



**universidad
de león**

TESIS DOCTORAL

**EFFECTIVIDAD DE LA APLICACIÓN DE UN PROGRAMA DE
EJERCICIO FÍSICO Y DE LA CORRIENTE DIRECTA
TRANSCRANEAL EN LA FATIGA, FRAGILIDAD, CALIDAD
DE VIDA Y MARCHA EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE**

Inés Muñoz Paredes

Programa de doctorado:

Salud, discapacidad, dependencia y bienestar

Tutor:

Jesús Seco Calvo

Dirigida por:

Jesús Seco Calvo y Juan Azael Herrero Alonso

León, 2023



**universidad
de león**

TESIS DOCTORAL

**EFFECTIVIDAD DE LA APLICACIÓN DE UN PROGRAMA DE
EJERCICIO FÍSICO Y DE LA CORRIENTE DIRECTA
TRANSCRANEAL EN LA FATIGA, FRAGILIDAD, CALIDAD
DE VIDA Y MARCHA EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE**

Inés Muñoz Paredes

Programa de doctorado:

Salud, discapacidad, dependencia y bienestar

Tutor:

Jesús Seco Calvo

Dirigida por:

Jesús Seco Calvo y Juan Azael Herrero Alonso

León, 2023

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a todas las personas que han sido partícipes de este maravilloso y largo viaje. A cada uno de vosotros que me habéis acompañado en cada etapa, y a los más sufridos por haberme ayudado a mantenerme firme y con fortaleza y saber sacar lo mejor de mí en cada bache que encontraba. A mis padres por haber sufrido este proceso de formación de igual forma que yo.

A mis directores, quien han sido mis guías y mentores durante este camino académico. En especial, expresar mi más profundo agradecimiento a Jesús por su orientación experta, por desafiarme a ir más allá de mis límites y por creer en mi potencial.

A Natalia y Alba, por ser unas excelentes fisioterapeutas, por su ayuda con los pacientes y que gracias a este trabajo hemos formado una bonita amistad.

A mis amigos y pareja, quienes han estado a mi lado en todo momento, gracias por su amistad, alegría y constante apoyo, pero sobre todo gracias por hacerme ver el mundo con otros ojos, restar importancia a los problemas y saber reiniciar en el momento adecuado.

Y agradecer a los verdaderos protagonistas de este trabajo, que han sido los participantes voluntarios de las asociaciones de Esclerosis Múltiple y Aspaym de Palencia. Gracias por vuestra cercanía, predisposición y generosidad al compartir vuestra experiencia.

ÍNDICE DE CONTENIDO

ÍNDICE DE FIGURAS	3
ÍNDICE DE TABLAS	4
ABREVIATURAS.....	5
RESUMEN	7
INTRODUCCIÓN	9
Esclerosis múltiple	9
<i>Etiología</i>	9
<i>Clasificación</i>	10
<i>Diagnóstico</i>	11
<i>Tratamiento</i>	15
Principales consecuencias	17
<i>Consecuencias de la Esclerosis Múltiple</i>	17
<i>Fatiga</i>	18
<i>Etiología de la fatiga</i>	19
<i>Variables psicológicas</i>	21
<i>Calidad de vida</i>	24
<i>Fragilidad</i>	27
<i>Capacidad física</i>	28
Impacto socioeconómico	30
Tratamiento de rehabilitación	31
<i>Ejercicio físico</i>	32
<i>Técnicas de estimulación cerebral no invasiva</i>	36
<i>Corriente directa transcraneal</i>	36
METODOLOGÍA	41
Diseño del estudio	41
Participantes	41
Aspectos éticos	42
Intervenciones	42

<i>Programa de ejercicios</i>	42
<i>Corriente Directa Transcraneal</i>	44
Procedimiento	45
OBJETIVOS	47
HIPÓTESIS	48
PRIMER ESTUDIO	49
SEGUNDO ESTUDIO	69
TERCER ESTUDIO	86
CONCLUSIONES	101
BIBLIOGRAFÍA	102
ANEXOS	115
Comité de Ética e Investigación Clínica (CEIC)	115
Programa de ejercicios	116
Hoja de información al paciente	118
Consentimiento informado	121
Consentimiento para la toma de imágenes y autorización para su uso	122
Formulario general de exención de responsabilidad	123
Escalas y test	125
<i>Cuestionario demográfico</i>	125
<i>Escala modificada de impacto de fatiga: MFIS</i>	127
<i>Escala de calidad de vida: MusiQol</i>	129
<i>Escala de depresión: Beck depression inventory</i>	132
<i>Escala de movilidad: UP AND GO</i>	135
<i>Test de capacidad de marcha: 6MWT y 2MWT</i>	135
<i>Test de equilibrio: Tinetti</i>	136
<i>Cuestionario internacional de actividad física: IPAQ</i>	137
<i>Escala de discapacidad: EDSS</i>	139

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Imagen de resonancia magnética típica de distribución de las lesiones en EM.	14
Figura 2. Resumen de las posibles causas del desarrollo de la esclerosis múltiple.	21
Figura 3. Relación entre fatiga, depresión y disfunción cognitiva.	23
Figura 4. Materiales.....	37
Figura 5. Posición Vértex. Áreas corticales marcadas de acuerdo con el sistema 10-20 EEG.....	45
Figura 6. Posición área DLPFC. Áreas corticales marcadas de acuerdo con el sistema 10-20 EEG.....	54
Figura 7. Diagrama de flujo CONSORT.....	59
Figura 8. Comparaciones por pares del test de Friedman. (a) Calidad de Vida Internacional en Esclerosis Múltiple (MusiQoL). (b) Escala de Impacto de Fatiga Modificada (MFIS).	64
Figura 9. Cambios en la presencia de fatiga según la Escala de Impacto de Fatiga Modificada (MFIS) después de la aplicación de CDT y el programa de ejercicio.....	79
Figura 10. Cambios en el tipo de depresión según la escala de Beck después de la aplicación de CDT y el programa de ejercicio.	79
Figura 11. Análisis de varianza de medidas mixtas de dos vías.	82
Figura 12. Diagrama de cajas y bigotes obtenido por los participantes en el 2MWT.	95
Figura 13. Diagrama de cajas y bigotes obtenido por los participantes en el 6MWT.	96

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Localización y síntomas comunes de la EM.	12
Tabla 2. Terapias no farmacológicas y fármacos recomendados para cada síntoma.....	16
Tabla 3. Programa de ejercicio desarrollado.	43
Tabla 4. Características demográficas y clínicas iniciales de los participantes.....	60
Tabla 5. Prueba de Wilcoxon para CDT y ejercicio antes y después: calidad de vida y fatiga.....	62
Tabla 6. Prueba de muestras emparejadas pre-post CDT y ejercicio: equilibrio, movilidad funcional, depresión y fatiga.	78
Tabla 7. Prueba de muestras pareadas pre-post para CDT y ejercicio en capacidad de marcha y fatiga.....	94

ABREVIATURAS

EM: Esclerosis múltiple

SNC: Sistema nervioso central

CDT: Corriente directa transcraneal

DLPFC: Corteza prefrontal dorsolateral

M1: Corteza motora primaria

TECNI: técnicas de estimulación cerebral no invasiva

mA: Miliamperios

EEP: Escala de esfuerzo percibido

IPAQ-SF: Cuestionario Internacional de Actividad Física en su Formato Corto

MusiQoL: Multiple Sclerosis International Quality of Life

EDSS: escala Expanded disability status

AVD: Actividades de la vida diaria

MQOLAVD: Subescala de actividades de la vida diaria de MusiQoL

MQOLBPS: Subescala de bienestar psicológico de MusiQoL

MQOLSIN: Subescala de síntomas de MusiQoL

MQOLRELSO: Subescala de relaciones sociales de MusiQoL

MQOLRELFA: Subescala de relaciones familiares de MusiQoL

MQOLSEX: Subescala de vida sexual de MusiQoL

MQOLAFR: Subescala de afrontamiento de MusiQoL

MQOLRECH: Subescala de rechazo de MusiQoL

MQOLRESAL: Subescala de relaciones con el sistema de salud de MusiQoL

VO₂max: Volumen máximo de oxígeno

TUG: Prueba de movilidad funcional

BDI-II: Cuestionario de depresión Beck

MFIS: Escala modificada del impacto de la fatiga

DE: Desviación estándar

6MWT: Test 6 minutos marcha

2MWT: Test 2 minutos marcha

MID: Diferencia mínimamente importante

HPA: eje hipotálamo-pituitario-adrenal

RESUMEN

Objetivo

El objetivo principal de esta tesis doctoral fue analizar los efectos tras la aplicación por separado de un programa de ejercicio de tipo concurrente y de la corriente directa transcraneal sobre el área de la corteza prefrontal dorsolateral izquierda, sobre la calidad de vida, fatiga, fragilidad y marcha en pacientes con esclerosis múltiple.

Métodos

Para ello se desarrollaron 3 ensayos clínicos diferentes. En los 3 estudios participaron 12 sujetos con EM remitente-recurrente y secundaria progresiva, a quienes se les aplicó un programa de ejercicio de tipo concurrente y estimulación mediante corriente directa transcraneal en el área de la corteza prefrontal dorsolateral izquierda, con un periodo de lavado entre ambas intervenciones de 5 meses. Ambas intervenciones se llevaron a cabo durante un período de 4 semanas y las variables estudiadas se evaluaron antes y después de las intervenciones.

Resultados

La aplicación de la CDT mostró mejoras significativas en las diferentes escalas de calidad de vida: actividades de la vida diaria ($r = 0,625$; $p = 0,037$) ($g = 0,465$), bienestar psicológico ($r = 0,856$; $p = 0,004$) ($g = 0,727$) y afrontamiento ($r = 0,904$; $p = 0,18$). También mostró mejoras significativas en equilibrio ($p < 0,05$, $g = 0,632$), depresión ($p < 0,05$, $g = 0,402$), movilidad funcional ($p < 0,05$, $g = 0,297$) fatiga ($p < 0,05$, $g = 0,526$). Sin embargo, la CDT no produjo mejoras significativas en la capacidad de caminar.

En cuanto a la aplicación del programa de ejercicio, produjo mejoras significativas en las subescalas de calidad de vida: actividades de la vida diaria ($r = 0,853$; $p = 0,003$) ($g = 0,570$) y bienestar psicológico ($r = 0,693$; $p = 0,041$) ($g = 0,417$). También se observaron mejoras significativas en equilibrio ($p < 0,01$, $g = 0,418$), depresión ($p < 0,001$, $g = 0,540$), movilidad funcional ($p < 0,01$, $g = 0,262$) y fatiga ($p < 0,01$, $g = 0,742$). Por último, la aplicación del programa de ejercicio produjo mejoras significativas en el 6MWT ($p < 0,001$, $g = 0,159$) y el 2MWT ($p < 0,001$, $g = 0,182$).

Conclusión

La aplicación por separado de un programa de ejercicio de tipo concurrente y de la CDT sobre el área DLPFC izquierda produjeron mejoras sobre la calidad de vida, depresión, equilibrio, movilidad funcional y fatiga. En cuanto a la capacidad de caminar el programa de ejercicio si mostró mejoras significativas pero la CDT no.

INTRODUCCIÓN

Esclerosis múltiple

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica y autoinmune del sistema nervioso central (SNC), caracterizada por áreas macroscópicas y microscópicas de desmielinización, episodios de inflamación y pérdida axonal, convirtiéndose en una de las causas más comunes de discapacidad neurológica en adultos jóvenes del mundo occidental. La EM se caracteriza por lesiones desmielinizantes que producen síntomas neurológicos típicos, pero también inespecíficos: pérdida de visión por neuritis óptica, pérdida sensorial y debilidad muscular por mielitis transversa, patología de nervios craneales debido a una disfunción del tronco encefálico o ataxias por lesiones cerebelosas importantes, que provocan discapacidad y deterioro de calidad de vida especialmente en jóvenes profesionalmente activos(1-4).

Etiología

Comúnmente se dice que la causa de esta enfermedad es desconocida, sin embargo, se acepta la hipótesis de que se desencadena por la interacción entre la susceptibilidad genética y un factor ambiental no conocido. Entre los factores ambientales que se han evaluado, existen pruebas sólidas que apoyan una asociación entre la infección por el virus Epstein-Barr, el tabaquismo, los niveles bajos de vitamina D y un aumento de la obesidad durante la adolescencia con un mayor riesgo de desarrollar EM(5). Dicha susceptibilidad provocaría células T autorreactivas, que tras un periodo de latencia serían activadas originando una reacción autoinmune, que daría paso a la reacción de inflamación y desmielinización y posterior neurodegeneración. Asimismo, se ha observado que aquellos individuos que realizan actividad física son menos propensos al desarrollo de la EM, ya que el ejercicio de alta intensidad podría aumentar la concentración de células T en sangre, lo que podría contribuir como efecto protector. Sin embargo, no debemos olvidar que los antecedentes familiares de EM en función del parentesco y sexo del familiar afectado también incrementan el riesgo de padecer la enfermedad(6,7).

La distribución y prevalencia de la enfermedad es heterogénea, afecta a adultos jóvenes y con mayor frecuencia a mujeres (3:1). En cuanto a la media global de prevalencia es de 33 por cada 100.000 personas con una gran variedad entre países, siendo Norte América y Europa los que cuentan con una mayor prevalencia (con 140 y 108 por cada 100.000 personas respectivamente) (8,9). En España la incidencia y prevalencia de la EM ha ido en aumento las últimas décadas, determinando la prevalencia en 125 personas por cada 100.000 habitantes(10). Es importante tener en cuenta estos datos, ya que si se compara con el resto de la población, aquellas personas que padecen esta condición patológica tienen un ratio de mortalidad mayor y una esperanza de vida más corta, aproximadamente de unos 10 años menos(11).

Clasificación

Los fenotipos de la esclerosis múltiple pueden clasificarse como recurrentes o progresivos, los cuales se caracterizan por la gravedad de los signos y síntomas, la frecuencia de las recaídas, la tasa de empeoramiento, la discapacidad residual y el deterioro. Los fenotipos que se han definido son(9,12,13):

- Esclerosis múltiple recurrente-remitente, donde después del primer evento o síndrome clínicamente aislado se producirán nuevas recaídas. La recuperación de estas recaídas puede ser completa o parcial. Representa el 85% de los pacientes.
- Después de este periodo inicial un 50% de los pacientes avanzan hasta una fase progresiva de la enfermedad, con o sin recaídas que constituyen la Esclerosis múltiple progresiva secundaria.
- Esclerosis múltiple primaria progresiva, se caracteriza por un deterioro neurológico lento y progresivo desde su inicio. Puede presentar estabilizaciones ocasionales y mejorías menores temporales. Representa el 15% de los pacientes.
- Esclerosis múltiple progresiva recurrente: se manifiesta en aquellos casos donde tras un curso progresivo de la enfermedad el paciente presente exacerbaciones ocasionales.

Sin embargo, un nuevo sistema de clasificación fue desarrollado por consenso en 2013, lo que permitió una clasificación más centrada en la práctica clínica. Este sistema clasifica la EM en progresiva secundaria y en progresiva primaria basándose en la actividad, (activa versus no activa) y en la progresión (progresiva versus no progresiva). La actividad se determina por las recaídas o la actividad detectada en la resonancia magnética, mientras que la progresión se determina por la presencia mantenida de la discapacidad(11).

También existe la Esclerosis Múltiple en la población pediátrica, aunque en esta población está considerado como trastorno relativamente raro. La edad de inicio de los síntomas varía entre los 8 y los 16 años y supone entre el 2,7% y el 4,4% de los casos totales. Las recaídas en esta población suelen ser más numerosas, pero la recuperación física tiende a ser más completa. Los cuadros clínicos más frecuentes son neuritis óptica, mielitis transversa y disfunción neurológica monofocal o polifocal inespecífica que puede incluir disfunciones motoras, sensitivas o autonómicas, síntomas del tallo cerebral y síntomas cerebelosos, conjunto de síntomas que podemos agrupar en el llamado síndrome clínico aislado(5,14).

Diagnóstico

La EM comienza mucho antes de la primera manifestación clínica, ya que varios estudios indican que el tiempo de exposición a los factores de riesgo que desencadenan la enfermedad varía entre 10 y 20 años. La sospecha de esta patología comienza cuando la persona presenta lesiones en el sistema nervioso central, las cuales pueden ocurrir de forma monosintomática o polisintomática en función de la localización de la lesión y estableciéndose de manera clínica o radiológica. La presentación más común de los síntomas se distribuye en el nervio óptico, médula espinal, tronco del encéfalo y cerebelo y hemisferio cerebral, en la **tabla 1** se recoge la sintomatología más frecuente(5,11,15).

Tabla 1. Localización y síntomas comunes de la EM.

Localización	Síntomas
Nervio óptico	Hemiparesia Hipoestesia, disestesia, parestesia Disfunción urinaria y/o fecal
Tronco del encéfalo y cerebelo	Diplopía Vértigo Marcha atáxica Parálisis facial y/o hipoestesia facial Temblor postural
Hemisferio cerebral	Hemiparesia faciobraquial y crural Hemihipoestesia faciobraquial y crural

La necesidad de realizar un diagnóstico precoz de la enfermedad es vital, ya que la respuesta al tratamiento farmacológico que modifican la historia natural de la enfermedad es superior si se realiza en las fases iniciales de la misma. Asimismo, la primera fuente de diagnóstico de estos pacientes son los servicios de urgencias de los hospitales, donde se diagnostican al menos un tercio de los pacientes con EM(16).

Existen diferentes pruebas diagnósticas para determinar la presencia de esta patología(17):

- Resonancia magnética: es la técnica más sensible y utilizada en la detección de lesiones desmielinizantes en el SNC en pacientes de EM. Los avances en esta técnica permiten visualizar lesiones cerebrales y de la médula espinal, localizar y caracterizar las lesiones, ya que se puede obtener información sobre la ubicación, tamaño y la carga de las lesiones. Además, la utilización de resonancias magnéticas con contraste permite revelar lesiones activas, que indican una inflamación reciente en el SNC.
- Examen del líquido cefalorraquídeo: puede ser útil para proporcionar evidencia de inflamación intratecal y excluir otros criterios diagnósticos, pero no es formalmente necesario para el diagnóstico. La presencia de bandas oligoclonales, que son inmunoglobulinas G en el líquido cefalorraquídeo es señal específica para la EM, una vez presentes estas bandas tienden a persistir indefinidamente y parecen tener patrones estables de clonalidad.

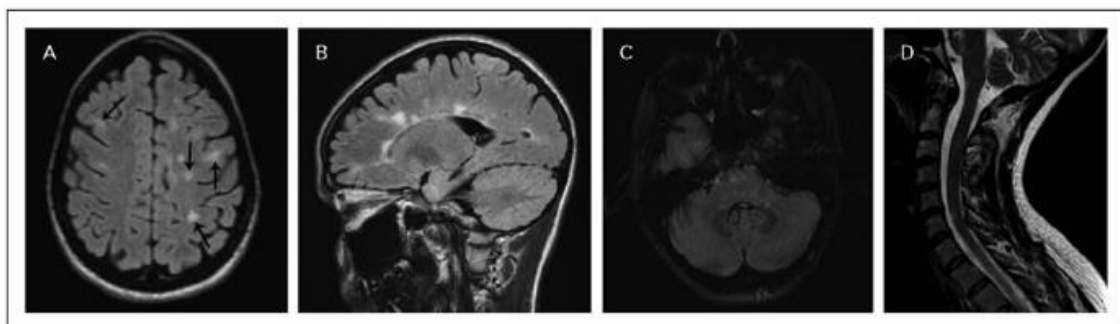
- Potenciales evocados: son una prueba neurofisiológica que proporciona evidencia de disfunción en las vías eferentes y aferentes que pueden no estar afectadas clínicamente. Los más comúnmente aplicados son los potenciales evocados visuales, utilizados como una medida de la visión central, pero también se cuenta con los potenciales evocados somatosensoriales para medir la desmielinización de las vías sensoriales centrales, o los potenciales evocados motores, los cuales pueden ser útiles desde el punto de vista pronóstico de la EM.
- Tomografía de coherencia óptica de la retina: la capa de fibras nerviosas de la retina está compuesta por axones de células ganglionares de la retina, que se agrupan para formar el nervio óptico. En la EM se suele producir un adelgazamiento de las fibras nerviosas de la retina, lo que se puede objetivar mediante la oftalmoscopia directa y se puede cuantificar mediante la tomografía de coherencia óptica.

El criterio diagnóstico ha evolucionado con el tiempo basándose en los avances e incorporaciones de la tecnología. No existe una prueba única para el diagnóstico de la Esclerosis Múltiple, pero como se ha hecho referencia, una de las herramientas más utilizada es la resonancia magnética, excelente biomarcador de inflamación y de actividad de la enfermedad. Por ello esta prueba puede ser útil para monitorizar el tratamiento en la fase inflamatoria, aunque los potenciales evocados también proporcionan una medida fiable de la desmielinización. En cuanto a las lesiones cerebrales son de carácter ovoide, bien circunscritas, orientadas perpendicularmente a los ventrículos y ocurren en localizaciones características: periventricular, yuxtacortical e infratentorial. Como ya se ha explicado, las lesiones pueden aparecer en todo el SNC y son fácilmente reconocibles en la sustancia blanca como áreas focales de desmielinización, inflamación y reacción glial. Pero la mielina no es exclusiva de la sustancia blanca y la desmielinización en la EM también afecta a la sustancia gris. En cuanto a las lesiones corticales, aproximadamente un 50% son de origen perivascular. A menudo, el vaso inflamado está cerca de la unión leucocortical y la desmielinización afecta tanto a la sustancia gris como a la blanca, en otras ocasiones, se ve afectada una pequeña vena cortical penetrante y solo se alteran las capas corticales centrales. Las lesiones de la médula espinal son una fuente importante de discapacidad clínica,

resultando su atrofia de la desmielinización focal y de la degeneración axonal. Todas las pruebas que se realizan se llevan a cabo bajo un protocolo denominado criterios McDonald con el que se pretenden acelerar el diagnóstico de la enfermedad. De acuerdo con estos criterios revisados y actualizados en 2017, estos son los puntos principales a considerar al hacer un diagnóstico de EM(3,11,18,19).

- Bandas oligoclonales: bandas de proteínas en el líquido cefalorraquídeo relacionadas con la inflamación del sistema nervioso central.
- Tipos de lesiones: se debe demostrar la diseminación en el espacio y en el tiempo de las lesiones desmielinizantes. La diseminación en el espacio indicaría que el daño se ha producido en más de una localización del sistema nervioso, y en el tiempo que ha habido afectación en diferentes momentos de la evolución de la enfermedad.
- Lugar de las lesiones: en los nuevos criterios definidos se han añadido la localización de lesiones corticales, además de las yuxtacorticales.
- Una de las consideraciones esenciales que debe presentar el diagnóstico es que no haya una mejor explicación para los síntomas y signos que un diagnóstico de EM.

Figura 1. Imagen de resonancia magnética típica de distribución de las lesiones en EM.



(A) imagen axial lesión yuxtacortical. (B) imagen sagital de lesión periventricular. (C) imagen axial lesión infratentorial. (D)imagen sagital de lesión en médula espinal. (19).

Tratamiento

El tratamiento debe ser multidisciplinar incluyendo: neurólogo, oftalmólogo, médico de familia, trabajador social y organizaciones locales o nacionales de afectados y familiares de EM. También debe existir fácil acceso a profesionales de salud mental y al personal de rehabilitación/fisioterapia. Es importante evitar el aislamiento del enfermo y que exista un contacto entre todos los profesionales y asociaciones que le atienden. El tratamiento se puede dividir en tres categorías: manejo de las recidivas, tratamiento modificante de la enfermedad y tratamiento de los síntomas(15,20).

Hasta principios del 2020 sólo estaba disponible un único tratamiento farmacológico para la Esclerosis múltiple progresiva primaria, el ocrelizumba. A día de hoy, existe también el Mayzent (siponimod) pautado para la Esclerosis Múltiple secundaria progresiva. De manera menos específica, también existen diferentes fármacos para cada sintomatología. Sin embargo, es importante tener en cuenta que esta enfermedad se debe abordar desde un punto de vista multidisciplinar, en la **tabla 2** podemos ver las terapias no farmacológicas recomendadas para cada sintomatología(15,21,22).

Tabla 2. Terapias no farmacológicas y fármacos recomendados para cada síntoma.

Síntoma	Fármaco	Terapia no farmacológica
Fatiga	Amantidina	Terapia ocupacional Fisioterapia Programa de ejercicio físico Terapia cognitivo conductual Educación para el manejo de la fatiga
Alteración cognitiva Ej: Depresión	Citalopram Duloxetina	Neuropsicología Terapia cognitivo conductual
Espasticidad	Gabapentina Baclofeno Clonazepam	Fisioterapia
Alteraciones de la vejiga	Oxibutinina Tolterodina Solifenacina	Uroneurología
Dolor	Pregabalina Gabapentina Amitriptilina	Entrenamiento de la marcha Estimulación nerviosa transcutánea de alta frecuencia Terapia de ejercicio físico
Ataxia/temblor	Clonazepam Propranolol Levetiracetam	Fisioterapia Terapia ocupacional Terapia audiovestibular

Como marcador clínico de respuesta al tratamiento se debe de tener en cuenta los brotes o recidivas, definidos como la aparición de síntomas de disfunción neurológica de más de 24 horas. La frecuencia de estas recidivas disminuye a medida que avanza el tiempo de diagnóstico y la edad, y la mayoría pueden ser manejadas sin necesidad de hospitalización, pero siempre deben ser comunicadas a los servicios de neurorrehabilitación y al equipo médico(3,15,23).

Principales consecuencias

Consecuencias de la Esclerosis Múltiple

Las lesiones del SNC que causa esta enfermedad no siempre se manifiestan como síntomas clínicos detectables y claramente atribuibles. Es importante considerar que la clínica está determinada por la localización de las lesiones. Sin embargo, las lesiones tienden a localizarse en sitios concretos, y con más frecuencia en: nervio óptico, sustancia blanca periventricular, pedúnculos cerebelosos y cordones posteriores medulares. El síntoma de comienzo más frecuente es la alteración de la sensibilidad, seguidas de las alteraciones motoras. Otros síntomas menos frecuentes son los producidos por la alteración del tronco cerebral, como la disartria, parálisis facial o vértigos. Como alteración visual se destaca la aparición de un escotoma central con una disminución de la agudeza visual. Otra alteración, pero algo menos frecuente es la inestabilidad de la marcha, disimetría, ataxia, alteración de los esfínteres o deterioro mental. Sin embargo, se ha comprobado que aquellos pacientes que presentan en el primer brote síntomas sensitivos o una neuropatía óptica tienen un mejor pronóstico que aquellos que comienzan con una afectación cerebelosa, esfinteriana o motora(3,20,24).

A medida que esta enfermedad va progresando las alteraciones motoras son las más frecuentes (un 90-95%), seguidas de las alteraciones sensitivas (77%) y de las cerebelosas (75%). Este conjunto de síntomas formaría parte de los síntomas derivados de la enfermedad, ya que en la EM encontramos dos tipos de síntomas: los síntomas derivados de la enfermedad en sí y los derivados de los desórdenes psiquiátricos. Aquellas personas que sufren estos síntomas en su conjunto pueden llegar a alterar su rendimiento en el trabajo y afectar a sus relaciones personales y familiares(25,26).

En cuanto a los síntomas derivados de los desórdenes psiquiátricos, la depresión, ansiedad y los problemas de sueño son los más comunes. Es importante tener en cuenta estos síntomas, ya que por ejemplo la depresión presenta una prevalencia del 24% en esta enfermedad, además constituye el factor más importante en las valoraciones de calidad de vida y se asocia a altos ratios de recaídas, muchos de los cuales finalizan en hospitalización(25).

Aunque sin duda, el síntoma por excelencia de esta población es la fatiga, afectando al 80% de esta población y siendo más frecuente en la Esclerosis múltiple progresiva, tanto primaria como secundaria, seguido del dolor, el cual llegan a experimentar el 75% de los pacientes. No obstante, se ha establecido que en la mayoría de los casos el dolor experimentado es secundario a otros síntomas como la fatiga, espasticidad o alteraciones cognitivas(25,27).

Para hacerse una idea de las limitaciones que suponen las consecuencias de esta patología, se ha establecido que casi un 50% de los pacientes con EM necesitan un sistema de soporte o de ayuda para desplazarse tras 15 años del comienzo de la enfermedad. Esto genera una disminución de sus actividades de la vida diaria, aumento de la discapacidad, disminución de la calidad de vida, o desacondicionamiento físico entre otras(28).

Fatiga

Según la guía de práctica clínica para la Esclerosis múltiple entendemos la fatiga como una falta subjetiva de energía física y/o mental percibida por el individuo o el cuidador para interferir en las actividades de la vida diaria, presentando un gran impacto en la calidad de vida de los pacientes. Es por ello, que la fatiga en sus grados más severos puede llegar a limitar la vida social de los pacientes e inducir altos índices de discapacidad. La prevalencia europea de este síntoma en aquellas personas que sufren EM es de 83 por cada 100.000 y un 55% de quienes la padecen afirman que es el peor síntoma que han experimentado(29–32).

Se pueden diferenciar dos tipos de fatiga: la fatiga central que correspondería a la definición arriba citada y la fatiga periférica la cual produce una incapacidad creciente para generar la fuerza necesaria para realizar una tarea debido a un fallo en la producción de fuerza a nivel del músculo(24).

Etiología de la fatiga

Hoy en día sigue abierto el debate de si la presencia de fatiga en EM es un fenómeno independiente o una alteración influenciada por un conjunto de síntomas clínicos, o la combinación de ambos. Lo que sí que se conoce es que la duración de la enfermedad no se correlaciona con la fatiga(33).

La patofisiología de la fatiga es compleja y no se ha llegado a comprender del todo, lo que sí que se puede afirmar es que mecanismos periféricos y centrales están implicados en este síntoma. En lo que se refiere a la implicación de los mecanismos centrales, la sobreactivación de las regiones frontales podría explicar el deterioro de los circuitos inhibitorios de las personas con EM. Por lo tanto, la fatiga primaria podría tener su origen en los procesos de desmielinización y neurodegeneración que se producen a lo largo de la enfermedad. Por otro lado, la fatiga de origen secundario puede tener su origen en los fármacos, alteraciones del estado de ánimo y del sueño, siendo esta última la causa más prevalentes de la fatiga de origen secundario(34–40).

Existen varios organismos o estructuras implicadas en la aparición de la fatiga (**Figura 2**)(33,41):

- Relaciones anatómicas: el circuito cortico-estriado-tálamo-cortical: estudios de resonancia magnética han identificado los que podrían ser los circuitos o redes de la fatiga en EM, encontrando el circuito fronto-estriado, el circuito parieto-estriado el circuito cortico-cortical que incluye las regiones fronto-frontal y fronto-parietal y el circuito interhemisférico que consiste en el cuerpo calloso y sus fibras irradiadas. Y todos ellos en su conjunto se denominan circuito cortico-estriado-tálamo-cortical.

Relaciones fisiológicas y neuroquímicas: la inflamación y la neurodegeneración sirven como base para explicar los hallazgos radiológicos. Los mediadores inflamatorios intervienen a través de numerosos mecanismos, obteniendo como resultado final una despolarización de la conducción y una degeneración axonal. Otros mediadores inflamatorios como $TNF\alpha$, $IFN\gamma$ y $IL-1\beta$ son abundantes en el fluido cerebrospinal en los pacientes con EM, lo que puede generar otra vía hacia la neurodegeneración.

Relaciones neuroendocrinas: existen discrepancias sobre si existe una asociación entre el eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA) y la presencia de fatiga en EM, lo que sí se ha determinado es que existe una hiperactivación de este eje en esta enfermedad. Desde un punto de vista neuroanatómico, la parte posterior del hipotálamo es el “centro de control” cuya función es asegurar las conexiones del hipotálamo con otras áreas. Una de estas conexiones está formada por las neuronas histaminérgicas que constituyen uno de los sistemas de activación ascendente, y las neuronas de la zona dorsolateral del hipotálamo que secretan el neuropéptido hipocretin-1/orexin-A que envía proyecciones a numerosas zonas cerebrales como el tronco del encéfalo. El Orexin-A está implicada en la modulación sueño-vigilia, arousal, energía y motivación. Pero el efecto de este péptido puede verse alterado si existe neuroinflamación en el sistema que lo produce, lo que podría llegar a generar alteraciones del sueño y fatiga.

Relaciones neuroinmunes: la alteración en la regulación inmunológica en los inicios de la enfermedad podría plantear la posibilidad de la contribución de la inflamación de las citoquinas en la patofisiología de la fatiga en la EM. Esto se basa en que los pacientes con fatiga en EM presentan altos niveles de citoquinas, especialmente de $TNF\alpha$ y $IFN\gamma$.

Figura 2. Resumen de las posibles causas del desarrollo de la esclerosis múltiple.

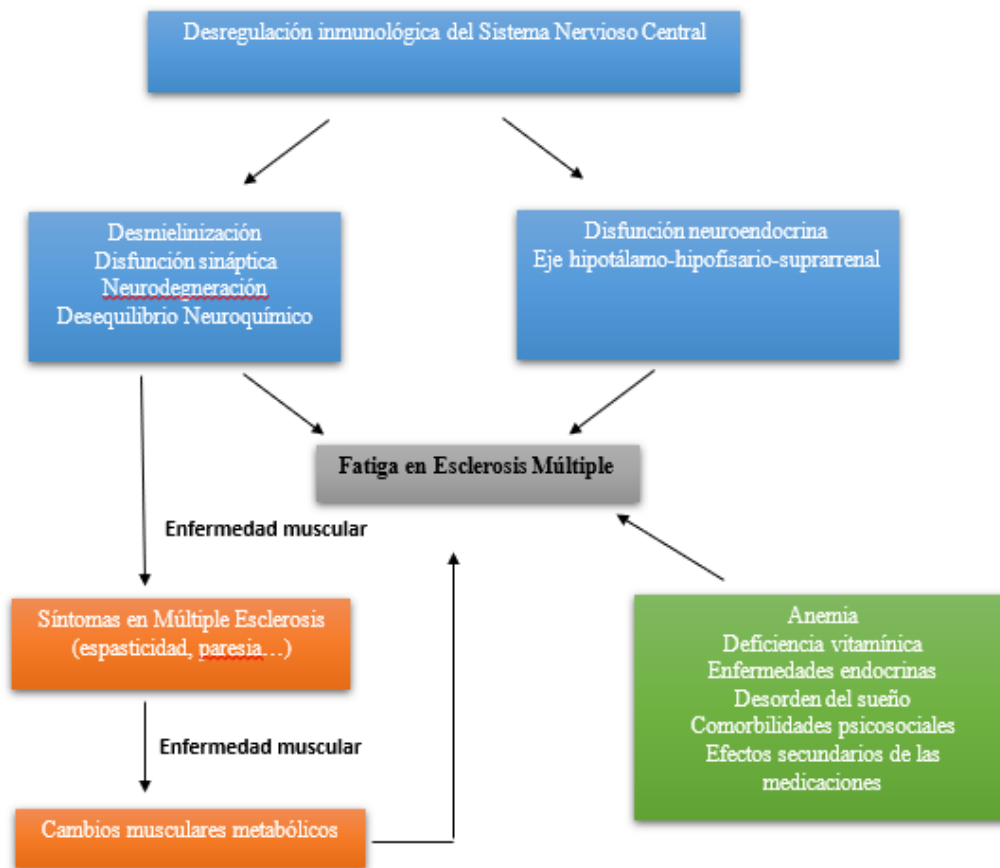


Figura modificada de Akcali et al (2017)(41).

No debemos de olvidar que la fatiga es un síntoma multidimensional y podemos dividirla en tres componentes: físico, psicológico y cognitivo. Todos los componentes son evaluados de manera subjetiva, para ello podemos utilizar alguno de los múltiples cuestionarios que existen para valorar este síntoma como es la escala modificada del impacto de la fatiga en Esclerosis Múltiple(33,42).

Variables psicológicas

Las comorbilidades y/o afectaciones psicológicas se conocen desde que se describió la EM por primera vez, a pesar de ello no han sido ampliamente estudiadas hasta las últimas tres décadas, siendo los diagnósticos más comunes la depresión, ansiedad y trastornos del sueño. Entre ellas la depresión, es la condición más estudiada, debido a su aumento en las personas con EM y debido a que representa uno de los principales determinantes de la calidad de vida, que puede llevar a intenciones autolíticas y tener

un impacto en el cumplimiento de los tratamientos modificadores de la enfermedad. Por lo tanto, el reconocimiento de los síntomas depresivos en pacientes con EM en la práctica clínica es primordial, ya que son potencialmente tratables. Debido a que se han establecido alteraciones estructurales en el cerebro y se han determinado factores inmunoinflamatorios, genéticos y psicosociales en pacientes con depresión en EM se sugiere que la depresión no solo puede ser un trastorno afectivo asociado a esta enfermedad. Si no, que puede considerarse una complicación de la propia EM, sin embargo, la evidencia actualmente disponible para identificar de manera definitiva las causas de la depresión en estos pacientes es insuficiente(25).

La depresión es siempre un diagnóstico clínico. Sin embargo, los instrumentos de calificación son útiles para la detección de pacientes para evaluar la gravedad de los síntomas y para evaluar el curso clínico y la respuesta al tratamiento. Entre una gran variedad de instrumentos disponibles, el inventario de depresión de Beck y la escala hospitalaria de ansiedad y depresión han sido evaluados diagnósticamente en pacientes con EM y tienen propiedades psicométricas que son sensibles al cambio(26).

Como se ha mencionado anteriormente la depresión y ansiedad son síntomas prevalentes en esta enfermedad, pudiendo coexistir junto al síntoma de fatiga. De hecho, se ha determinado que el aumento de la fatiga se relaciona con la aparición de la depresión. Una de las causas de esta asociación es que la fatiga, ansiedad y depresión comparten mecanismos patofisiológicos, de hecho, las lesiones que se producen en la EM presentan alteraciones en las conexiones cortico-corticales y cortico-subcorticales. Es por ello, por lo que varios estudios demuestran que al existir síntomas relacionados con la depresión la fatiga es más difícil de tratar y de gestionar en esta patología(25,26,43,44).

Por lo tanto, la fatiga también está altamente correlacionada con la depresión, estableciendo que aquellos pacientes deprimidos tienen mayores síntomas de fatiga y que esta puede ser más difícil de tratar cuando hay una depresión no tratada. La causalidad si existe es compleja, ya que la depresión puede predecir la fatiga y la ansiedad posteriores, mientras que la ansiedad y la fatiga pueden predecir la depresión posterior. Los factores psicológicos, como la sensación de pérdida de control, podrían ser un componente subyacente compartido. En la **figura 3** observamos una

representación de la relación entre la depresión, fatiga y disfunción cognitiva en la EM. Esta relación plantea desafíos tanto diagnósticos como terapéuticos, dado que la mejor base de evidencia para las intervenciones farmacológicas es sobre la depresión, es prudente considerar primero el tratamiento de los síntomas depresivos antes que el de la fatiga en los casos que coexistan ambas variables, sobre todo porque la fatiga puede ser más difícil de tratar cuando se trata de una depresión no tratada presente. Tanto en la depresión como en la fatiga, también es importante considerar intervenciones no farmacológicas como el ejercicio físico, que pueden tener efectos beneficiosos sobre ambas(25,45).

Figura 3. Relación entre fatiga, depresión y disfunción cognitiva.

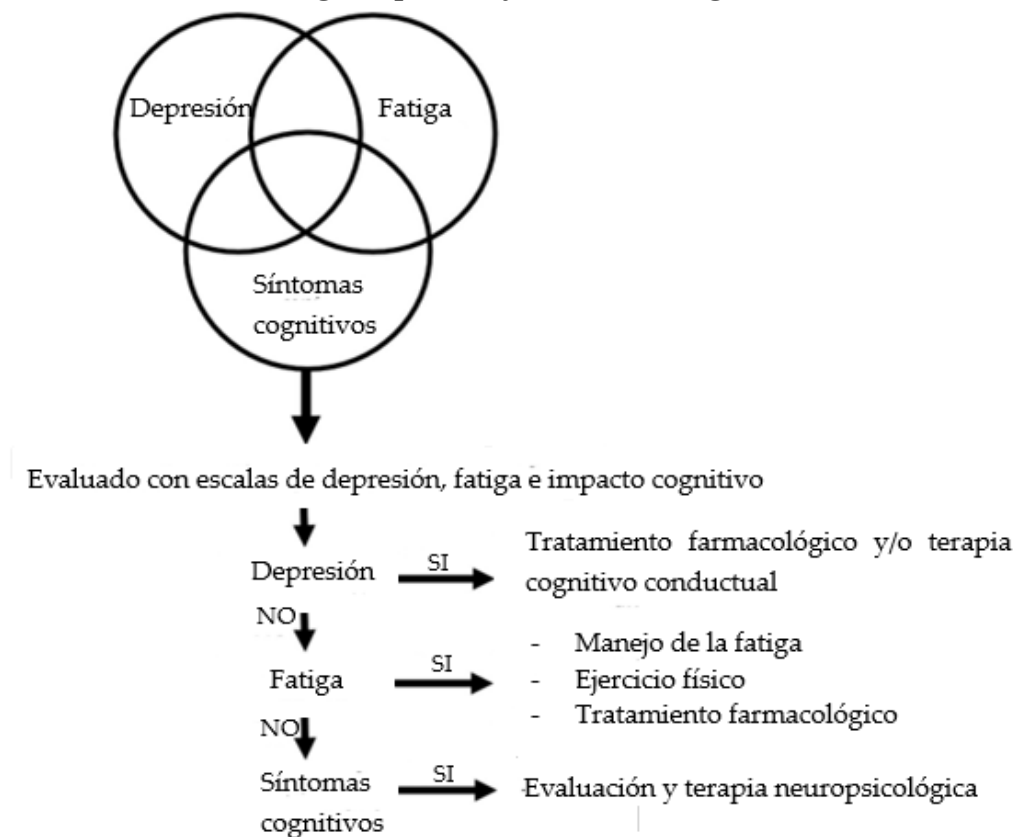


Figura modificada de Brenner et al (2016)(25).

Además, se establecen otras relaciones entre la depresión y demás variables, como la relación entre la depresión y la disfunción cognitiva. La disfunción cognitiva es una de las principales causas de discapacidad en pacientes con EM, con una prevalencia que oscila entre el 45% y 65%. La memoria, aprendizaje, atención, y la velocidad de procesamiento de la información son los dominios cognitivos más afectados.

Actualmente, se reconoce ampliamente la idea de que la depresión y la cognición están de alguna manera relacionadas entre sí. De hecho, los pacientes con EM con depresión presentan un menor rendimiento en varios dominios cognitivos, como la memoria de trabajo o la velocidad de procesamiento de la información(46,47).

Por último, es importante no olvidar que las limitaciones individuales en la autonomía durante las actividades de la vida diaria o los roles sociales, se asocian con un menor bienestar, adaptación psicológica y un estado de ánimo más bajo. Por lo tanto, algunos estudios determinan que la discapacidad derivada de la EM podría ser un predictor de la depresión, con una relación más estrecha en el primer año después del diagnóstico, o en asociación con el afrontamiento basado en las emociones, incertidumbre y la pérdida de esperanza. De igual forma, Voss(46) describió en su estudio que la incapacidad para socializar y participar en actividades de ocio debido a la fatiga o discapacidad física afectaba negativamente a la salud mental de los pacientes con EM, siendo más altas las tasas de depresión en pacientes con EM.

Calidad de vida

La calidad de vida es un aspecto fundamental a considerar en el manejo y tratamiento de la EM. Se entiende como un constructo multidimensional con al menos cuatro dominios: estatus funcional, síntomas relacionados con la enfermedad y relacionado con el tratamiento, funcionamiento psicológico y funcionamiento social. A medida que la enfermedad progresa, los síntomas pueden ser debilitantes y tener un impacto significativo en la calidad de vida de los pacientes, ya que estas personas a menudo experimentan síntomas como fatiga, dolor, trastornos del sueño, dificultades cognitivas y emocionales, todos los cuales pueden afectar su funcionamiento diaria y su capacidad para participar en actividades sociales y laborales. Las alteraciones cerebrales en general, entre la que se incluye la EM, presentan además de una baja calidad de vida, bajo estado de ánimo y depresión, sensibilidad al estrés y disfunción cognitiva. Estas secuelas son interdependientes, ya que la depresión y el deterioro cognitivo son dos factores primordiales que influyen en la calidad de vida, mientras que la cognición se ve afectada negativamente por la depresión. Todo ello en la EM se asocia con consecuencias adversas, como la disminución de la adherencia al tratamiento, la pérdida de autonomía

e incluso la mortalidad, lo que conlleva a alteraciones en el desempeño funcional del individuo, que incluye la disfunción en la realización de las actividades de la vida diaria (AVD). Varios estudios muestran como los pacientes con EM manifiestan dependencia y empeoran sus capacidades al realizar las AVD, independientemente de la duración y la gravedad de la enfermedad. Estas limitaciones podrían afectar a la percepción de la salud física y mental de estas personas, a lo que se suma que la progresión de la discapacidad entre los pacientes con EM se asocia con una peor salud percibida. Por todo lo que conlleva, y por su carácter progresivo y degenerativo es uno de los factores más importantes en los pacientes con EM, ya que debemos considerar la experiencia y estado continuo del paciente, teniendo en cuenta que los valores de la calidad de vida en EM son más bajos que los de la población general(25,48,49).

Otro de los síntomas a tener en cuenta es la fatiga y la interrelación que tiene con la calidad de vida en el contexto de la esclerosis múltiple. De esta forma la fatiga puede afectar significativamente a la calidad de vida de los pacientes, ya que limita su capacidad para participar en AVD, actividades laborales y recreativas. Además, la fatiga prolongada en el tiempo puede influir en la función cognitiva, estado de ánimo y en la capacidad de concentración, hechos que repercuten en la calidad de vida general. Por tanto, es importante abordar y gestionar adecuadamente la fatiga en pacientes con EM, ya que el tratamiento de la fatiga ayudaría a mejorar el aspecto de la calidad de vida de estos pacientes, generando un impacto significativo en su bienestar y funcionalidad(49,50).

Es interesante considerar que la forma de evolución inicial de la EM se relaciona con su progresión en cuanto a la discapacidad. Por ello, aquellos pacientes con un subtipo primario-progresivo alcanzan más rápidamente una discapacidad que aquellos con una evolución de carácter remitente recurrente. De igual manera, la actividad inflamatoria, la cual se refleja en forma de brotes al comienzo de la enfermedad puede darnos un pronóstico en cuanto a la progresión de discapacidad, aunque solo es válido hasta que se alcanza una discapacidad de 3-4 puntos según la escala Expanded disability status (EDSS). Ese plazo de tiempo lo debemos de considerar como la “ventana terapéutica” en la que centrar los esfuerzos terapéuticos antes de que la discapacidad evoluciones de manera continua(1,51).

Los síntomas motores y emocionales relacionados con la enfermedad que generan un deterioro de la calidad de vida pueden ser realmente incapacitantes para el paciente y sus familias, ya que necesitan de más ayuda para realizar las actividades de la vida diaria, lo que afecta negativamente a su independencia. Por ello, la mejora de estas características debería de convertirse en un objetivo importante en este tipo de población(48,52).

No debemos pasar por alto los factores sociales que rodean a esta patología, los cuales se producen fundamentalmente por la sintomatología, el empeoramiento o su curso de evolución inestable. Aunque este aspecto de la enfermedad no se ha estudiado tanto como otros, se evidencia un impacto negativo en la calidad de vida de estos pacientes y de sus cuidadores. Un estudio llevado a cabo con pacientes de EM con un subtipo recurrente-remitente, reflejó que aquellos pacientes con al menos 13 años de escolarización y con empleo estable presentaban mayores puntajes en los dominios del cuestionario MusiQol, que aquellos pacientes con EM y un nivel de estudios más bajo(53).

En cuanto a la valoración de la calidad de vida en EM es de especial importancia debido a su gran deterioro, ya que es mucho peor que en otras enfermedades crónicas, a su vez, los pacientes consideran que la calidad de vida y el estado de ánimo depresivos son más importantes para su salud que los síntomas físicos y mentales específicos de la enfermedad. A pesar de ello, no existe un acuerdo acerca de cuál es la escala de calidad de vida apropiada en esta población, ya que existen una gran variedad desarrolladas en los últimos años e incluso algunos estudios han seguido utilizando escalas genéricas. Las escalas específicas más frecuentemente utilizadas son: Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS-29), Functional Assessment of Multiple Sclerosis (FAMS), Multiple Sclerosis Quality of Life inventory (MSQLI) y Multiple Sclerosis International Quality of Life (MusiQol)(50,53).

Fragilidad

Entendemos la fragilidad como una condición multidimensional, la cual aumenta la vulnerabilidad al estrés y/o genera una condición limitada de energía, lo que genera un riesgo en la salud en quienes la padecen. Existe un consenso cada vez mayor, de que los indicadores de fragilidad incluyen: la función cognitiva, el estado de ánimo, la fuerza, la resistencia, el equilibrio, el rendimiento al caminar y la baja actividad. A su vez, la literatura actual indica que es probable que la fragilidad también implique disminuciones en la complejidad fisiológica o la reserva en otros sistemas, lo que puede conducir a la pérdida de la capacidad homeostática para poder resistir los factores estresantes. De esta forma, el ciclo de fragilidad descrito por Fried(54) hace referencia a un ciclo negativo de desnutrición, disminución de la fuerza, tolerancia al ejercicio y disminución del gasto energético total, donde cualquier evento adverso puede activarlo o potenciarlo(54,55).

A pesar de que la descripción original del fenotipo fragilidad excluía a los pacientes menores de 65 años, se ha determinado que esta situación clínica también puede afectar a personas más jóvenes. De hecho, la relación entre la fragilidad y la neurociencia ha sido amplio objeto de estudio, obteniendo hallazgos como la predicción de una futura discapacidad en aquellos sujetos que presenten fragilidad. Del mismo modo, esta fragilidad podría ser modificable, sobre todo en una etapa temprana, lo que nos sugiere que una identificación de la fragilidad y la prefragilidad en la mediana edad podría tener implicaciones para el pronóstico, optimización de la atención y planificación de las intervenciones(56).

Otras de las razones para tener en cuenta esta condición, es que según Hanlon(57) aquella persona con EM tiene un riesgo 15 veces mayor de sufrir una condición de fragilidad, que aquella persona sin EM de la misma edad. Además, la EM es el principal trastorno a largo plazo asociado a la fragilidad. Desafortunadamente, existen pocos estudios sobre la fragilidad entre las personas que viven con Esclerosis Múltiple, y sobre las implicaciones clínicas de la fragilidad en personas con discapacidad más avanzada(56,57).

En el estudio desarrollado, hemos estudiado la fragilidad desde sus cuatro dimensiones: movilidad funcional, equilibrio, fatiga y depresión. Las alteraciones en movilidad se han utilizado como marcadores de progresión y enfermedad en la EM, ya que aproximadamente en un 80% de estas personas las limitaciones de la movilidad suponen un impacto moderado o alto en su calidad de vida. De la misma forma, aquellas personas con una escala de discapacidad EDSS \leq 4 presentaron peor movilidad funcional, equilibrio y fatiga, todo ello acompañado de un aumento del sedentarismo. A su vez, el sedentarismo prolongado se asocia con el desgaste muscular y depresión, que pueden acelerar la independencia y conducir potencialmente a la fragilidad(8,58).

Capacidad física

La capacidad física es un medio mediante el cual el individuo mantiene la facultad para desempeñar sus funciones. En la EM las mayores repercusiones sobre la capacidad física se reflejan sobre todo en la capacidad de andar, estas alteraciones son tan frecuentes, que tras 10-15 años de evolución de la enfermedad el 80% de los pacientes presentan dificultades para caminar(59).

Existen varios factores a tener en cuenta en la capacidad física, entre las que se incluyen la capacidad cardiorrespiratoria y el equilibrio, pero la que no debemos de olvidar, ya que en diversas ocasiones no ha sido tenida en cuenta, es la fuerza muscular. Las alteraciones en la función mecánica muscular, incluyen la fuerza isométrica, dinámica, la fuerza explosiva y la potencia, todas ellas parecen tener implicaciones críticas en la EM. De este modo, la extremidad inferior es de suma importancia, ya que en esta patología se han observado déficits de fuerza muscular mucho mayores en la extremidad inferior que en la superior. Asimismo, algunos estudios muestran que la disminución de la fuerza muscular de las extremidades inferiores afecta negativamente al rendimiento de la marcha, equilibrio, subir escaleras e incluso se ha asociado a un mayor riesgo de mortalidad(60).

Las anomalías en la marcha en la EM no presentan un patrón típico como pueden darse en otros trastornos neurológicos como la enfermedad de Parkinson o el ictus. Sin embargo, algunos estudios han descrito varias anomalías en el patrón de marcha de esta

patología, entre los que podemos encontrar una velocidad de progresión reducida, zancadas más cortas e intervalos prolongados de doble apoyo. Esto puede darse por una disminución de la extensión de cadera durante el periodo de apoyo, una disminución de la flexión de la rodilla en el periodo de balanceo, una disminución de la dorsiflexión del tobillo en el contacto inicial y una disminución de la flexión plantar del tobillo durante la fase previa al balanceo. Esto genera que estos sujetos tiendan a caminar con un momento extensor de cadera y con una potencia de tobillo reducidos. De igual modo, Preiningerova(61) observó que la velocidad de la marcha disminuye con el aumento de los niveles del estado de discapacidad en la escala EDSS. A pesar de todos estos datos, las alteraciones de la marcha en los pacientes con EM están pobremente catalogados(62).

Bien es cierto, que existen diversas pruebas para cuantificar la capacidad de caminar, aunque el test 6 minutos marcha (6 minute walk test 6MWT) se posiciona como la prueba clínica válida y fiable más utilizada para evaluar esta capacidad en personas con patología y discapacidad, en las que se incluye la EM. Gracias a su uso extendido y repetido se han delimitado estándares para cuantificar los cambios que se producen con el uso de esta prueba. De esta forma, existen dos indicadores básicos que pueden utilizarse para identificar un cambio clínicamente significativo: el cambio mínimo detectable y la diferencia mínima importante. Para el 6MWT se ha establecido que los cambios en la distancia superiores a 30,5 metros se consideran clínicamente significativos, mientras que la diferencia mínima importante para las personas con EM se establece como una distancia superior a 19,7 metros para la mejoría y una distancia inferior a 7,2 metros para el deterioro. A pesar de su amplio uso, algunos autores caracterizan el 6MWT como lento para el evaluador y agotador para las personas con EM, y señalan que la prueba de los 2 minutos marcha (2 minute walk test 2MWT) puede ser un reemplazo práctico, ya que demuestra una buena confiabilidad y validez para sujetos con diferentes condiciones, y presenta una correlación fuerte con el 6MWT en EM. Para el 2MWT en EM se ha establecido que un cambio igual o superior al 12% indican una diferencia clínicamente significativa(63,64).

Tal y como se ha descrito, existe evidencia que describe una cinemática alterada de la marcha en EM, lo que contribuye entre otras cosas a una alteración de la movilidad, para reducir estas alteraciones se ha propuesto el entrenamiento de la marcha como enfoque

rehabilitador. Las terapias de entrenamiento de la marcha están diseñadas para mejorar la marcha mediante la mejora de la cinemática a través de la repetición de los movimientos realizados durante la marcha, lo que refuerza los circuitos neuronales que contribuyen al control de la marcha y equilibrio. En general, la integración sensoriomotora ocurre en el SNC en respuesta a los estímulos repetidos, lo que aumenta el control motor y mejora la marcha(65).

Impacto socioeconómico

Debido a que el inicio de la EM es relativamente temprano, este suele coincidir con el momento más productivo financiero de la vida de los pacientes, lo que tiene una gran carga económica para los afectados, sus familias y la sociedad en general. El coste anual europeo de la EM fue de 14.600.000€ en el 2010, con un coste medio por paciente de 25.103€ al año. Mientras, en algunos países como en el Reino Unido se ha demostrado que los costes de las pérdidas de empleo y de productividad superan con creces los costes de salud y atención social(15,66,67).

En el momento del diagnóstico es la discapacidad física la determinante de la carga económica, con un aumento del 13% de los costes anuales por cada punto adicional desde el EDSS inicial, estos costes aumentan cuanto más severa es la discapacidad, especialmente cuando los pacientes pierden la función y la independencia de la extremidad superior(67).

El estudio sobre los costes y la carga de la EM realizado en 16 países por Gisela Kobelt y compañeros, muestra que la calidad de vida en relación con la salud disminuyó en los pacientes con EM, a la vez que aumentaba la discapacidad, lo que dio lugar a un aumento del coste económico en todos los países estudiados, y que estos costes aumentaron más durante las recaídas. Los datos obtenidos mostraron la importancia de quejas tan recurrentes como la fatiga en esta población, con un reporte del 95%, seguido por un 71% de los pacientes que informaron de deterioro cognitivo y de la reducción de la productividad en el trabajo en el 70% de estos. En general, este estudio confirma el efecto perjudicial de la EM en los pacientes, familias y sociedad(68).

Por todo ello, es esencial resaltar el interés económico que supone el implantar un tratamiento multidisciplinar rehabilitador en EM, ya que se han objetivado una reducción de los costes económicos tanto a corto como a largo plazo(69).

Tratamiento de rehabilitación

En ausencia de un tratamiento farmacológico modificante de la enfermedad efectivo, una combinación de los tratamientos potencialmente beneficiosos para la enfermedad supone la mejor opción para conseguir un alivio de la sintomatología y mejorar la función. Por lo que aplicaremos una combinación de tratamiento farmacológico y neurorrehabilitación. La fisioterapia en la EM tiene como objetivo mejorar la función del paciente y retrasar la progresión de la enfermedad, una de sus aplicaciones es la terapia de ejercicio físico, ya que puede mejorar las capacidades funcionales de todos los sistemas del cuerpo. El hecho de que la EM sea una enfermedad de larga duración, progresiva y altamente incapacitante sitúa al programa de rehabilitación como punto fundamental para que el paciente pueda mantener un estilo de vida independiente y el mejor nivel de calidad de vida posible. El programa de rehabilitación será manejado de forma multidisciplinar y se deberá tener en cuenta la fase de enfermedad, grado de discapacidad y los déficits neurológicos(20,21,70,71).

Si nos centramos en el tratamiento de la fatiga encontramos que diferentes revisiones farmacológicas sobre el tratamiento de este síntoma arrojan una evidencia débil e inconclusa. Sin embargo, es interesante considerar la fatiga como punto a tener en cuenta en el tratamiento de la EM, debido a las relaciones establecidas entre la fatiga y depresión, fatiga y calidad de vida, o fatiga como generador de dolor en esta población. Por otro lado, varios estudios sugieren que las intervenciones de educación para el manejo de la energía, terapia cognitivo conductual, terapia de ejercicio y la corriente directa transcraneal (CDT) pueden ser beneficiosas para el tratamiento de este síntoma(26,72-75).

Otro de los datos a tener en cuenta es que las personas con EM expresan más interés en los temas de bienestar, como la dieta, ejercicio y bienestar emocional, que en la terapia farmacológica para el manejo de la enfermedad. Por lo que es importante poder aportar

esta información al paciente y recomendarle y orientarle adecuadamente en función de sus objetivos y necesidades(76).

Ejercicio físico

Definimos la terapia de ejercicio físico como el régimen o plan de actividades físicas diseñadas y prescritas para objetivos terapéuticos específicos, cuyo propósito es restaurar la función musculoesquelética normal o reducir el dolor causado por enfermedades o lesiones.

La terapia de ejercicio físico se ha comenzado a recomendar en las últimas 2 décadas en este grupo poblacional, ya que se ha demostrado que el ejercicio puede modificar el efecto antiinflamatorio de la enfermedad, y quizás plantea el potencial de frenar el proceso de la propia enfermedad. Así mismo, tiene la capacidad de revertir las consecuencias de la inactividad de estos pacientes. Es por ello, que su prescripción en los últimos años ha marcado un papel vital en el control de los síntomas, y estos pacientes se interesan más por su práctica. Además, se ha demostrado que aquellos pacientes con mayores niveles de actividad física se relacionan con bajas tasas de recaídas, desmitificando la creencia de que la práctica de actividad física y/o ejercicio y la elevación de la temperatura corporal asociada podría ser dañina para esta enfermedad resultando en una nueva recidiva(71,77,78). A decir verdad, una revisión Cochrane(79) confirma la seguridad del tratamiento con ejercicio para personas con EM en un entorno controlado y seguro, lo que ejemplifica por la baja tasa de caídas reportadas.

Conociendo algunos de los beneficios que ejercicio físico puede aportar a las personas con EM, no debemos desestimar las consecuencias del desacondicionamiento físico de esta población. La inactividad física se entiende como un factor de riesgo importante en la población general, si nos centramos en la población de EM este hecho puede incrementar las posibilidades de padecer osteoporosis, depresión, fatiga y muerte por enfermedad cardiovascular. Todo ello tiene el potencial de disminuir el estado de salud y la calidad de vida en estas personas. Además, la inactividad física, así como sus comorbilidades desempeñan un papel fundamental en el desarrollo o persistencia de la fatiga. Esto es debido a que entre las repercusiones físicas de la inactividad se encuentra

la fatigabilidad, es decir, existe una relación directa entre la falta de actividad física y fatiga, pero no de manera inversa. Por lo que a la fatiga generada por los mecanismos de desmielinización le sumaremos otros tipos de fatiga como son la fatiga cardiovascular o la fatiga muscular compensatoria(24,77,79,80).

Se han establecido 3 hipótesis a través de las cuales se pretenden explicar los efectos beneficiosos que aporta el ejercicio físico a la fatiga(79):

- La mejora de la aptitud cardiorrespiratoria puede aumentar las reservas de energía disponibles.
- Mejora de los procesos neurobiológicos que podrían promover la neuroprotección y la neuroplasticidad, lo que supondría una disminución de la discapacidad a largo plazo.
- Inducción de cambios en los siguientes procesos neurobiológicos: desregularización del eje HPA, en la potenciación a largo plazo y en la depresión a largo plazo.

Como hemos explicado, la evidencia respalda la utilidad del ejercicio para combatir el síntoma fatiga, pero también reporta mejoras en la capacidad aeróbica, el estado físico muscular, depresión, capacidad de marcha, equilibrio y calidad de vida. Además, todo ello genera beneficios para la comorbilidad, cognición y la participación. De igual modo, es importante transmitir el mensaje de que la terapia de ejercicio físico puede prescribirse de manera segura, es de acceso simple y no invasivo, aunque deberemos de aportar algunas recomendaciones a nuestros pacientes(24,79):

- Debe existir una pauta individual de esfuerzo.
- Se recomienda una práctica regular con una frecuencia de 2-3 días a la semana.
- Se recomienda un esfuerzo submáximo, lo que correspondería al puntaje entre 11-14 de la escala de Borg.
- Evitar los aumentos bruscos de temperatura.
- Beber agua antes, durante y después del entrenamiento.
- Permitir periodos de descanso, permitiendo la refrigeración.
- Durante los brotes de la enfermedad se debe reducir la dosis de esfuerzo y adaptar el entrenamiento a la intensidad de los síntomas.

Los tipos de entrenamientos que han aplicado en los diferentes estudios con personas con Esclerosis múltiple, comprenden: entrenamiento de resistencia, entrenamiento de fuerza muscular, entrenamiento concurrente, entrenamiento orientado a la tarea y otro tipo de entrenamientos que comprenden actividades como yoga o taichí. Sin embargo, se ha determinado que el entrenamiento concurrente es más efectivo que el entrenamiento de fuerza y el entrenamiento orientado a tareas, y que el entrenamiento de resistencia por sí solo no es una medida consistente de reducción de la fatiga. Por lo que, en los estudios que se expondrán a continuación, la elección ha sido la aplicación de un entrenamiento concurrente, ya que según la evidencia es un entrenamiento efectivo para el tratamiento de la fatiga, capacidad de marcha, estado muscular y equilibrio en la EM(75,79).

El hecho de implementar un entrenamiento de resistencia se debe a que se han establecido efectos beneficiosos en la población con EM como la mejora de la calidad de vida, capacidad de caminar y estado psicológico, debido a las ganancias en la capacidad aeróbica. En cuanto a la aplicación del entrenamiento de fuerza, también tiene varios beneficios en esta población como es la reducción de la fatiga, aumento de la capacidad respiratoria y la capacidad de trabajo, debido a las mejoras en fuerza, equilibrio y actividades de la vida diaria(75,77,81).

En cuanto a la aplicación del entrenamiento concurrente, nos beneficiaremos de los entrenamientos por los que está compuesto, pero debemos tener algunas consideraciones en cuenta para su aplicación y desarrollo(24,28,75,77,79):

- Se debe de aplicar una proporción equitativa de entrenamiento de fuerza y de resistencia, una buena aplicación consistiría en 2 días a la semana aplicar entrenamiento de fuerza y 2 días aplicar entrenamiento de resistencia.
- También se han definido las variables de intensidad, duración, materiales y frecuencia para cada tipo de entrenamiento que constituye el entrenamiento concurrente:

Entrenamiento de resistencia.

- Intensidad: aplicaremos una intensidad moderada. Para ello tenemos varias opciones: la aplicación del 50-70% del volumen máximo de oxígeno

(VO2 max), el 80-60% de la capacidad máxima cardiaca o la aplicación de un esfuerzo submáximo que correspondería al puntaje 11-14 de la escala de Borg.

- Frecuencia: 2-3 días a la semana, aunque otros autores recomiendan incluso 5 días por semana, pero siempre aislado del entrenamiento de fuerza.
- Material, lo más usados son cicloergómetros, bicicletas estáticas o cintas de marcha.
- La duración del entrenamiento varía desde los 10-40 minutos iniciales con una progresión en algunos estudios de hasta 60 min de entrenamiento.
- Duración del programa de entrenamiento varía desde las 3 semanas hasta los 6 meses.

Entrenamiento de fuerza.

- Intensidad: utilizaremos una intensidad moderada, con el 60-80% de la resistencia máxima.
 - Frecuencia: 2-5 días por semana.
 - Material: se recomienda el uso de peso libre y que los ejercicios estén supervisados.
 - Duración del entrenamiento: se realizarán entre 4 y 8 ejercicios de grandes grupos musculares, aplicando entre 8 y 15 repeticiones que se realizarán entre 1 y 3 series. Es importante dar prioridad al entrenamiento de la extremidad inferior, ya que se ha visto que la disminución de fuerza en la extremidad inferior es mayor que en la extremidad superior.
 - Duración del programa de entrenamiento varía desde las 8 a las 12 semanas.
- Se deberá de dejar un periodo de 24-48 horas de recuperación entre cada entrenamiento.
 - Para que haya un efecto beneficioso sobre la fatiga se debe mantener una frecuencia de entre 2-5 días a la semana con una duración de entre 2 y 26 semanas.

Técnicas de estimulación cerebral no invasiva

Las técnicas de estimulación cerebral no invasiva (TECNI) son herramientas relativamente nuevas para modular la excitabilidad cortical con el fin de proporcionar tratamientos sintomáticos en una amplia gama de enfermedades neurológicas y psiquiátricas. En los últimos años se ha observado un aumento en la aplicación de las TECNI en neurorrehabilitación, con resultados prometedores en pacientes con patologías como la enfermedad vascular cerebral, enfermedad de Parkinson o en la esclerosis múltiple. Entre ellas, la estimulación magnética transcraneal y la estimulación transcraneal por corriente continua (CDT) son las dos más utilizadas, ambas técnicas son seguras y bien toleradas por los pacientes, cuyo fin es modular la actividad cerebral y favorecer la plasticidad cerebral para así conseguir un cambio positivo en la función motora, cognitiva y emocional en pacientes con alteraciones neurológicas. La justificación del uso de las TECNI en la EM se basa en la hipótesis de que, si se revierten las anomalías de la actividad y fisiología cerebrales que se creen que causan los déficits clínicos, debería restablecerse el funcionamiento normal. En cuanto a los pacientes con EM mostraron la misma plasticidad adaptativa de inicio rápido, responsable de la recuperación clínica que los sujetos sanos, aunque esta capacidad del cerebro para gestionar el daño acumulado difiere entre pacientes y entre diversos tipos de enfermedad, lo que da lugar a grandes divergencias. Además, la plasticidad neuronal disminuye con la edad del paciente y con la duración de la enfermedad(82,83).

Corriente directa transcraneal

La aplicación de la CDT se basa en la administración de una corriente eléctrica directa débil de entre 1-2 mA de intensidad mediante electrodos de esponja aplicados en el cuero cabelludo. El conjunto de electrodos más comúnmente utilizados para su aplicación comprende un electrodo de caucho conductor o metal, una esponja de electrodo y un medio de contacto a base de electrolitos, como solución salina, gel o crema conductora para facilitar el suministro de corriente a el cuero cabelludo, así como cualquier material utilizado para dar forma a estos componentes, como un casco o una carcasa de plástico o remaches.

Para la aplicación de la CDT se puede optar por el uso del sistema 10-20 EEG que determina los puntos de aplicación de la corriente y el protocolo de uso descrito por DaSilva que proporciona un método útil y costo efectivo para la localización de las áreas corticales y la administración de la corriente(84). En la **figura 4** se observan los materiales necesarios para aplicar la CDT.

Figura 4. Materiales.



Descripción de los materiales a utilizar para el protocolo de CDT(85).

Su principal mecanismo de acción es una modulación subumbral de los potenciales de reposo de las neuronas, lo cual induce alteraciones agudas y de neuroplasticidad en la excitabilidad cortical a nivel macroscópico, dependiendo de la dirección del flujo de corriente a través de las neuronas objetivo. Además de la modulación del potencial de reposo de la membrana a nivel sináptico, encontramos una modulación en todo el axón, lo que puede resultar en efectos no sinápticos, que también podrían contribuir a los efectos a largo plazo de la CDT. Otra consideración importante para comprender los efectos de la CDT es que una gran parte de los tejidos y células son sensibles a los campos eléctricos, y, por lo tanto, la CDT podría provocar cambios en los tejidos no neuronales

del cerebro, como células endoteliales, linfocitos o células gliales. En pacientes con trastornos neurológicos de tipo inflamatorio como la EM la CDT a través de su posible afluencia sobre la respuesta inflamatoria podría afectar el curso de la enfermedad(84,86,87).

Clásicamente, la CDT anódica aumenta la excitabilidad cortical, mientras que la CDT catódica la reduce, ambas generan cambios duraderos en las actividades neuronales de redes cerebrales específicas. Más allá de estos efectos clásicos de la plasticidad, como el efecto similar al de la potenciación a largo plazo de la CDT anódica y el efecto similar al de la depresión a largo plazo de la CDT catódica, también se han descrito recientemente efectos antagonistas de estos protocolos, que parecen dependen críticamente de los protocolos de estimulación específicos, como el tamaño de los electrodos, la densidad de corriente, la polaridad, la duración de la estimulación, o la posición de los electrodos. También se ha descrito que es probable que existan otros efectos biológicos del campo eléctrico relevantes, como cambios en los neurotransmisores, efectos sobre las células gliales y los microvasos y modulación de los procesos inflamatorios(44,88).

En patologías como la EM los aspectos clínicos son difíciles de manejar y en muchas ocasiones se resisten al tratamiento farmacológico. Por lo que, para enfrentarse a estas complicaciones son necesarios enfoques nuevos. Los principales síntomas abordados con esta terapia son fatiga, cognición, atención, depresión, rendimiento motor, y dolor o déficit sensorial. Sin embargo, uno de los principales síntomas estudiados es la fatiga, con una gran variabilidad de protocolos y con resultados beneficiosos tras su aplicación anódica sobre la DLPFC izquierda y la corteza somatosensorial primaria (S1)(89).

La idea de utilizar CDT para tratar la fatiga en la EM podría tener sus raíces en estudios de neuroimagen que han sugerido un “circuito corticoestriotalámico-cortical” detrás de la aparición de este síntoma, donde se propone una involucración de las cortezas frontoparietales, tálamos y ganglios basales en el circuito de la fatiga, además de la desregularización del eje HPA y los mediadores inflamatorios IL-6, TNF- α y TNF- γ . Se han evaluado protocolos de CDT, variando el sitio cortical, sobre la corteza prefrontal dorsolateral (DLPFC), corteza parietal posterior derecha, S1 y sobre la corteza motora primaria (M1). Si bien se obtuvieron efectos significativos sobre la fatiga al dirigirse

bilateralmente a la corteza sensorial y/o motora, la estimulación sobre la corteza parietal posterior derecha resultó ineficaz. En cuanto a la estimulación del DLPFC izquierdo mostró buenos resultados(90,91).

También se ha estudiado sobre el dolor neuropático y otros déficits sensoriales, ya que el tipo de dolor más común en la EM es el dolor neuropático central de las extremidades, que es crónico y afecta principalmente a las extremidades inferiores. Se caracteriza por una sensación de ardor continua que generalmente empeora con la actividad física y se intensifica por la noche. Se cree que este dolor surge de las lesiones de la EM que interrumpen las vías nociceptivas espino talámicas. La estimulación sobre S1 contralateral al déficit sensorial táctil mejoró el umbral táctil discriminativo, mientras que la aplicación sobre M1 contralateral al lado doloroso o DLPFC izquierdo produjeron una analgesia significativa(91,92).

Las quejas y alteraciones motoras son comunes en este tipo de pacientes, pudiendo ser el resultado de lesiones o atrofas que afecten a las vías aferentes y eferentes, resultando en debilidad motora y espasticidad. Los efectos de CDT en los síntomas motores se han analizado sobre la estimulación de M1 contralateral al lado más afectado determinando que una sola sesión no es suficiente para mostrar mejoría, y que en aquellos ensayos con más sesiones no se reportaron efectos importantes de CDT sobre los síntomas motores(92).

De la misma forma, en la EM el proceso inflamatorio puede interferir en la potenciación y depresión a largo plazo, mientras que las técnicas TECNI como la CDT pueden inducir una plasticidad similar a la potenciación a largo plazo y producir cambios en la excitabilidad cortical, promoviendo la recuperación. Otros estudios han mostrado efectos prometedores de otras cormobilidades de la EM, como la depresión y espasticidad o calidad de vida. La depresión ha sido asociada positivamente con los síntomas de fatiga en la EM y se han observado efectos positivos de las TECN en su tratamiento. Así mismo, la estimulación sobre DLPFC izquierda muestra mejoras en la calidad de vida, debido a que puede aliviar la hipoactivación del hemisferio izquierdo y mejorar la función psicológica y calidad de vida de los pacientes(93,94).

Por último, no debemos de olvidar los síntomas motores, los cuales se manifiestan en esta población en un 70% en alteraciones de la marcha. Nguemini en su revisión sobre CDT en pacientes con EM sugiere considerar esta terapia para entrenar la capacidad de marcha en estos pacientes, ya que se han demostrado efectos positivos sobre los efectos motores, aunque todos ellos han sido evaluados sobre M1. Sin embargo, otras técnicas como la estimulación magnética transcraneal, han focalizado la estimulación sobre el área DLPFC izquierda, obteniendo cambios significativos en parámetros de la marcha en sujetos con EM(95,96).

METODOLOGÍA

Diseño del estudio

Para llevar a cabo el estudio se utilizó un diseño cruzado, lo que implica que cada participante recibe ambas intervenciones, siempre en un cierto orden y dentro de un periodo establecido. De esta manera, cada sujeto actúa como su propio control, experimentando ambas intervenciones en una secuencia establecida de periodos separados por un periodo de estabilización o lavado. De esta forma el 2 de marzo de 2020 se aplicó CDT al primero participante, lamentablemente, debido a las medidas de salud impuestas por el COVID-19 el estudio se interrumpió. La recolección de datos se retomó el 8 de junio de 2020 y finalizó el 28 de agosto. Tras el periodo de lavado establecido, se implementó el programa de ejercicio, finalizando la recolección de datos el 19 de abril de 2021.

Participantes

Para la selección de participantes se realizó de forma inicial un cálculo del tamaño muestral mediante el cálculo de la diferencia entre grupos dependientes utilizando el software *GPower-3.1.9.2* (GPower©, Universidad de Dusseldorf, Dusseldorf, Alemania). Este cálculo se realizó para un error α de 0.05 y un error β de 0.20. Sin embargo, después de la pandemia de COVID-19, muchas personas con EM que asistían a los centros de rehabilitación donde se reclutó la muestra dejaron de asistir por precaución o miedo a la situación sanitaria, lo que dificultó el reclutamiento.

Finalmente, en el estudio participaron 15 pacientes (9 hombres y 6 mujeres), excluyendo a 3 de ellos. Las razones por las que se decidió excluir a estos participantes fueron: uno de los pacientes se sometió a una intervención quirúrgica, el segundo presentó COVID-19 y el tercero fue hospitalizado debido a una exacerbación de la enfermedad. La muestra se reclutó en la sede principal de Palencia de Aspaym Castilla y León y en la Asociación de Esclerosis Múltiple de la ciudad de Palencia.

Los criterios de inclusión que se implementaron fueron un diagnóstico de EM, una puntuación de 38 punto o más que indica la presencia de fatiga en la escala de impacto de la fatiga modificada (MFIS), capacidad para caminar al menos 20 metros sin descanso, y tener una edad igual o superior a 18 años. De la misma forma, se excluyó a aquellos pacientes que presentaron alguna enfermedad que pudiera afectar a la función muscular, así como a aquellos con un perfil de riesgo cardiovascular, enfermedades respiratorias u otras alteraciones que pudieran interferir con el programa de ejercicio. También se excluyó a aquellos que estaban embarazadas o que no tenían una buena comunicación escrita o hablado del español.

Aspectos éticos

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica (CEIC) de la Universidad de León ULE-010-2020 (**Anexo 1**), y se registró en un registro público de ensayos aprobado por la Organización Mundial de la Salud, el registro de ensayos clínicos de Australia y Nueva Zelanda (ANZCTR): <https://www.anzctr.org.au/>, con número de registro: ACTRN12622000264785. Se siguieron los principios descritos en la Declaración de Helsinki.

Por otro lado, se entregó una hoja informática que describía el estudio, incluyendo los riesgos y beneficios, lo que se explicó también de forma verbal para resolver cualquier duda entre los participantes. Todos los participantes aceptaron y firmaron el consentimiento informado por escrito antes de ser incluidos en el estudio y dieron su consentimiento para a publicación de detalles identificables, que pueden incluir fotografías, vídeos, historias de casos y/o detalles personales.

Intervenciones

Programa de ejercicios

El programa de ejercicios fue desarrollado y aplicado por un fisioterapeuta especializado. Siguiendo las pautas y recomendaciones para la práctica de ejercicio en la población de EM se desarrolló un programa de ejercicio concurrente, donde se realizaron

sesiones de ejercicios aeróbicos y de fuerza en días diferentes y en las que la intensidad se fue progresando de forma gradual durante 4 semanas. De esta forma, el entrenamiento de fuerza se planteó en forma de circuito, compuesto por 6 ejercicios de empuje y tracción, que implicaron un trabajo de los miembros superiores, inferiores, tronco y cintura pélvica. Para adaptar los ejercicios a los sujetos con alguna limitación funcional, se propuso otro circuito de ejercicios, que implicaba la misma actividad muscular. (**Anexo 2**).

Las características del programa de ejercicios fueron definidas y expuestas en la **tabla 3**, de esta forma se fijaron las repeticiones y el tiempo de descanso entre circuito y circuito. En cuanto al entrenamiento aeróbico la intensidad fijada fue de carácter moderado, lo que corresponde a un nivel 3-5 en la escala de esfuerzo percibido, y para su implantación se utilizó el equipo terapéutico Motomed kinesio® (RECK Technik GmbH & Co. KG, Medizintechnik, Reckstraße 1-5, D-88422 Betzenweiler, Alemania) o una bicicleta estática, según las preferencias del participante.

Tabla 3. Programa de ejercicio desarrollado.

	SEMANA 1	SEMANA 2	SEMANA 3	SEMANA 4
Fuerza	2 sesiones	2 sesiones	3 sesiones	4 sesiones
	6 ejercicios por circuito	6 ejercicios por circuito	6 ejercicios por circuito	6 ejercicios por circuito
	15 repeticiones (2 min de descanso)	15 repeticiones (2 min de descanso)	10 repeticiones (3 min de descanso)	10 repeticiones (3 min de descanso)
	2 circuitos (3 min de descanso)	2 circuitos (3 min de descanso)	3 circuitos (5 min de descanso)	3 circuitos (5 min de descanso)
Resistencia	1 sesión	2 sesiones	2 sesiones	2-3 sesiones
	10 min	15 min	10 +10 min (5 min de descanso)	15 +15 min (5 min de descanso)
	EEP 3-5	EEP 3-5	EEP 3-5	EEP 3-5
	Bici estática/ Motomed	Bici estática/ Motomed	Bici estática/ Motomed	Bici estática/ Motomed

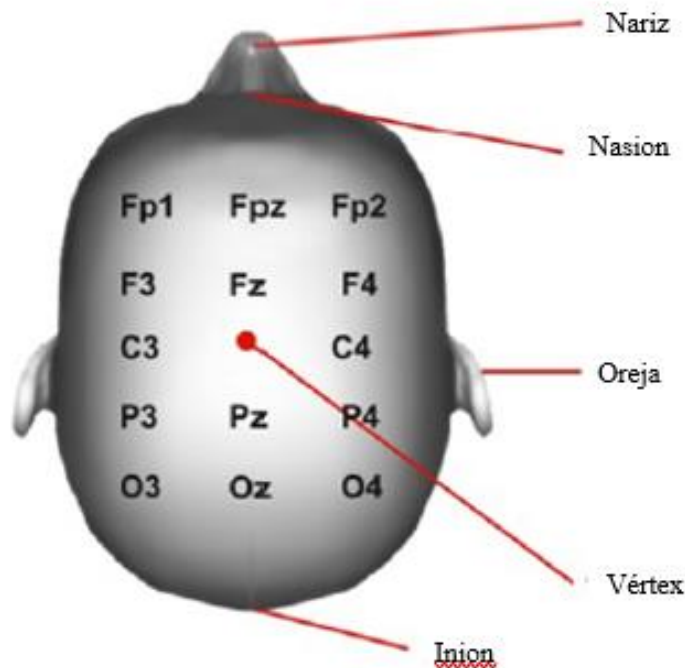
Desarrollo del programa de ejercicio dividido en trabajo de fuerza y de resistencia. EEP: escala de fuerza percibido.

Corriente Directa Transcraneal

La aplicación de la CDT se realizó por un fisioterapeuta especializado mediante el estimulador HDCstim (Newronika, Milán, Italia) #HS0042/01-13; HDcel: #HE0021/02-13. Para su aplicación se siguió el sistema 10-20 EEG, el cual determina que en primer lugar se debe localizar el vértice, para ello se debe medir la distancia del nasion al inion y marcar la mitad con un marcador en la piel. A continuación, se deberá medir la distancia entre los puntos preauriculares y marcaremos la mitad. En ambos puntos medios situaremos el vértice. En nuestro caso hemos utilizado una estimulación de la corteza prefrontal dorsolateral (DLPFC), su localización corresponde en el sistema EEG 10-20 a F3 (**Figura 5**). Tras la localización de la situación de los electrodos, prepararemos la piel y colocaremos los electrodos, colocando correas elásticas o de goma alrededor de la circunferencia de la cabeza, preferiblemente debajo del inion para evitar movimientos durante la estimulación. Cada lado de la esponja deberá empaparse con solución salina, con cuidado de no estar excesivamente mojada y teniendo en cuenta de que existe evidencia de que aquellas soluciones electrolíticas con concentraciones más bajas de NaCl (15mm) se perciben más cómodas(85). En la **figura 4** podemos observar los materiales necesarios para la utilización de la CDT.

Siguiendo estas pautas la corriente directa se distribuyó sobre el cuero cabelludo con electrodos de esponja de 35 cm². Durante la sesión, la corriente se incrementó gradualmente durante los primeros 15 segundos hasta alcanzar un máximo de 2mA, que se mantuvieron durante toda la sesión de estimulación. La administración de la corriente se realizó durante 10 sesiones de 20 minutos de duración a lo largo de un periodo de 4 semanas.

Figura 5. Posición Vértex. Áreas corticales marcadas de acuerdo con el sistema 10-20 EEG.



Procedimiento

En primer lugar, se entregó la hoja de información del estudio a los participantes y estos firmaron el formulario de consentimiento informado. A continuación, se entregó a cada participante un formulario de registro con información básica para verificar el cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión del estudio y para completar el cuestionario sociodemográfico. Después, se recopilaron todas las medidas de resultado.

Tras estos primeros pasos, se aplicó la CDT, distribuidas en 10 sesiones de 20 minutos de duración durante 4 semanas. De esto forma, todos los participantes recibieron en primer lugar la estimulación. Tras la aplicación de la terapia se volvieron a medir la fatiga, depresión, equilibrio, movilidad funcional, calidad de vida y capacidad de marcha, con las mismas pruebas y cuestionarios utilizados de forma inicial.

Al tratarse de un diseño cruzado, se realizó un período de estabilización, que en este caso fue de 5 meses, para así evitar que los resultados obtenidos después de la primera intervención pudieran afectar a la segunda intervención.

Tras el período de lavado, se recopilaron nuevamente los datos de fatiga, depresión, equilibrio, movilidad funcional, calidad de vida y capacidad de marcha, y se aplicó el programa de entrenamiento concurrente durante un período de 4 semanas. Finalmente se recopilaron nuevamente los datos de fatiga, depresión, equilibrio, movilidad funcional, calidad de vida y capacidad de marcha.

OBJETIVOS

Esta tesis doctoral plantea tres objetivos, habiéndose desarrollado un estudio experimental para dar respuesta a cada uno de ellos.

1. Analizar los efectos sobre la calidad de vida y la fatiga tras la aplicación por separado de un programa de ejercicio de tipo concurrente y de la CDT sobre el área DLPFC izquierda.
2. Analizar los efectos sobre la fragilidad desde las dimensiones de movilidad funcional, equilibrio, fatiga y depresión, tras la aplicación por separado de un programa de ejercicio de tipo concurrente y de la CDT sobre el área DLPFC izquierda.
3. Analizar los efectos sobre la capacidad física y sobre la marcha tras la aplicación por separado de un programa de ejercicio de tipo concurrente y de la CDT sobre el área DLPFC izquierda.

HIPÓTESIS

Esta tesis doctoral tiene 3 hipótesis, habiéndose desarrollado un estudio experimental para dar comprobar la verosimilitud de cada una de ellas.

1. La aplicación por separado de un programa de ejercicio de tipo concurrente y de la CDT sobre el área DLPFC izquierda lograría efectos beneficiosos sobre la calidad de vida y la fatiga (objetivo 1).
2. La aplicación por separado de un programa de ejercicio de tipo concurrente y de la CDT sobre el área DLPFC izquierda lograría efectos beneficiosos sobre la movilidad funcional, equilibrio, fatiga y depresión (objetivo 2).
3. La aplicación por separado de un programa de ejercicio de tipo concurrente y de la CDT sobre el área DLPFC izquierda lograría efectos beneficiosos sobre la capacidad de marcha (objetivo 3).

PRIMER ESTUDIO

Título

“Influencia de la corriente directa transcraneal y del ejercicio sobre la fatiga y la calidad de vida en esclerosis múltiple”

Autores

Inés Muñoz-Paredes ^{1*}, Azael J. Herrero ^{2,3}, Natalia Román-Nieto ⁴, Alba M. Peña-Gómez ^{4,5} and Jesús Seco-Calvo ^{6,7*}

1 Facultad de ciencias de la salud, Universidad de León, 24071 León, España

2 Departamento de ciencias de la salud, Universidad Europea Miguel de Cervantes, 47012 Valladolid, España.

3 Centro de investigación en discapacidad física, ASPAYM Castilla y León, 47008 Valladolid, España.

4 Asociación de esclerosis múltiple Palencia, 34004 Palencia, España.

5 Departamento de fisioterapia, Hospital de Cabueñes, 33394 Gijón, España.

6 Facultad de fisioterapia y enfermería, Universidad de León Faculty of Physiotherapy and Nursing, University of Leon, 24071 León, España.

7 Departamento de fisiología, Universidad del País Vasco, 48940 Leioa, España.

Referencia de la publicación: *Healthcare* 2023, 11(1), 84; [DOI:](#)

[10.3390/healthcare11010084](https://doi.org/10.3390/healthcare11010084)

Resumen

Antecedentes: La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad autoinmune crónica del sistema nervioso central que conduce a un gran deterioro en la calidad de vida. **Objetivo:** Nuestro objetivo fue evaluar la efectividad de dos programas individuales, uno basado en la estimulación transcraneal por corriente directa (CDT) y otro basado en el efecto del ejercicio físico en la fatiga y la calidad de vida en pacientes con EM. **Métodos:** Participaron un total de 12 pacientes con EM remitente-recurrente y secundaria progresiva. Se evaluó la fatiga y la calidad de vida antes y después de la intervención. El programa de ejercicio y la CDT se llevaron a cabo durante un período de 4 semanas, con un período de lavado de 5 meses. **Resultados:** Los resultados mostraron mejoras significativas en las diferentes subescalas de calidad de vida después de la aplicación de CDT, actividades de la vida diaria ($r = 0,625$; $p = 0,037$) ($g = 0,465$), bienestar psicológico

($r = 0,856$; $p = 0,004$) ($g = 0,727$) y afrontamiento ($r = 0,904$; $p = 0,18$) ($g = 0,376$), y tras la aplicación de ejercicio en las subescalas actividades de la vida diaria ($r = 0,853$; $p = 0,003$) ($g = 0,570$) y bienestar psicológico ($r = 0,693$; $p = 0,041$) ($g = 0,417$). Después de la aplicación de ambas terapias, más del 50% de los sujetos no tuvieron una puntuación de fatiga positiva en la escala MFIS. Conclusión: Los principales hallazgos sugieren que la aplicación de ambas terapias produce un efecto beneficioso con mejoras significativas en la calidad de vida de esta muestra.

Palabras clave: Entrenamiento físico, actividades de la vida diaria, escala modificada del impacto de la fatiga

Introducción

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad autoinmune crónica del sistema nervioso central, caracterizada por desmielinización, pérdida de axones y episodios inflamatorios. Esto hace que la EM sea la causa más común de discapacidad neurológica en adultos jóvenes del mundo occidental(1,3). Su distribución y prevalencia son heterogéneas, y la prevalencia media global es de 33 casos por cada 100,000 personas. Por lo general, los adultos jóvenes son los más afectados, y la enfermedad es más frecuente en el sexo femenino (3:1)(9,97).

Las disfunciones motoras y cognitivas son frecuentes en este tipo de pacientes. La limitación de actividades, la aparición de trastornos psiquiátricos y la fatiga causan discapacidad grave, lo que empeora la condición física, la movilidad y la calidad de vida. La calidad de vida está más limitada que en la población general o en aquellos con otras enfermedades crónicas, y el deterioro es progresivo en al menos un tercio de los pacientes después del diagnóstico(80,98,99).

El empeoramiento de los síntomas en esta población se asocia con niveles más bajos de actividad física, independientemente de otros factores como la depresión, la discapacidad neurológica o la evolución de la enfermedad, que tienen un impacto grave en la calidad de vida(100). Por lo tanto, la aplicación de un programa concurrente de ejercicio físico, como el aplicado por Grazioli(101), mejora la calidad de vida, así como otros factores que la afectan, como la gravedad de la enfermedad, la depresión y la fatiga.

Otra terapia beneficiosa para los síntomas de la EM es el uso de la estimulación transcraneal por corriente continua (CDT). La aplicación de CDT de tipo anódico produce un aumento en la excitabilidad cortical, cambios en el sistema de neurotransmisión de las células gliales y cambios en el estado de la microvasculatura cerebral y los procesos inflamatorios(41). De hecho, la aplicación de CDT de tipo anódico en la corteza prefrontal dorsolateral izquierda (DLPFC) muestra una disminución significativa de la fatiga, pero solo el estudio de Mortezañad(102) ha evaluado su impacto en la calidad de vida, reportando mejoras que se mantuvieron hasta 4 semanas después de la intervención.

La evidencia actual sobre la EM muestra una tendencia hacia la mejora de la calidad de vida después de la aplicación de un programa de ejercicio o CDT anódico en el área de la DLPFC. Sin embargo, esta evidencia es insuficiente para probar la efectividad de estos tratamientos, y es importante tener en cuenta que la mayoría de los estudios aplican un número muy reducido de sesiones de CDT en una población con EM. Desde este punto de vista, es importante y necesario llevar a cabo un estudio con objetivos que se centren en el análisis de la calidad de vida después de la aplicación de las dos intervenciones. Nuestra hipótesis es que los sujetos que reciben estos tratamientos mostrarán una mejora en la calidad de vida y en la variable de fatiga.

Material y métodos

Diseño del estudio

Se utilizó un diseño cruzado para llevar a cabo el estudio. El 2 de marzo de 2020, se aplicó CDT al primer participante; sin embargo, debido a las medidas de salud impuestas por COVID-19, el estudio fue interrumpido. La recolección de datos se reanudó el 8 de junio de 2020, y este primer período finalizó el 28 de agosto de 2020. Después de un período de lavado de 5 meses, se implementó el programa de ejercicio siguiendo las pautas de Muñoz et al. (2022)(103) , y la recolección de datos se completó el 19 de abril de 2021.

Participantes

Se realizó un cálculo del tamaño de muestra mediante la diferencia entre grupos dependientes utilizando el software *GPower-3.1.9.2* (GPower©, Universidad de Dusseldorf, Dusseldorf, Alemania). Se calculó el tamaño de muestra predeterminado para un error α de 0.05 y un error β de 0.20. Sin embargo, después de la pandemia de COVID-19, muchas personas con esclerosis múltiple (EM) que asistían a los centros de rehabilitación donde se reclutó la muestra dejaron de asistir por precaución o miedo, lo que dificultó el reclutamiento. Por esta razón, se eligió un diseño cruzado. Además, nuestra muestra es pequeña; por esta razón, los hallazgos de los pacientes que presentamos deben considerarse como resultados preliminares, y el estudio debe considerarse como un estudio piloto.

En este estudio, participaron 15 pacientes (6 mujeres y 9 hombres), pero se excluyó a 3 de ellos. Las razones de exclusión fueron las siguientes: el primero tuvo una intervención quirúrgica, el segundo presentó COVID-19 y el tercero fue hospitalizado debido a una exacerbación de la enfermedad. La muestra se reclutó en la sede de Palencia de Aspaysm Castilla y León y en la Asociación de Esclerosis Múltiple de la ciudad de Palencia.

Los criterios de inclusión seguidos en este estudio fueron un diagnóstico de esclerosis múltiple (no se excluyó ningún tipo de EM), una puntuación de 38 puntos o más que indicaba la presencia de fatiga en la Escala Modificada de Impacto de Fatiga (MFIS)(104), capacidad para caminar al menos 20 m sin descanso y edad superior a 18 años. Sin embargo, se excluyó a los pacientes que tenían alguna enfermedad que pudiera afectar la función muscular, así como aquellos con un perfil de riesgo cardiovascular, enfermedad respiratoria u otras alteraciones que pudieran interferir con el programa de ejercicio. También se excluyó a aquellos que estaban embarazadas o que no tenían un buen entendimiento y habilidades de escritura en español.

Consideraciones éticas

El estudio fue aprobado por el comité ético legal de la Universidad de León ULE-010-2020. Se siguieron los principios descritos en la Declaración de Helsinki. Se proporcionó una hoja de información que describía el estudio, incluyendo sus riesgos y beneficios.

Esto también se explicó verbalmente, en caso de que hubiera alguna duda, incluyendo la posibilidad de que los participantes abandonaran la intervención en cualquier momento. Todos los participantes aceptaron y firmaron el formulario de consentimiento informado por escrito antes de ser inscritos en el estudio. Todos los participantes dieron su consentimiento para la publicación de detalles identificables, que pueden incluir fotografía(s), video, historia clínica y/o detalles personales en una publicación en línea de acceso abierto.

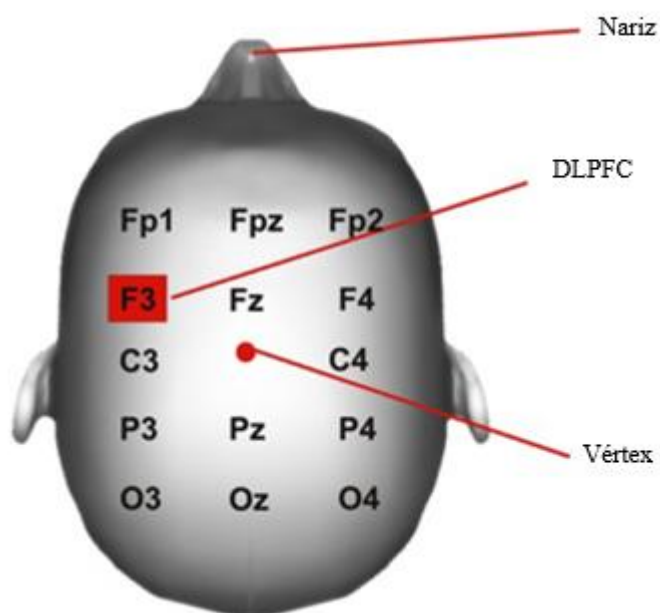
Intervenciones

Corriente directa transcraneal

Se utilizó el estimulador HDCstim (Newronika, Milán, Italia) para la aplicación de tDCS: #HS0042/01-13; HDcel: #HE0021/02-13. La estimulación con corriente directa se distribuyó con una intensidad de corriente de 2mA en electrodos de esponja de 35cm². Durante la sesión, la corriente se incrementó durante los primeros 15 segundos hasta un máximo de 2mA que se mantuvo durante toda la sesión de estimulación de 20 minutos.

Se utilizó una malla ajustable para fijar los electrodos de estimulación en su lugar, y los puntos de aplicación se determinaron con el sistema EEG 10-20, utilizando el protocolo descrito por DaSilva(85) (Figura 5), ya que se ha demostrado que es un método útil y rentable para localizar las áreas corticales. El cátodo se colocó en la corteza supraorbitaria derecha, mientras que el ánodo se colocó en la región del DLPFC izquierdo (F3 según el sistema EEG 10-20). Un total de 10 sesiones, con una duración de 20 minutos cada una, se aplicaron a lo largo de 4 semanas por un fisioterapeuta especializado.

Figura 6. Posición área DLPFC. Áreas corticales marcadas de acuerdo con el sistema 10-20 EEG.



DLPFC: corteza prefrontal dorsolateral

Programa de ejercicio

El programa de ejercicio, aplicado por un fisioterapeuta especializado, consistió en entrenamiento de fuerza y ejercicio aeróbico. La evidencia actual muestra que este tipo de entrenamiento es más efectivo que otros para el tratamiento de la fatiga en la esclerosis múltiple(75,79). El programa de ejercicio se distribuyó a lo largo de 4 semanas y se ajustó a las recomendaciones existentes para el desarrollo de programas de ejercicio en este grupo de pacientes(28,75,77,81). El plan de ejercicio se llevó a cabo durante 4 semanas, donde las sesiones aumentaron progresivamente en intensidad (**Tabla 3 y Anexo 2**). Las sesiones de entrenamiento de fuerza y aeróbico se realizaron en días diferentes de acuerdo con las recomendaciones establecidas para este grupo de población.

El entrenamiento de fuerza se llevó a cabo en forma de circuito. En cada circuito, se realizaron 6 ejercicios de empuje y tracción de las extremidades superiores e inferiores, el tronco y la pelvis. Se diseñaron dos circuitos que requieren trabajar los mismos grupos musculares, pero en diferentes posiciones, adaptando así el circuito para facilitar su

ejecución en sujetos con alguna limitación funcional e involucrando la misma actividad muscular. Además, se establecieron las repeticiones y el tiempo de descanso entre los ejercicios y los circuitos en el programa. La intensidad utilizada para el entrenamiento aeróbico fue moderada, correspondiente a un nivel 3-5 en la escala de esfuerzo percibido (EEP). Se utilizó el equipo terapéutico Motomed kinesio® (RECK-Technik GmbH & Co. KG, Medizintechnik, Reckstraße 1-5, D-88422 Betzenweiler, Alemania) o una bicicleta estática, dependiendo de la preferencia del participante.

Medidas de resultado

El resultado principal es la evaluación de la calidad de vida tras la aplicación de los dos tratamientos, mientras que el resultado secundario es estudiar la relación entre la calidad de vida y variables sociodemográficas, clínicas y antropométricas, así como evaluar la fatiga después de la aplicación de ambos tratamientos.

La calidad de vida se evaluó antes y después de cada intervención utilizando la versión en español del cuestionario MusiQoL (Multiple Sclerosis International Quality of Life). Consiste en 31 ítems que describen 9 dimensiones: actividades de la vida diaria, bienestar psicológico, sintomatología, relaciones sociales y familiares, relación con el sistema de salud, vida íntima/sexual, afrontamiento y rechazo. El cuestionario utiliza una escala Likert de 6 puntos, y para cada paciente, se obtiene la puntuación de cada dimensión tomando la media de las puntuaciones de los ítems de cada dimensión. Todas las puntuaciones de las dimensiones se traducen linealmente a una escala del 0 al 100, y las puntuaciones marcadas negativamente se invierten para que puntuaciones más altas indiquen un mayor nivel de calidad de vida. La puntuación del índice global se calcula como la media de las puntuaciones de las dimensiones. La escala muestra una buena validez de constructo, consistencia interna, reproducibilidad y confiabilidad(105,106).

La actividad física se evaluó al inicio utilizando la versión en español del Cuestionario Internacional de Actividad Física en su Formato Corto (IPAQ-SF). La fiabilidad y validez de este cuestionario se han investigado y analizado en diferentes países y contextos, así como en diferentes tipos de poblaciones, incluyendo pacientes con esclerosis múltiple. El cuestionario evalúa la frecuencia y duración de la actividad física vigorosa, moderada y caminata durante un período de 7 días. Las frecuencias y duraciones respectivas se

multiplicaron inicialmente, y los volúmenes resultantes se multiplicaron posteriormente para obtener los METs, multiplicando por 8 en el caso de la actividad vigorosa, por 4 en el caso de la actividad moderada y por 3.3 en el caso de la caminata(107,108).

La Escala de Estado de Discapacidad Expandida de Kurtzke (EDSS) se utilizó para evaluar el grado de afectación neurológica y discapacidad. Esta variable se investigó en la primera recopilación de datos. Consiste en hallazgos del examen neurológico y comprende 20 grados en una escala del 0 (examen normal) al 10 (muerte debido a la esclerosis múltiple), con intervalos de 0.5 puntos. Se evalúa a los pacientes en cuanto al examen neurológico e historial clínico para cada sistema funcional, y luego, teniendo en cuenta la capacidad para caminar, se obtiene una puntuación global(109,110).

La versión en español de la Escala Modificada de Impacto de Fatiga (MFIS) se utilizó para evaluar la fatiga antes y después de cada intervención. Este cuestionario utiliza un enfoque multidimensional y consta de 21 ítems distribuidos en 3 subescalas. Según la frecuencia con la que ha ocurrido el síntoma, el paciente responderá a cada ítem en relación a la última semana. Las puntuaciones finales varían de 0 a 84, y se estableció una puntuación de corte de 38 para indicar la presencia de fatiga(104,111).

Procedimiento

Inicialmente, se proporcionó a los participantes la hoja informativa del estudio, y se respondieron todas las preguntas o inquietudes que tuvieran. Una vez que comprendieron claramente el estudio, cada participante brindó su consentimiento informado firmando el formulario de consentimiento.

A continuación, se les pidió a los participantes que completaran un formulario de registro que recopilaba información básica para verificar su elegibilidad en función de los criterios de inclusión y exclusión del estudio. Este paso era necesario para asegurarse de que cumplieran con los requisitos y podían completar los cuestionarios autoadministrados con precisión. El tiempo estimado para completar este formulario de registro era de aproximadamente 15 minutos.

Posteriormente, se aplicó CDT en 10 sesiones de 20 minutos cada una a lo largo de 4 semanas. Todos los participantes recibieron estimulación desde el inicio. La fatiga y la

calidad de vida se midieron nuevamente utilizando los mismos cuestionarios después de la aplicación de la intervención.

Se utilizó un período de estabilización de 5 meses para evitar afectar los resultados obtenidos después de la primera intervención. En nuestro caso, seleccionamos 5 meses debido a que la literatura determina que los beneficios del tratamiento duran hasta 3 semanas después de la aplicación de CDT, cuando se aplica durante 5 días. En un estudio realizado por Ferrucci(44), se aplicó una intensidad de 1,5 mA durante 15 minutos en la región motora primaria (M1) durante 5 días. Dado que se ha demostrado que el efecto de CDT es acumulativo y que este efecto es necesario para generar las adaptaciones adecuadas para el objetivo deseado, se eligió un período de lavado prolongado para evitar que estos efectos interfirieran con los de la otra terapia.

Después de este período, se recopilaron nuevamente los datos de fatiga y calidad de vida, y se llevó a cabo un programa de entrenamiento concurrente durante un período de 4 semanas. Después de este tiempo, se recopilaron por última vez los datos de fatiga y calidad de vida. El cumplimiento de la asistencia a las intervenciones se evaluó mediante un registro de control de asistencia.

Análisis estadísticos

Para el análisis estadístico, se utilizó el paquete de software Statistical Package for Social Sciences (SPSS 21, SPSS Inc., Chicago, IL, EE. UU.). En el análisis de los datos se utilizaron estadísticas descriptivas para mostrar los datos de variables continuas, presentados como media \pm desviación estándar (DE) y frecuencia relativa (porcentaje) para variables categóricas. Se utilizó la prueba de Shapiro-Wilk para evaluar la normalidad de los datos y los resultados indicaron que no todos cumplían con la normalidad, por lo que se utilizaron pruebas no paramétricas para el cálculo estadístico. Además, se utilizó la prueba de rangos con signo de Wilcoxon para analizar los resultados de fatiga y calidad de vida después de la aplicación del ejercicio y CDT.

Los resultados de los indicadores de fatiga y calidad de vida se analizaron mediante la prueba de Friedman post hoc Dunn.

Se calculó el tamaño del efecto para expresar la magnitud de las diferencias entre las muestras. Para este propósito, se utilizó Hedges' g (escala: 0-1), que establece el tamaño del efecto como pequeño (0.2), medio (0.5) o grande (0.8)(112).

El nivel de significancia para todas las pruebas se estableció en $p < 0.05$.

Resultados

Las características iniciales de los participantes se muestran en la **Tabla 4**, y el diagrama de flujo se muestra en la **Figura 7**.

Figura 7. Diagrama de flujo CONSORT.

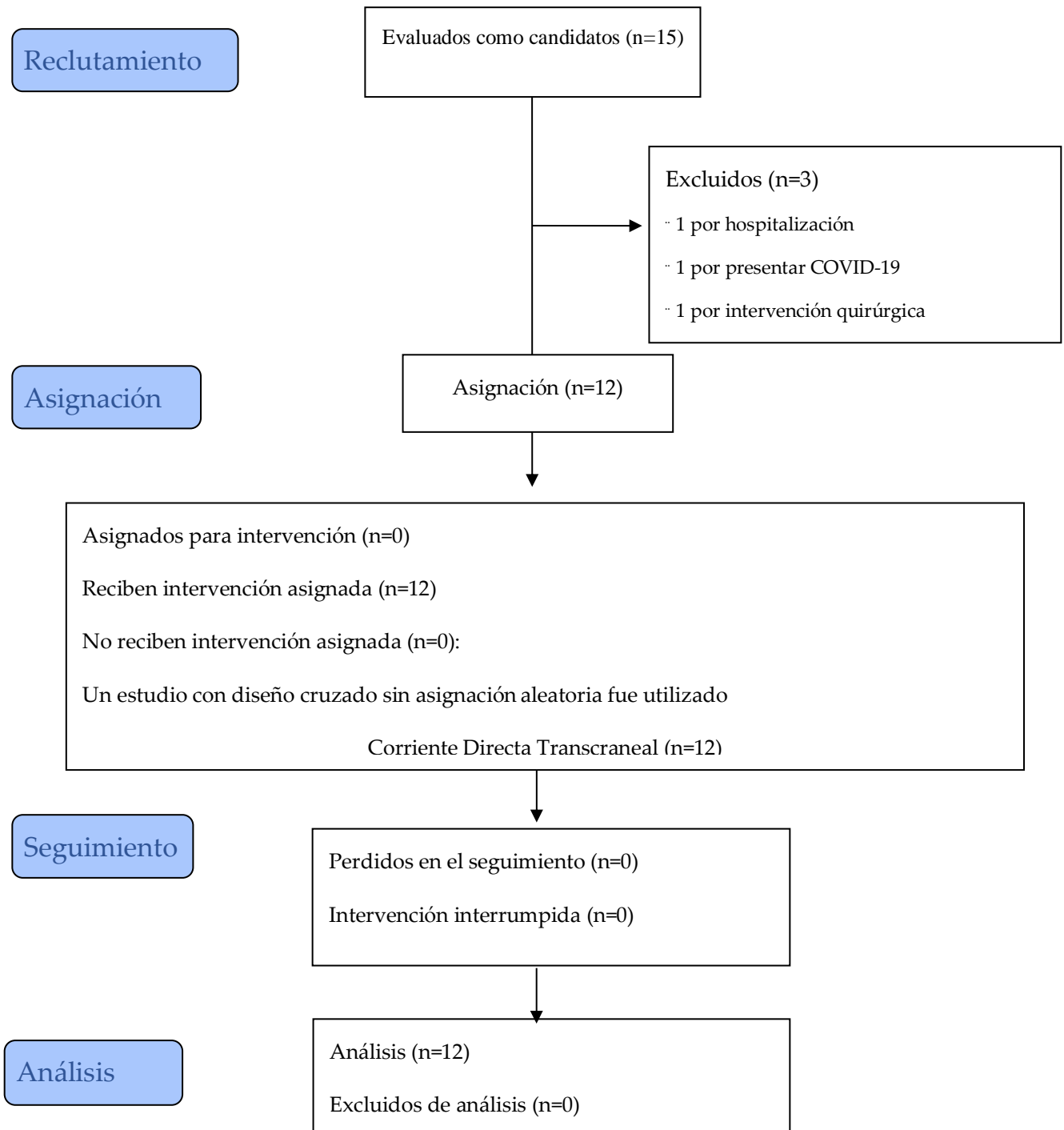


Tabla 4. Características demográficas y clínicas iniciales de los participantes.

VARIABLES	N [MIN-MAX]; MEDIA ±(DE)	FRECUENCIA (%)
Edad	12 [35-66]; 48.08 ± 8.55	
Años de diagnóstico	12 [0.8-28]; 16.65 ± 7.44	
Brotos por año	11 [0-2]; 0.36 ± 0.67	
Tiempo caminando (minutos)	9 [0.0-120]; 51.11± 41.06	
Tiempo sentado (minutos)	9 [0-960]; 466.667 ± 304.13	
Tipo de esclerosis		
Recurrente-Remitente		7 (58.3%)
Secundaria Progresiva		5 (41.7%)
Intensidad del brote		
Leve		2 (16.7%)
Moderada		1 (9.1%)
Intensa		1 (9.1%)
Sin brote		7 (63.6%)
Recomendaciones médicas		
Actividad física		6 (11.3%)
Otros		1 (8.3%)
Sin recomendación		5 (41.7%)
Medicación para la fatiga		
Si		5 (41.7%)
No		7 (58.3%)
Tipo de medicación para la fatiga		
Lioresal		1 (9.1%)
Lioresal + Avonex		1 (9.1%)
Lioresal + Rebif 44		1 (9.1%)
Otra medicación		2 (16.7%)
No medicación		7 (58.3%)
Rehabilitación		
Si		11 (91.7%)
No		1 (9.1%)
Intensidad de rehabilitación		
Ocasional		5 (41.7%)
Periódica		7 (58.3%)
Hábito de ejercicio		
Ocasional		2 (16.7%)
Regular		10 (83.3%)
Nivel educativo		
Educación Primaria		1 (8.3%)
Educación Secundaria		1 (8.3%)
Formación Profesional		6 (50%)
Estudios Universitarios		4 (33.3%)

Situación laboral	
Ama de casa	1 (8.3%)
Empleado a tiempo parcial	1 (8.3%)
Empleado a tiempo completo	5 (41.7%)
Jubilado	3 (25%)
Discapacidad permanente	2 (16.7%)

Nuestro estudio muestra que, después de la implementación de ambas terapias, hay una mejora significativa en las escalas de fatiga y calidad de vida. Esto sugiere que la CDT y el ejercicio pueden ser efectivos para mejorar la calidad de vida y la fatiga en esta muestra (**Tabla 5**).

Tabla 5. Prueba de Wilcoxon para CDT y ejercicio antes y después: calidad de vida y fatiga.

	Pre CDT Mediana (Rango)	Post CDT Median (Rango)	p	Tamaño del efecto Hedges'g	Pre Ejercicio Mediana (Rango)	Post Ejercicio Mediana (Rango)	p	Tamaño del efecto Hedges'g
MQOL	68.04 (25.28)	75.19 (32.23)	0.015*	0.646	70.07 (28.99)	74.94 (27.2)	0.003**	0.56
MQOLAVD	58.9 (6.25)	64.80 (6.55)	0.037*	0.465	57.73 (1.5)	68.09 (6.95)	0.003**	0.570
MQOLBPS	66.24 (3)	80.42 (6.82)	0.004**	0.727	65 (2)	72.5 (4.33)	0.41*	0.417
MQOLSIN	72.5 (4)	77.5 (5.8)	0.438	0.258	72.5 (6.17)	74.58 (4.42)	0.625	0.122
MQOLRELSO	76.93 (4.88)	78.31 (5.92)	0.413	0.055	84.98 (2)	87.2 (3.67)	0.336	0.120
MQOLRELFA	81.65 (6.25)	83.32 (3.92)	0.44	0.066	88.88 (2.3)	90.53 (3.4)	0.102	0.104
MQOLSEX	73.75 (5)	75 (3.25)	0.865	0.045	73.33 (2)	77.5 (2.67)	0.257	0.129
MQOLAFR	50.83 (3)	61.67 (5.25)	0.018*	0.376	51.67 (5.75)	56.66 (4.79)	0.177	0.266
MQOLRECH	68.33 (3)	79.17 (6)	0.103	0.475	75 (3.5)	80 (4.08)	0.058	0.221
MQOLRESAL	79.41 (3.38)	78.88 (4.83)	0.933	0.036	78.87 (2.3)	82.07 (2.67)	0.269	0.152
MFIS	39.5 (31)	38.5 (45)	0.028*	0.525	43 (33)	36 (52)	0.003**	0.742

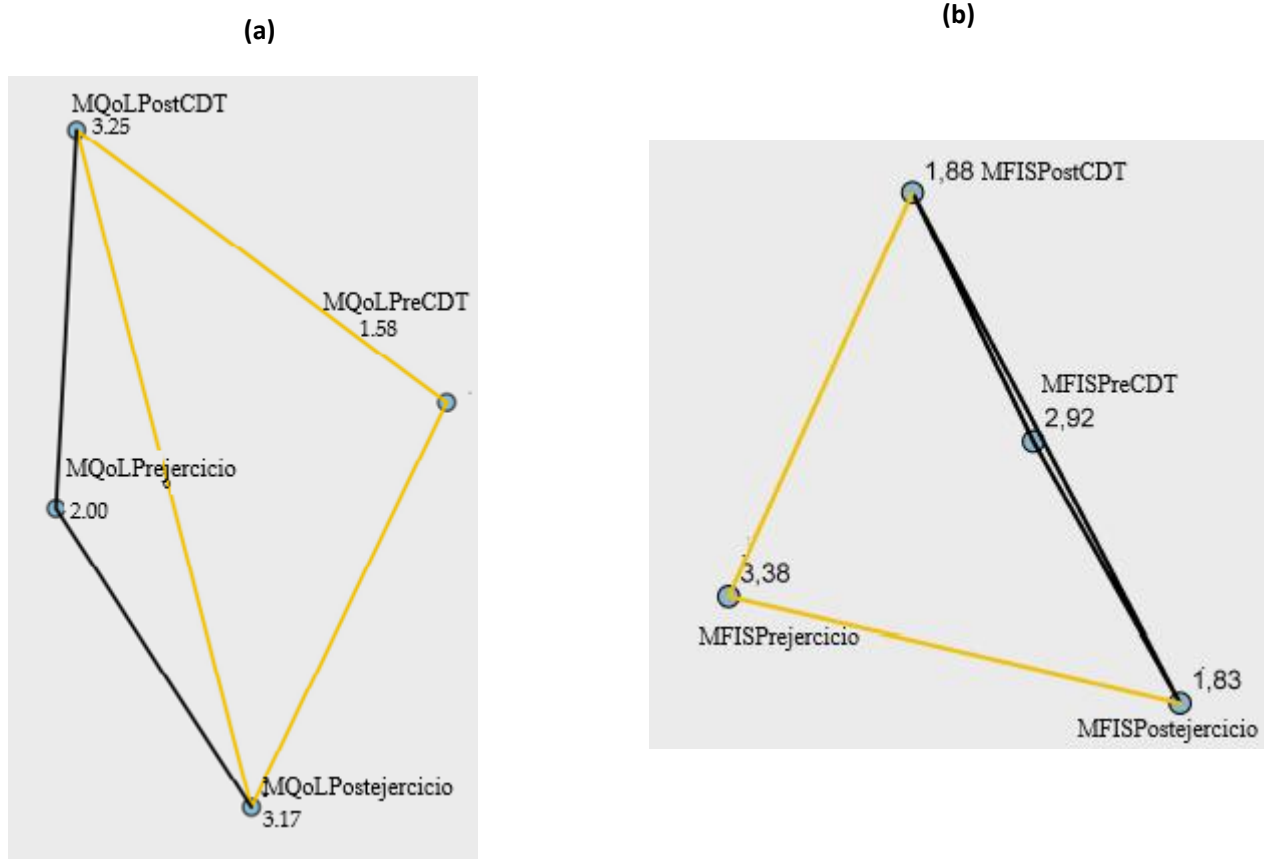
Estadísticas no paramétricas. Prueba de rangos con signo de Wilcoxon. MQOL: Calidad de Vida Internacional en Esclerosis Múltiple. MQoLAVD: Subescala de actividades de la vida diaria de MusiQoL. MQoLBPS: Subescala de bienestar psicológico de MusiQoL. MQoLSIN: Subescala de sintomatología de MusiQoL. MQoLRELSO: Subescala de relaciones sociales de MusiQoL. MQoLRELFA: Subescala de relaciones familiares de MusiQoL. MQoLSEX: Subescala de vida sexual de MusiQoL. MQoLAFR: Subescala de afrontamiento de MusiQoL. MQoLRECH: Subescala de rechazo de MusiQoL. MQoLRESAL: Subescala de relación con la atención médica de MusiQoL. MFIS: Escala Modificada de Impacto de la Fatiga. CDT: estimulación transcraneal directa con corriente. Pre CDT: tratamiento antes de la estimulación transcraneal directa con corriente (CDT). Post CDT: tratamiento después de la estimulación transcraneal directa con corriente (CDT). * $p < 0.05$ y ** $p < 0.001$.

Además, el tamaño del efecto para estos resultados es moderado, lo que indica la relevancia clínica de las intervenciones.

Asimismo, en la escala de calidad de vida encontramos mejoras significativas y cambios clínicos después de la aplicación de CDT ($p = 0.015$) ($g = 0.646$) y después del ejercicio ($p = 0.003$) ($g = 0.56$). Además, el análisis estadístico muestra que ha habido cambios significativos después de la aplicación de CDT en las subescalas de actividades de la vida diaria (AVD) ($p = 0.037$) ($g = 0.465$), bienestar psicológico (BPS) ($p = 0.004$) ($g = 0.727$) y afrontamiento (AFR) ($p = 0.18$) ($g = 0.376$). Después del programa de ejercicio, se encontraron cambios significativos en las subescalas de AVD ($p = 0.003$) ($g = 0.570$) y BPS ($p = 0.041$) ($g = 0.417$).

Además, los resultados de Friedman mostraron que todas las variables mejoraron en el grupo de CDT (prueba de Friedman $X^2 = 8.33$, $p = 0.002$, $N = 12$), con una diferencia significativa entre el tratamiento posterior a CDT y el tratamiento previo a CDT ($p = 0.009$). También mejoraron en el grupo de ejercicio (prueba de Friedman $X^2 = 13.44$, $p = 0.004$, $N = 12$), con una diferencia significativa entre el tratamiento posterior a ejercicio y el tratamiento previo a ejercicio ($p = 0.021$), como se muestra en la **Figura 8**.

Figura 8. Comparaciones por pares del test de Friedman. (a) Calidad de Vida Internacional en Esclerosis Múltiple (MusiQoL). (b) Escala de Impacto de Fatiga Modificada (MFIS).



Finalmente, observamos que hubo cambios significativos en la fatiga al aplicar CDT ($p = 0.028$) ($g = 0.525$) y al aplicar el programa de ejercicio ($p = 0.003$) ($g = 0.742$). Además, más del 50% de los sujetos no presentaron una puntuación positiva de fatiga en la escala MFIS después de la aplicación de las terapias.

Discusión

Los resultados de este estudio sugieren que la CDT y un programa de ejercicio pueden ser efectivos para mejorar la calidad de vida y la fatiga en personas con esclerosis múltiple. Además, ambas variables mejoraron en los grupos con diferencias significativas a lo largo del tiempo. Sin embargo, es importante tener en cuenta que debido al tamaño de la muestra y al tipo de diseño, nuestros resultados deben interpretarse con cautela.

La calidad de vida es un constructo multidimensional y tiene una importancia especial en la evaluación de la esclerosis múltiple, ya que se considera más afectada que en otras enfermedades crónicas(53). Además, debido al impacto de la fatiga en la calidad de vida, los estudios que se centran en mejorar la calidad de vida orientan las terapias hacia el tratamiento de la fatiga. Por esta razón, consideramos importante analizar la mejoría en la fatiga después de la aplicación de los tratamientos, y nuestros resultados indican que tanto el ejercicio como la CDT producen efectos beneficiosos.

Los tratamientos farmacológicos actuales son insatisfactorios en muchos pacientes debido a sus modestos beneficios y numerosos efectos secundarios. Por eso, la combinación de tratamientos farmacológicos y otros tipos de terapias puede proporcionar el manejo óptimo de la enfermedad y la sintomatología de la fatiga(25,26,34,49). En este sentido, la práctica de ejercicio físico tiene la capacidad de revertir las consecuencias de la inactividad en estos pacientes y también puede modificar el efecto antiinflamatorio de la enfermedad. Esto desmitifica la creencia de que la práctica de actividad física y el aumento de la temperatura corporal podrían ser perjudiciales para esta enfermedad, resultando en una recaída de los síntomas(71,77,78).

A pesar de los beneficios del ejercicio, se observa comportamiento sedentario en nuestra muestra, ya que el tiempo promedio que los participantes pasan sentados es de 7.77 horas, mientras que el tiempo promedio caminando en un día normal se reduce a 51 minutos. Según el cuestionario IPAQ-SF, solo cuatro de los participantes mantienen altos niveles de actividad. Por lo tanto, es importante tener en cuenta que el comportamiento sedentario se asocia con altos niveles de mortalidad y morbilidad en la población general y con discapacidad y fatiga en la esclerosis múltiple(113–115).

En nuestro estudio, la práctica de entrenamiento concurrente muestra mejoras significativas en la fatiga y una puntuación más alta en la escala de calidad de vida y sus diversas subescalas. En particular, se observaron cambios significativos en las subescalas de actividades de la vida diaria y bienestar psicológico. En la misma línea, encontramos mejoras en las mismas subescalas del cuestionario MusiQoL que en el estudio de Tarkci(116), que comparó un programa de entrenamiento de 12 semanas en el que se incluían estiramientos, equilibrio, ejercicios de core y actividades funcionales con un

grupo control. Realizar ejercicios de calistenia también ha demostrado una mejora significativa en el cuestionario MusiQoL(117). Ambos estudios realizaron un programa de ejercicio de 12 semanas, aunque nosotros obtuvimos resultados similares con un programa de 4 semanas. Se ha demostrado que practicar un programa de entrenamiento concurrente es más efectivo que el entrenamiento de fuerza y el entrenamiento orientado a tareas. Si nos centramos en el entrenamiento de resistencia, varios autores sostienen que por sí solo no es una medida consistente de reducción de la fatiga ni de mejora de la calidad de vida. Además, una de las razones por las que nuestro programa de ejercicio de 4 semanas ha mostrado resultados similares puede deberse a la elección de un mejor tipo de entrenamiento. Además, la intensidad de nuestro programa está mejor delimitada, ya que se ha demostrado que una intensidad moderada es ideal en esta población. Para delimitar la intensidad del programa de ejercicio, tenemos diferentes opciones: la aplicación del 50-70% del volumen máximo de oxígeno (VO₂ máx.), el 80-60% de la capacidad cardíaca máxima o un esfuerzo submáximo que correspondería a una puntuación de 11-14 en la escala de Borg(28,75,79). Sin embargo, debemos tener en cuenta que estos estudios, al igual que el nuestro, incluyen a personas con diferentes tipos de esclerosis múltiple y de diferentes edades. Aun así, se ha demostrado el efecto beneficioso del ejercicio físico en esta población, aunque en el futuro podría ser interesante estudiar si hay un tipo específico de entrenamiento que beneficie a cada tipo de esclerosis múltiple.

Según nuestros datos, se observa una mejora significativa en la calidad de vida y una mejora clínicamente relevante en la variable de fatiga después de la aplicación de la CDT. Hay varias áreas de aplicación de esta terapia que se ha demostrado que son efectivas para mejorar la fatiga en la esclerosis múltiple. Por ejemplo, el grupo de Cancelli(118) aplicó la estimulación en el área somatosensorial primaria, reduciendo la fatiga en un 42% después de la estimulación. Mientras tanto, el grupo de Chalah(90) aplicó la estimulación en el lóbulo parietal posterior derecho, con efectos beneficiosos sobre la fatiga, la ansiedad y la depresión. Es cierto que el área de preferencia para la estimulación es el área del DLPFC izquierdo, que es la elegida en este estudio. Una de las razones de esto es que se ha demostrado que es dependiente de la dosis, por lo que hemos aplicado un total de 10 sesiones. Por otro lado, se ha demostrado que esta área de

estimulación tiene efectos significativos tanto en la disminución de la fatiga como en el aumento de la calidad de vida, que se mantienen incluso 4 semanas después de la intervención(102,119).

Pocos artículos han evaluado la escala de calidad de vida después de la aplicación de la CDT, y ninguno de ellos utilizó el cuestionario MusiQoL. Solo el estudio de Marzieh(102) lo evaluó después de la aplicación en el área del DLPFC izquierda; los otros autores utilizaron la estimulación en el área motora primaria, ya que su objetivos se dirigía más hacia el dolor. El grupo de Marzieh utilizó el Cuestionario Específico de Calidad de Vida para la Esclerosis Múltiple (MSQOL-54), obteniendo mejoras significativas que se mantienen después de la estimulación.

Actualmente, no hay investigaciones en las que se aplique la CDT sobre el área del DLPFC izquierda, comparada o combinada con un programa de ejercicio, para evaluar la calidad de vida en la esclerosis múltiple u otras patologías neurológicas. Nuestros resultados indican que ambas terapias son efectivas para mejorar la calidad de vida, por lo que la aplicación de la CDT en el área del DLPFC puede tener resultados interesantes en la esclerosis múltiple, sin olvidar el efecto acumulativo de la CDT para inducir cambios confiables y persistentes. Sin embargo, no podemos sugerir que una terapia sea superior a la otra.

Aplicaciones prácticas

La calidad de vida es una evaluación compleja debido a su naturaleza multifactorial, donde convergen datos clínicos, psicológicos y sociales, y donde la percepción del paciente adquiere especial relevancia. Por lo tanto, es de particular importancia evaluar si los tratamientos aplicados en esta población benefician este aspecto. En este caso, tanto la aplicación del programa de ejercicio como la aplicación de la CDT han mostrado efectos beneficiosos en la calidad de vida y en varias de sus subescalas. Por lo tanto, podríamos sugerir que la aplicación de un entrenamiento concurrente, que no solo se enfoca en la musculatura de la rodilla, sino también en los músculos secundarios y estabilizadores del tronco, cadera y miembros superiores, podría ser beneficioso en estos sujetos, independientemente de su edad y tipo de esclerosis, ya que todos ellos aumentaron significativamente su puntuación en la escala de calidad de vida. Por otro

lado, los beneficios sugeridos por la aplicación de la CDT en el área del DLPFC izquierda en la calidad de vida podrían ser interesantes de estudiar en el futuro, junto con su efectividad y potencial en muestras más grandes, y para comprobar, si corresponde, si la aplicación en esta área muestra mejores resultados que en otras áreas, como la corteza motora primaria. Sin embargo, en línea con las sugerencias de otros estudios, como la revisión de Piloni(120), la combinación de CDT y ejercicio con un tratamiento prolongado con múltiples sesiones sería óptima para generar beneficios medibles.

Limitaciones

Una de las limitaciones de nuestro estudio es el tamaño reducido de la muestra; por esta razón, los hallazgos de los pacientes que presentamos deben considerarse como resultados preliminares y el estudio debe considerarse como un estudio piloto. Además, nuestros datos deben tratarse con precaución, ya que la muestra es limitada y no tuvimos un período de seguimiento prolongado. Se necesitan investigaciones futuras con muestras más grandes; de manera similar, se requieren ensayos clínicos aleatorizados para determinar con precisión la eficacia y efectividad del tratamiento.

Conclusiones

Los principales hallazgos sugieren que tanto la implementación de un programa de ejercicio como la aplicación de CDT producen un efecto beneficioso con mejoras significativas en la calidad de vida en esta muestra. De la misma manera, se podría sugerir que añadir la terapia CDT podría brindar mejoras adicionales a la terapia física, pero se necesita más investigación con una muestra más grande y la estimulación simulada como control.

SEGUNDO ESTUDIO

Título

“Efecto de la corriente directa transcraneal y de un programa de ejercicio sobre la fragilidad en una población con Esclerosis Múltiple: un ensayo de diseño cruzado”

Autores

Inés Muñoz-Paredes^{1*}, Azael J. Herrero^{2,3}, Rocío Llamas-Ramos⁴, Vicente Rodríguez-Pérez⁴ and Jesús Seco-Calvo^{5,6*}

1 Facultad de ciencias de la salud, Universidad de León, 24071 León, España.

2 Departamento de ciencias de la salud, Universidad Europea Miguel de Cervantes, 47012 Valladolid, España.

3 Centro de investigación en discapacidad física, ASPAYM Castilla y León, 47008 Valladolid, España.

4 Departamento de fisioterapia, Universidad de Salamanca, 37007 Salamanca, España

5 Facultad de fisioterapia y enfermería, Universidad de León Faculty of Physiotherapy and Nursing, University of Leon, 24071 León, España.

6 Departamento de fisiología, Universidad del País Vasco, 48940 Leioa, España.

Referencia de la publicación: *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2022**, *19*(19), 12747; <https://doi.org/10.3390/ijerph191912747>

Resumen

La relación entre fragilidad y enfermedades neurológicas es extensa y afecta a muchos pacientes con esclerosis múltiple (EM), cuyos factores de riesgo están relacionados con la fragilidad. Objetivo: Estudiar los efectos del ejercicio y la estimulación transcraneal de corriente directa (CDT) en pacientes con EM que experimentan fatiga en cuatro dimensiones: movilidad funcional, equilibrio, fatiga y depresión. Métodos: Participaron un total de 12 pacientes pertenecientes a dos asociaciones de personas con discapacidades físicas. Se evaluaron la movilidad funcional, la depresión, el equilibrio y la fatiga antes y después de la intervención. La estimulación transcraneal de corriente directa y el programa de ejercicio se llevaron a cabo durante un período de 4 semanas con un período de descanso de 5 meses. Resultados: Después de la aplicación de CDT, se encontraron mejoras significativas en el equilibrio ($p < 0.05$, $g = 0.632$), la depresión ($p < 0.05$, $g = 0.402$), la movilidad funcional ($p < 0.05$, $g = 0.297$) y la fatiga ($p < 0.05$, $g = 0.526$). Después del programa de ejercicio, se observaron mejoras significativas en el equilibrio

($p < 0.01$, $g = 0.418$), la depresión ($p < 0.001$, $g = 0.540$), la movilidad funcional ($p < 0.01$, $g = 0.262$) y la fatiga ($p < 0.01$, $g = 0.742$). El análisis de varianza de medidas mixtas de dos vías mostró que todas las variables mejoraron en ambos grupos, con diferencias significativas a lo largo del tiempo, pero no entre los grupos. El análisis secundario mostró correlaciones significativas entre el equilibrio y la movilidad funcional ($r = 0.671$, $p = 0.017$), la depresión y la fatiga ($r = 0.586$, $p = 0.044$) y entre la intensidad de la rehabilitación y el equilibrio ($r = 0.622$, $p = 0.031$). Conclusión: Participar en un programa de ejercicio y recibir CDT por separado mejoró las variables de depresión, equilibrio, movilidad y fatiga.

Palabras clave: depresión, movilidad funcional, equilibrio, entrenamiento físico

Introducción

La fragilidad se refiere a una condición multidimensional de mayor vulnerabilidad al estrés y/o reservas reducidas, lo cual genera un riesgo de salud en quienes la padecen(55,121). El ciclo de fragilidad, descrito por Fried(54), se refiere a un ciclo negativo de desnutrición, disminución de la fuerza y tolerancia al ejercicio, y reducción del gasto energético total, que puede ser activado o potenciado por cualquier evento adverso.

La relación entre fragilidad y enfermedades neurológicas ha sido objeto de numerosos estudios en el campo de la neurociencia. Se ha determinado que cada enfermedad neurodegenerativa parece afectar principalmente a ciertos subconjuntos y poblaciones neuronales(55). Una de ellas es la esclerosis múltiple (EM), la principal causa de discapacidad neurológica en adultos jóvenes en el mundo occidental. Aunque la causa de esta enfermedad es desconocida, se conocen algunos factores de riesgo relacionados con la fragilidad, como alteraciones de peso y un bajo nivel de actividad física(7,55).

Los niveles de inactividad física en la población con esclerosis múltiple difieren de los de la población normal(78). Uno de los síntomas más prevalentes en estos pacientes son las alteraciones de la movilidad, presentes en el 80% de los casos de esclerosis múltiple. En algunos casos, estas alteraciones se intensifican debido a trastornos en el equilibrio, lo cual, a su vez, está relacionado con un mayor riesgo de caídas. La depresión, con una

prevalencia del 24% en esta población, se asocia con el estado de fragilidad. De hecho, si este deterioro cognitivo se reconoce demasiado tarde, el problema de revertir la fragilidad se vuelve mucho más complicado(122).

En los últimos años, se han recomendado programas de ejercicio debido a su potencial para reducir el proceso degenerativo al modificar el efecto antiinflamatorio de la enfermedad(71). Así, el entrenamiento concurrente es uno de los métodos más efectivos para revertir estas alteraciones. La combinación de ejercicio aeróbico y entrenamiento de fuerza produce mejoras en la movilidad, el equilibrio y la fatiga, y es mejor tolerado que otros tipos de entrenamiento(75). En este sentido, la práctica de ejercicio aeróbico produce mejoras en diversas condiciones cognitivas, incluyendo la depresión(50).

Por otro lado, un nuevo enfoque para el manejo de este tipo de sintomatología en la esclerosis múltiple es la estimulación cerebral no invasiva, que incluye técnicas como la estimulación transcraneal de corriente directa (CDT). El efecto de esta corriente se centra en modular la actividad cerebral para producir cambios en la excitabilidad cortical y generar efectos beneficiosos en la fatiga y la depresión. Algunos autores, como Chalah(90), han aplicado CDT de tipo anódico en la corteza prefrontal dorsolateral izquierda (DLPFC), con resultados positivos en la fatiga, y en la corteza parietal posterior, mejorando la depresión.

Mientras tanto, pocos estudios han informado sobre la aplicación de este tipo de corriente en las habilidades motoras, resaltando que ninguno ha evaluado la estimulación sobre la DLPFC. Messen(123) lo aplicó en el área motora primaria en una sola sesión con una intensidad de 1 mA, sin efectos beneficiosos.

La evidencia actual muestra que el ejercicio físico es necesario para mantener la función física y cognitiva en pacientes con esclerosis múltiple (EM)(71). Sin embargo, pocos estudios han evaluado variables físicas y cognitivas en entrenamientos combinados para pacientes con EM y fatiga(95,123–125). Además, no existen estudios de este tipo que incluyan ejercicio y CDT. También es importante destacar que en la mayoría de los estudios en los que se aplicó este tipo de corriente a pacientes con EM, el número de sesiones fue muy reducido y ninguno evaluó estas variables de forma conjunta. Por esta razón, es relevante estudiar los efectos de ambos tratamientos (ejercicio y CDT) en una

población de pacientes con EM y fatiga, desde cuatro dimensiones: movilidad funcional, equilibrio, fatiga y depresión. Nuestra hipótesis es que los sujetos que participen en el ejercicio y reciban CDT mostrarán mejoras en las variables analizadas.

Materiales y métodos

Diseño del estudio y participantes

Este ensayo de diseño cruzado fue aprobado por el comité ético legal de la Universidad de León (ULE-010-2020). El estudio siguió los principios descritos en la Declaración de Helsinki. Todos los participantes dieron su consentimiento informado por escrito antes de su participación.

Este ensayo clínico está registrado en un registro de ensayos públicos aprobado por la OMS, el Registro de Ensayos Clínicos de Australia y Nueva Zelanda (ANZCTR): <https://www.anzctr.org.au/>, consultado el número de registro: ACTRN12622000264785.

Un total de 15 sujetos participaron en el estudio, incluyendo 9 hombres y 6 mujeres; se excluyeron 3. El reclutamiento de los sujetos se llevó a cabo en la sede de Palencia de Aspam Castilla y León (España) y en la asociación de esclerosis múltiple de Palencia, donde también se realizaron las intervenciones.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes: diagnóstico de esclerosis múltiple (EM), una puntuación que indicara la presencia de fatiga en la Escala de Impacto de Fatiga Modificada (MFIS)(104), capacidad para caminar al menos 20 metros sin descanso, edad superior a 18 años y buena comprensión del español hablado y escrito. Los pacientes fueron excluidos si presentaban otras enfermedades que pudieran afectar la función muscular, o si tenían un perfil de riesgo cardiovascular, enfermedad respiratoria, enfermedad pulmonar grave u otras enfermedades que pudieran interferir en el programa de ejercicio.

Intervenciones

Corriente directa transcraneal

Se utilizó el estimulador HDCstim (Newronika, Milán, Italia) para aplicar CDT: #HS0042/01-13; HDcel: #HE0021/02-13. La corriente continua se distribuyó sobre el cuero cabelludo con electrodos de esponja de 35 cm². Durante la sesión, la corriente se incrementó gradualmente durante los primeros 15 segundos hasta alcanzar un máximo de 2mA, que se mantuvo durante toda la sesión de estimulación. La administración de la corriente la realizó un fisioterapeuta especializado en 10 sesiones de 20 minutos de duración a lo largo de un período de 4 semanas.

Los puntos de aplicación de la corriente se eligieron siguiendo el sistema EEG 10-20, ya que ha demostrado ser un método bueno y económico para localizar áreas corticales específicas. El ánodo se colocó en la región del DLPFC izquierdo (F3 según el sistema EEG 10-20), mientras que el cátodo se colocó en la corteza supraorbitaria derecha.

Programa de ejercicio

El programa de ejercicio, aplicado por un fisioterapeuta especializado, consistió en entrenamiento concurrente (**Tabla 3**).

El entrenamiento de fuerza consistió en entrenamiento en circuito, con 6 ejercicios que involucraban ejercicios de empuje y tracción para las extremidades inferiores y superiores, también se incluyeron ejercicios para la cintura pélvica y el tronco. Se desarrollaron dos circuitos, A y B, para que los sujetos pudieran elegir uno según la dificultad que encontraran al realizar algunos de los ejercicios debido a la movilidad. Además, se establecieron las repeticiones a realizar, así como el tiempo de descanso entre ejercicios y circuitos. Cada sujeto comenzó la semana 1 realizando 2 sesiones, en días alternos, de 6 ejercicios con 15 repeticiones cada uno y 2 minutos de descanso entre ejercicios, repetidos dos veces. En la semana 4, realizaron 3 sesiones, en días alternos, de 6 ejercicios con 10 repeticiones cada uno y 3 minutos de descanso entre ejercicios, repetidos 3 veces.

El entrenamiento aeróbico se aumentó desde 1 sesión de 10 minutos en la semana 1 hasta 2-3 sesiones (según la capacidad del sujeto) de 30 minutos con 5 minutos de descanso

entre sesiones. La intensidad fue moderada, correspondiente a un nivel de 3-5 en la escala de esfuerzo percibido. Se utilizó una bicicleta estática o el equipo de kinesioterapia MOTomed® (RECK-Technik GmbH & Co. KG, Betzenweiler, Alemania) según la preferencia del participante.

Procedimiento

Primero, se entregó la hoja de información del estudio y los participantes firmaron el formulario de consentimiento informado. Luego, a cada participante se le proporcionó un formulario de registro con información básica para verificar el cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión del estudio, y para completar el cuestionario sociodemográfico. A continuación, se recopilaron todas las medidas de resultado.

Posteriormente, se aplicó la estimulación transcraneal con corriente directa en 10 sesiones de 20 minutos de duración, distribuidas en un período de 4 semanas. Todos los participantes recibieron inicialmente la estimulación. Después de la aplicación de la intervención, se volvieron a medir la fatiga, la depresión, el equilibrio y la movilidad mediante los cuestionarios y pruebas utilizados al inicio.

Como este fue un diseño cruzado, hubo un período de lavado de 5 meses para evitar que los resultados obtenidos después de la primera intervención afectaran la segunda intervención. Después de este período, se recopilaron nuevamente los datos de fatiga, depresión, equilibrio y movilidad, y se aplicó el programa de entrenamiento concurrente durante un período de 4 semanas. Finalmente, se recopilaron los datos de fatiga, depresión, equilibrio y movilidad.

Medidas de resultado

Todas las medidas de resultado se recopilaron antes de comenzar con las intervenciones. Después de la aplicación de CDT, se recopilaron nuevamente las medidas de resultado de equilibrio, depresión, movilidad y fatiga. De manera similar, antes y después de la aplicación del programa de ejercicio, se volvieron a evaluar las medidas de resultado de equilibrio, depresión, movilidad y fatiga.

El Cuestionario de Depresión de Beck (BDI-II)(126) es el instrumento más específico para medir la depresión. Está validado en la población de personas con esclerosis múltiple y tiene buenas propiedades psicométricas para evaluar la gravedad de los síntomas depresivos. Propone los siguientes grados de depresión según los puntajes obtenidos: 0-13, depresión mínima; 14-19, depresión leve; 20-28, depresión moderada; y 26-63, depresión grave(127).

La prueba de movilidad funcional (TUG) está validada en la población de personas con esclerosis múltiple para evaluar la movilidad funcional. Además, puede evaluar la marcha y se correlaciona con el equilibrio y la prevención de caídas en personas mayores. Para esta prueba, los pacientes comienzan sentados en una silla sin apoyabrazos y se les pide que se levanten, caminen 3 metros, den la vuelta a un cono y luego se sienten nuevamente en la silla lo más rápido posible sin correr. El puntaje se obtiene del promedio de 3 intentos(128,129).

Para evaluar el equilibrio, utilizamos el test de equilibrio de Tinetti, que ha sido validado para la población de personas con esclerosis múltiple (correlación intraclase $R > 0.8$). Esta escala se correlaciona con la prueba Timed Up and Go ($r = -0.55$) en cuanto a la relación entre el equilibrio y el riesgo de caídas(130,131).

Se recopilieron datos clínicos, antropométricos y sociodemográficos de forma individual, para lo cual se desarrolló un cuestionario para recopilar datos sobre edad, nivel educativo, situación laboral, presencia de enfermedades, tipo de esclerosis, años de diagnóstico, brotes en el último año, intensidad del brote, medicación utilizada para la fatiga, recomendaciones médicas para tratar la fatiga, asistencia a rehabilitación y hábitos de ejercicio.

La actividad física se evaluó al inicio utilizando la versión en español del Cuestionario de Actividad Física Internacional de Forma Corta (IPAQ-SF). La validez y confiabilidad de este cuestionario se han estudiado y probado en diferentes contextos y países, así como en diferentes tipos de poblaciones, incluida la esclerosis múltiple. Este cuestionario mide la frecuencia y duración de la actividad física vigorosa y moderada, así como de caminar, durante un período de 7 días. Las respectivas frecuencias y duraciones se multiplican inicialmente, y los datos resultantes se multiplican por 8 para la actividad

vigorosa, por 4 para la actividad moderada y por 3.3 para caminar, para obtener METs(107,108).

La evaluación del compromiso neurológico y la discapacidad se realizó en la primera recopilación de datos utilizando la Escala de Discapacidad de Kurtzke (EDSS). Se basa en los hallazgos del examen neurológico y consta de 20 grados en una escala del 0 (examen normal) al 10 (muerte debido a la esclerosis múltiple) con intervalos de 0.5 puntos. Los pacientes son evaluados en base al examen neurológico y la historia clínica de cada sistema funcional, y luego se obtiene una puntuación general teniendo en cuenta la capacidad para caminar(110,132).

La fatiga se evaluó antes y después de cada intervención utilizando la versión en español del cuestionario de fatiga (MFIS), cuya validez y confiabilidad se han estudiado en diferentes países. Esta escala utiliza un enfoque multidimensional y consta de 21 ítems distribuidos en 3 subescalas: física, cognitiva y psicosocial. El paciente responde a cada ítem según la frecuencia de aparición de los síntomas durante la última semana. La puntuación final varía de 0 a 84, y se establece un puntaje de corte de 38 para definir la presencia de fatiga o no(104,111).

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico, se utilizó el paquete de software Statistical Package for Social Sciences (SPSS 21, SPSS Inc., Chicago, IL, EE. UU.). Además, se utilizó estadística descriptiva en el análisis de datos para mostrar los datos de variables continuas, presentados como \pm desviación estándar (DE), y variables categóricas, como frecuencia (porcentaje). La normalidad de las variables se evaluó utilizando la prueba de Shapiro-Wilk, y el resultado indicó que no todas las variables cumplían con la normalidad, por lo que se utilizaron pruebas no paramétricas para el cálculo estadístico.

Se utilizaron varios sistemas de estudio para evaluar los resultados de la intervención: de esta forma, se utilizó la prueba de rangos con signo de Wilcoxon para analizar los resultados obtenidos después de aplicar CDT y el programa de ejercicio en relación con las variables de equilibrio, depresión, movilidad funcional y fatiga. Se utilizó la correlación de Spearman (r) para determinar las correlaciones entre las variables de

discapacidad, fatiga y actividad física y el resto de las variables descriptivas, con valores de r que muestran diferencias altas (± 0.80), moderadas (± 0.50) y débiles (± 0.20)(133).

Los resultados de los indicadores de fatiga, movilidad funcional, equilibrio y depresión se analizaron mediante un análisis de varianza (ANOVA) de medidas mixtas de dos vías con un factor entre individuos (CDT y ejercicio) y un factor dentro de individuos (pretratamiento y post-tratamiento). Se utilizó la corrección de Greenhouse-Geisser cuando fue necesario para corregir la falta de esfericidad. Además, se calculó el tamaño del efecto entre los participantes utilizando eta cuadrado parcial (η^2_p), una medida de efecto o asociación de tamaño. Dado que esta medida a menudo sobreestima el tamaño del efecto, los valores se interpretaron de la siguiente manera: $0 < \eta^2_p < 0.05$ indica ausencia de efecto; $0.05 < \eta^2_p < 0.26$ indica un efecto mínimo; $0.26 < \eta^2_p < 0.64$ indica un efecto moderado; y $\eta^2_p > 0.64$ indica un efecto fuerte.

Finalmente, las variables de intensidad de rehabilitación se compararon con las variables de medición primarias y la fatiga utilizando la prueba U de Mann-Whitney. Se calculó el tamaño del efecto para expresar la magnitud de las diferencias entre las muestras, expresado como g de Hedges (escala: 0-1). Los tamaños del efecto se establecieron como pequeños (0.2-0.5), medianos (0.5-0.8) y grandes (> 0.8)(112).

El nivel de significancia para todas las pruebas se estableció en $p < 0.05$.

Resultados

El diagrama de flujo se puede ver en la **Figura 7**. Entre marzo de 2020 y abril de 2021, participaron en el estudio 15 pacientes, de los cuales 3 fueron excluidos por las siguientes razones: uno fue hospitalizado debido a una exacerbación de la enfermedad, uno presentó COVID-19 y uno se sometió a una intervención quirúrgica que le impidió completar el programa de ejercicio. Las características iniciales de los participantes se muestran en la **Tabla 4**.

Observamos que después tanto de CDT como del programa de ejercicio, todos los sujetos presentaron incrementos en los porcentajes de las escalas de equilibrio, movilidad funcional, depresión y fatiga, lo cual indica una mejora. El análisis de muestras relacionadas (**Tabla 6**) muestra una mejora significativa en todas las variables

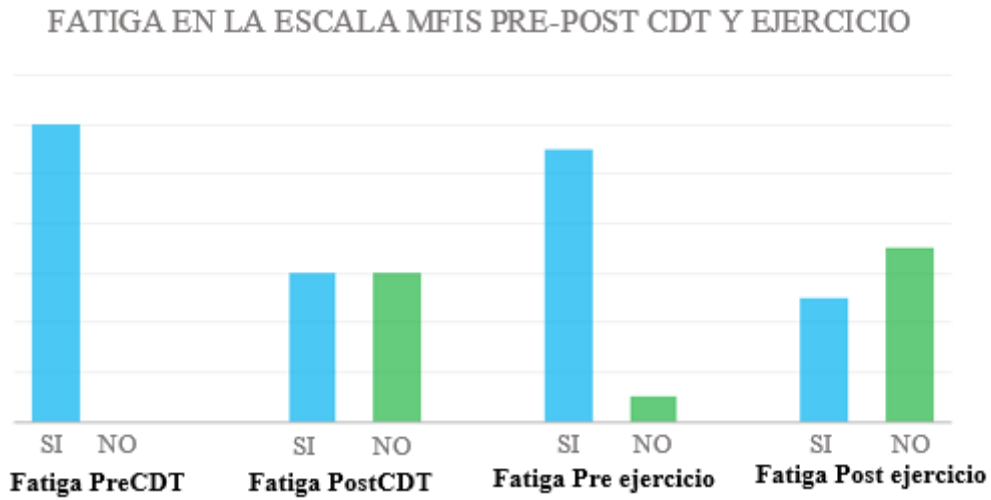
después de ambos tratamientos. Después de la aplicación de la CDT, los resultados fueron los siguientes: escala de Tinetti: $p= 0,019$, $g= 0,632$; escala de Beck: $p= 0,013$, $g= 0,402$; y prueba de TUG: $p= 0,012$, $g= 0,297$. Después de la aplicación del programa de ejercicio, los resultados fueron: escala de Tinetti: $p= 0,004$, $g= 0,418$; escala de Beck: $p= 0,013$, $g= 0,540$; y prueba de TUG: $p= 0,002$, $g= 0,262$. En cuanto a la fatiga, después de la aplicación de la CDT, el 50% de los sujetos obtuvieron puntajes por debajo de 38 en el MFIS ($p= 0,028$, $g= 0,526$) y después de la aplicación del programa de ejercicio, el 58% de los sujetos presentaron una reducción en el puntaje de fatiga ($p= 0,003$, $g= 0,742$) (**Figura 9**). También es interesante destacar el cambio en el tipo de depresión después de ambas intervenciones, ya que hubo una clara reducción en la intensidad de la depresión, como se muestra en la **Figura 10**.

Tabla 6. Prueba de muestras emparejadas pre-post CDT y ejercicio: equilibrio, movilidad funcional, depresión y fatiga.

	Pre CDT Mediana (Rango)	Post CDT Mediana (Rango)	P	Tamaño del efecto Hedges'g	Pre Ejercicio Mediana (Rango)	Post Ejercicio Mediana (Rango)	P	Tamaño del efecto Hedges'g
Tinetti	12.5 (8)	14.5 (8)	0.019*	0.632	11 (11)	14 (10)	0.004**	0.418
TUG	9.46 (57.68)	7.93 (31.15)	0,012*	0,297	10.42 (3.73)	9.02 (29.6)	0.002**	0.262
Beck	15.5 (26)	11 (28)	0,013*	0,402	15.5 (39)	9.5 (31)	0.013*	0.540
MFIS	39.5 (31)	38.5 (45)	0,028*	0,526	43 (33)	36 (52)	0.003**	0.742

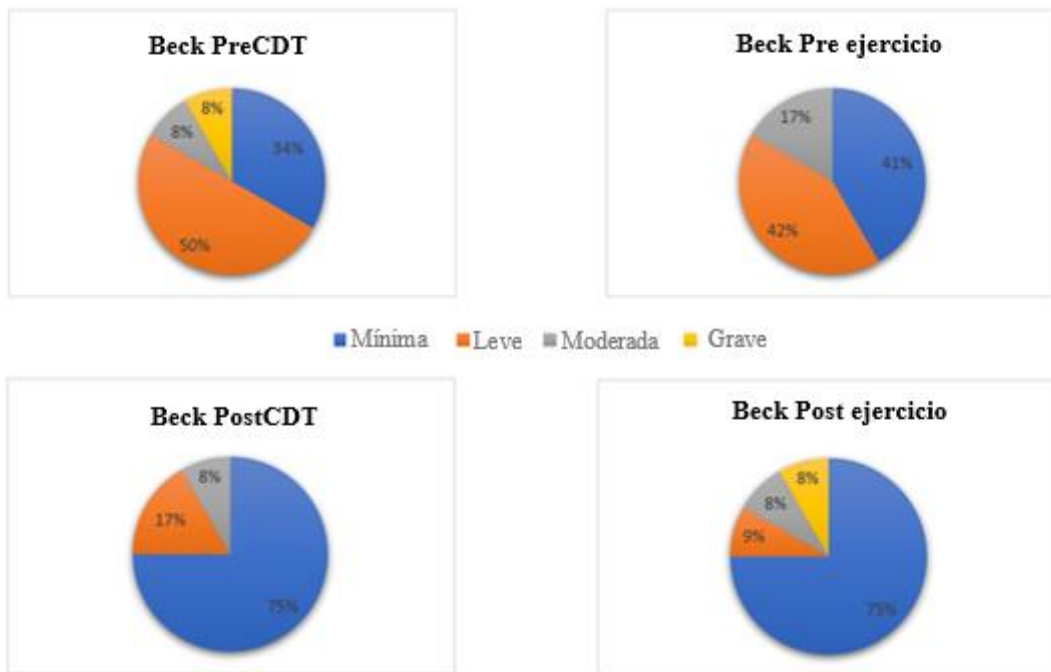
Estadística no paramétrica. Prueba de rangos con signo de Wilcoxon. CDT: estimulación transcraneal por corriente directa; Tinetti: prueba de equilibrio de Tinetti; TUG: prueba de Timed Up and Go; Beck: Inventario de Depresión de Beck-II; MFIS: Escala de Impacto de Fatiga Modificada. * $p < 0.05$ y ** $p < 0.01$.

Figura 9. Cambios en la presencia de fatiga según la Escala de Impacto de Fatiga Modificada (MFIS) después de la aplicación de CDT y el programa de ejercicio.



Fatiga PreCDT = Fatiga antes de CDT; Fatiga PostCDT = Fatiga después de CDT; Fatiga PreEjercicio = Fatiga antes de ejercicio; Fatiga PostEjercicio = Fatiga después de ejercicio.

Figura 10. Cambios en el tipo de depresión según la escala de Beck después de la aplicación de CDT y el programa de ejercicio.



Beck PreCDT = Depresión antes de CDT; Beck PostCDT = Depresión después de CDT; Beck PreEjercicio= Depresión antes de ejercicio; Beck PostEjercicio = Depresión después de ejercicio.

Los resultados del ANOVA mostraron que todas las variables mejoraron en ambos grupos, con diferencias significativas a lo largo del tiempo, pero no entre los grupos (**Figura 10**).

Los puntajes de MFIS fueron los siguientes (media (DE)): pre-CDT: 44.5 (9.69); post-CDT: 38 (13.89); pre-ejercicio: 48.25 (11.65); post-ejercicio: 38 (14.85). El análisis de los puntajes de MFIS mostró que había falta de esfericidad y, por lo tanto, se utilizó la corrección de Greenhouse-Geisser para corregir el grado de libertad. Los resultados corregidos revelaron una diferencia significativa a lo largo del tiempo ($F=18.01$, $p<0.0001$, $\eta^2p=0.45$, $\varepsilon=0.98$), pero no hubo interacción entre el tiempo y el grupo ($F=0.90$, $p=0.35$, $\eta^2p=0.39$, $\varepsilon=0.149$). La tendencia de mejora fue consistente entre los grupos de CDT y ejercicio. No hubo diferencias significativas entre los grupos ($F=0.15$, $p=0.69$, $\eta^2p=0.07$, $\varepsilon=0.06$) (**Figura 11A**).

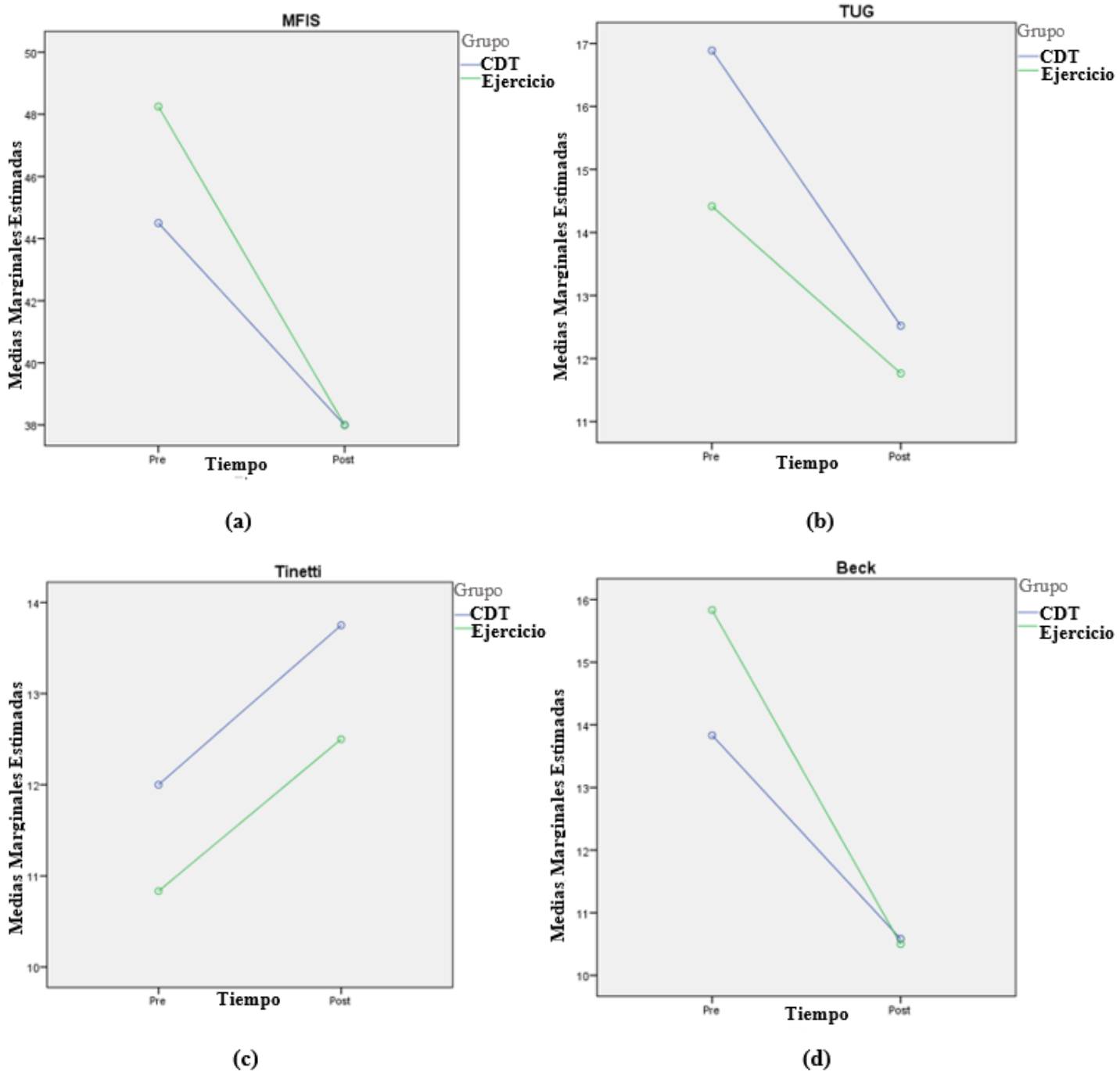
Los puntajes de TUG fueron los siguientes (media (DE)): pre- CDT: 16.88 (17.33); post-CDT: 12.52 (10.3); pre-ejercicio: 14.41 (11.14); post-ejercicio: 11.7 (8.19). El análisis de los puntajes de TUG mostró que había falta de esfericidad y, por lo tanto, se utilizó la corrección de Greenhouse-Geisser para corregir el grado de libertad. Los resultados corregidos revelaron una diferencia significativa a lo largo del tiempo ($F=7.14$, $p=0.014$, $\eta^2p=0.25$, $\varepsilon=0.724$), pero no hubo interacción entre el tiempo y el grupo ($F=0.42$, $p=0.52$, $\eta^2p=0.19$, $\varepsilon=0.96$). La tendencia de mejora fue consistente entre los grupos de CDT y ejercicio. No hubo diferencias significativas entre los grupos ($F=0.11$, $p=0.74$, $\eta^2p=0.05$, $\varepsilon=0.06$) (**Figura 11B**).

Los puntajes de Beck fueron los siguientes (media (DE)): pre- CDT: 13.83 (8.07); post-CDT: 10.58 (7.52); pre-ejercicio: 15.83 (10.47); post-ejercicio: 10.5 (8.47). El análisis de los puntajes de Beck mostró que había falta de esfericidad, por lo tanto, se empleó la corrección de Greenhouse-Geisser para corregir el grado de libertad. Los resultados corregidos revelaron una diferencia significativa a lo largo del tiempo ($F=33.89$, $p<0.0001$, $\eta^2p=0.60$, $\varepsilon=1$), pero no hubo interacción entre el tiempo y el grupo ($F=1.99$, $p=0.17$, $\eta^2p=0.08$, $\varepsilon=0.27$). La tendencia de mejora fue consistente entre los grupos de CDT y ejercicio. No se encontró una diferencia significativa entre los grupos ($F=0.07$, $p=0.78$, $\eta^2p=0.03$, $\varepsilon=0.05$) (**Figura 11C**).

Los puntajes de Tinetti fueron los siguientes (media (DE)): pre- CDT: 12.83 (2.62); post- CDT: 13.75 (2.73); pre-ejercicio: 10.83 (3.97); post-ejercicio: 12.5 (3.75). El análisis de los puntajes de MFIS mostró que había falta de esfericidad, por lo tanto, se empleó la corrección de Greenhouse-Geisser para corregir el grado de libertad. Los resultados corregidos revelaron una diferencia significativa a lo largo del tiempo ($F = 23.02$, $p < 0.0001$, $\eta^2_p = 0.51$, $\epsilon = 0.99$), pero no hubo interacción entre el tiempo y el grupo ($F = 0.01$, $p = 0.9$, $\eta^2_p = 0.01$, $\epsilon = 0.05$). La tendencia de mejora fue consistente entre los grupos de CDT y ejercicio. No se encontró una diferencia significativa entre los grupos ($F = 0.85$, $p = 0.36$, $\eta^2_p = 0.03$, $\epsilon = 0.14$) (**Figura 11D**).

Un análisis secundario mostró correlaciones significativas entre el equilibrio y la movilidad funcional ($r = 0.671$, $p = 0.017$), la depresión y la fatiga ($r = 0.586$, $p = 0.044$), y la intensidad de la rehabilitación y el equilibrio ($r = 0.622$, $p = 0.031$).

Figura 11. Análisis de varianza de medidas mixtas de dos vías.



(A) Cuestionario de fatiga (MFIS); (B) Prueba de movilidad funcional (TUG); (C) Cuestionario de Depresión de Beck; (D) Prueba de equilibrio (Tinetti); puntajes medios y efectividad para los grupos de tDCS y ejercicio antes del tratamiento (pre) y después del tratamiento (post).

Discusión

Según nuestro conocimiento hasta la fecha de elaboración, el presente estudio es el primero en abordar el efecto de la fragilidad en la esclerosis múltiple desde las dimensiones de la movilidad funcional, el equilibrio, la fatiga y la depresión, comparando la aplicación de CDT y un programa de ejercicio. Después de la aplicación de la CDT y del programa de ejercicio, se obtuvieron resultados significativos y clínicamente relevantes en el equilibrio, la depresión, la movilidad funcional y la fatiga. Además, todas las variables mejoraron en ambos grupos, con diferencias significativas a lo largo del tiempo. Aunque el tamaño del efecto es pequeño para las variables equilibrio y movilidad funcional después de CDT, y para la depresión y movilidad funcional después del programa de ejercicio, todas las correlaciones excepto la fatiga después de la CDT son fuertes.

Actualmente, existen pocos estudios que evalúen el rendimiento motor después de la estimulación transcraneal por corriente directa en esta población. Algunos estudios se han centrado en la marcha y las habilidades motoras finas y la velocidad como objetivos(95,120,123,125), pero ninguno ha examinado la movilidad funcional o el equilibrio como lo hemos hecho nosotros. Solo dos estudios evaluaron la movilidad funcional después de la aplicación de la estimulación(124,134). Solo el estudio de Pilloni(124) se realizó en pacientes con esclerosis múltiple, con estimulación de la corteza motora seguida de 20 minutos de ejercicio aeróbico, y no se obtuvieron resultados significativos. Aunque se ha demostrado que una sola sesión de CDT anódica es suficiente para generar mejoras a nivel motor, se sugiere que el efecto acumulativo de múltiples sesiones es necesario para generar las adaptaciones necesarias(123,135).

Quizás por esta razón, nuestro estudio obtuvo resultados significativos en la movilidad funcional y el equilibrio, dos variables esenciales relacionadas con el riesgo de caídas. Se sabe bien que la predisposición a las caídas entre los pacientes con esclerosis múltiple es del 56% y que las caídas causan importantes limitaciones en la movilidad y la calidad de vida. Por lo tanto, una mejora en la movilidad funcional y el equilibrio reduciría la incidencia de caídas y mejoraría las repercusiones consecuentes en las dimensiones

físicas, psicológicas y sociales, como se muestra en la correlación en nuestro estudio entre la prueba TUG y la escala de Tinetti.

Por otro lado, mantener e incrementar la fuerza muscular también es importante para aumentar la seguridad durante la realización de tareas funcionales en poblaciones frágiles(28,71), por lo que la implementación de un programa de ejercicio como el que aplicamos tiene un lugar significativo en esta población. Una de las fortalezas de nuestro estudio, que fue propuesto en solo unos pocos estudios previos, es la implementación de un programa de ejercicio combinado en una población que presenta niveles de fatiga. Este tipo de programa de ejercicio fue elegido porque se ha demostrado que es efectivo en el tratamiento de la fatiga, la cual a su vez mejora la movilidad funcional, el equilibrio y la depresión(71). Sin embargo, otros estudios no mostraron mejoras significativas en estos aspectos, lo cual puede deberse a las intervenciones variadas aplicadas, períodos de intervención insuficientes o al tipo de población examinada. Es importante destacar que, en este aspecto, nuestro estudio cumple con las recomendaciones científicas para el diseño de un programa de ejercicio, basado en el ejercicio progresivo de intensidad moderada para pacientes con esclerosis múltiple con discapacidad moderada(28,71,79)

Asimismo, en cuanto a la combinación de CDT y ejercicio físico, investigaciones recientes respaldan los posibles efectos que esta combinación puede tener, como la regulación del dolor en pacientes con fibromialgia y la mejora de las capacidades cognitivas en pacientes con enfermedad de Parkinson(136,137). En la población de esclerosis múltiple, el estudio de Piloni(124) aplicó solo una sesión única de CDT y ejercicio, por lo que no informa hallazgos significativos en términos de mejora de la marcha y la movilidad funcional. Por lo tanto, creemos que en el futuro sería importante investigar y estudiar los efectos de los programas de tratamiento que combinan CDT y ejercicio físico en pacientes con esclerosis múltiple para confirmar si estas terapias realmente mejoran y optimizan el tratamiento de la esclerosis múltiple.

Finalmente, concluimos que nuestros resultados sugieren que la aplicación de un programa de ejercicio y de CDT por separado mejorará las variables de depresión, equilibrio, movilidad y fatiga, y que se puede proyectar una mejora en la fragilidad en

este grupo. Sin embargo, se necesitan más estudios con protocolos unificados para optimizar los resultados.

TERCER ESTUDIO

Título

“Influencia de la corriente directa transcraneal y del ejercicio en la capacidad física y marcha en la Esclerosis Múltiple: un estudio piloto cruzado”

Autores

Inés Muñoz-Paredes^{1*}, Azael J. Herrero^{2,3}, Jesús Seco-Calvo^{4,5*}

1 Facultad de ciencias de la salud, Universidad de León, 24071 León, España.

2 Departamento de ciencias de la salud, Universidad Europea Miguel de Cervantes, 47012 Valladolid, España.

3 Centro de investigación en discapacidad física, ASPAYM Castilla y León, 47008 Valladolid, España.

4 Facultad de fisioterapia y enfermería, Universidad de León Faculty of Physiotherapy and Nursing, University of Leon, 24071 León, España.

5 Departamento de fisiología, Universidad del País Vasco, 48940 Leioa, España.

Referencia de la publicación: *Healthcare* 2023, 11(10), 1384; DOI:

[10.3390/healthcare11101384](https://doi.org/10.3390/healthcare11101384)

Resumen

La capacidad física establece un vínculo entre la enfermedad o discapacidad y las limitaciones en la actividad; en la esclerosis múltiple (EM), está limitada y disminuida. El objetivo de este estudio fue investigar los efectos del ejercicio y de la corriente directa transcraneal (CDT) en el área de la corteza prefrontal dorsolateral izquierda en pacientes con EM que presentaban fatiga y deterioro en la marcha. Se llevó a cabo un diseño cruzado desarrollado en dos asociaciones donde acudían pacientes con discapacidad, participaron quince pacientes, pero tres fueron excluidos. Antes y después de cada intervención, se utilizaron la prueba de marcha de 6 minutos (6MWT) y la prueba de marcha de 2 minutos (2MWT) para evaluar la capacidad de caminar, y se utilizó la Escala de Impacto de Fatiga Modificada (MFIS) para evaluar la fatiga. Un total de doce pacientes fueron incluidos (mediana de la edad de 48.0 años, Escala de Discapacidad de Kurtzke (EDSS) 3.66 ± 1.3): cinco mujeres y siete hombres. Después de la aplicación del programa de ejercicio, se observaron mejoras significativas en el 6MWT ($p < 0.001$, $g = 0.159$) y el 2MWT ($p < 0.001$, $g = 0.182$). Además, la fatiga se redujo significativamente después del programa de ejercicio ($p < 0.05$, $g = 0.742$) y después de la CDT ($p < 0.05$,

$g = 0.525$). Podríamos considerar el ejercicio terapéutico en el futuro para mejorar la capacidad de caminar y la fatiga en pacientes con EM. Además, la CDT no ejerció una mejora significativa en la capacidad de caminar, pero pareció influir en la fatiga. Código de registro del ensayo clínico: ACTRN12622000264785.

Palabras clave: esclerosis múltiple, capacidad de marcha, entrenamiento físico, fatiga, 6MWT

Introducción

La capacidad física establece un vínculo entre la enfermedad o la discapacidad y las limitaciones en la actividad(138). Del mismo modo, si nos centramos en el individuo, la capacidad física es un medio mediante el cual mantienen su capacidad para llevar a cabo sus funciones. En la esclerosis múltiple (EM), la capacidad física está limitada y disminuida, lo que resulta en varias limitaciones, siendo el impacto en la capacidad para caminar uno de los más destacados. En la EM, los trastornos de la marcha son tan comunes que después de 10-15 años de desarrollo de la enfermedad, el 80% de los pacientes tienen dificultades para caminar(21,59,139). Otro síntoma común en esta población es la fatiga, que entendemos como una falta subjetiva de energía física y/o mental. La prevalencia europea de esta variable en la EM es de 83 por cada 100.000 personas, y el 55% de los afectados afirman que es el peor síntoma que han experimentado. Esta es la razón por la cual estos trastornos causan una disminución en el estado general de salud, que junto con los factores condicionantes sociales y psicosociales, resulta en una menor calidad de vida(32,59,77).

Desde esta perspectiva, una de las medidas más comúnmente utilizadas de la capacidad física es la habilidad para caminar. Por lo tanto, una de las terapias que mejora la habilidad para caminar es el ejercicio físico, porque el ejercicio puede modificar el efecto antiinflamatorio de la EM e incluso puede frenar su progresión. Por esta razón, y por su capacidad para reducir el número de recaídas, se recomienda el ejercicio físico en esta población(71,77,78,140,141). Además, Molt en su estudio(141) estableció una relación bidireccional entre la actividad física, la sintomatología, las limitaciones funcionales y la discapacidad, encontrando que los sujetos con síntomas leves tenían niveles más altos de actividad física. La evidencia actual sugiere que la rehabilitación física basada en el

ejercicio podría mejorar las funciones físicas y la capacidad para caminar, probablemente hasta 6 puntos en la Escala de Discapacidad de Kurtzke (EDSS)(60,65).

En este sentido, otra terapia con resultados alentadores para tratar los trastornos motores y su desempeño es la corriente directa transcraneal (CDT). Una revisión reciente sugiere considerar esta terapia para entrenar la capacidad de caminar(142). Además, una innovación aportada por esta terapia es la capacidad de generar fenómenos de potenciación a largo plazo, causando cambios específicos en la eficacia sináptica de la región cerebral objetivo(84). El efecto de la CDT en la mejora de la marcha ha mostrado resultados positivos, en los que la estimulación de tipo anódico conduce a la mejora de los déficits motores, aunque todos ellos se han evaluado sobre la corteza motora primaria (M1)(95,120,124,125). En contraste, otras técnicas de estimulación cerebral no invasivas, como la estimulación magnética transcraneal, han dirigido la estimulación hacia la corteza prefrontal dorsolateral izquierda (DLPFC), obteniendo cambios significativos en los parámetros de la marcha en pacientes con EM(143).

En vista de esto, y siguiendo el modelo de tratamiento utilizado en otros estudios, este estudio se centra en los efectos de la CDT en el área de la DLPFC y un programa de entrenamiento simultáneo para mejorar la capacidad de marcha y la fatiga(103,144). También se estudiarán las relaciones entre la capacidad de caminar, la fatiga y los datos sociodemográficos. Nuestra hipótesis es que la aplicación de ejercicio podría ser más efectiva que la aplicación de CDT en términos de mejorar la capacidad de caminar, lo cual podría tener un impacto más significativo en su capacidad física. Esto se debe a que actualmente existen muchos estudios que afirman que el ejercicio es beneficioso para mejorar la marcha; sin embargo, ningún estudio ha evaluado su efectividad en esta variable a través de la aplicación de CDT en la DLPFC. Por lo tanto, creemos que esta evaluación podría ser interesante y, al mismo tiempo, se podría comparar con la aplicación de ejercicio.

Material y métodos

Diseño y participantes

Este es un diseño cruzado piloto para comparar la terapia de CDT con un programa de ejercicio en el rendimiento de la marcha y la fatiga. Se obtuvo la aprobación ética de la Universidad de León (ULE 010-2020). El estudio se llevó a cabo de acuerdo con los Principios Éticos para la Investigación Médica en seres humanos establecidos en la Declaración de Helsinki. Todos los participantes recibieron información completa sobre todos los procedimientos experimentales y firmaron el formulario de consentimiento informado por escrito antes de participar. Este ensayo clínico está registrado en un registro público de ensayos aprobado por la OMS, el Registro de Ensayos Clínicos de Australia y Nueva Zelanda (ANZCTR), número de registro: ACTRN12622000264785.

El estudio se dirigió a todos los participantes con un diagnóstico de esclerosis múltiple (EM), sin excluir ningún tipo de EM. Los criterios de elegibilidad incluyeron tener 18 años o más, la presencia de fatiga según la Escala de Impacto de Fatiga Modificada (MFIS)(104) (puntuación de 38 o más) y la capacidad de caminar de forma independiente (con o sin dispositivo de ayuda) al menos 20m. Los posibles participantes fueron excluidos si tenían alguna enfermedad muscular o riesgo respiratorio o cardiovascular que pudiera afectar al programa de ejercicio(145). Además, la selección de la muestra y la posterior aplicación de las intervenciones se llevaron a cabo en la sede de Palencia de Aspaysm Castilla y León (España) y en la asociación de esclerosis múltiple de Palencia (España).

Así, la primera terapia se aplicó en marzo de 2020, pero la pandemia de COVID-19 obligó a suspender el tratamiento. Por lo tanto, la aplicación de CDT se reanudó el 8 de junio de 2020 y finalizó el 28 de agosto de 2020. Después de un período de lavado de 5 meses, se aplicó la segunda terapia, que consistió en un programa de ejercicio siguiendo las pautas de Muñoz y compañeros (103,144), y la recopilación de datos finalizó el 19 de abril de 2020.

Intervenciones

Después de la inscripción, se distribuyó una hoja informativa sobre el estudio y se completó un cuestionario sociodemográfico. Con más detalle, el protocolo de CDT fue aplicado por un fisioterapeuta especializado durante 10 sesiones de 20 minutos, distribuidas en 4 semanas. El CDT se administró con un estimulador HDCstim (Newronika, Milán, Italia) conectado a un par de electrodos de esponja de 35cm² empapados en solución salina, colocados en el cuero cabelludo. Los puntos de aplicación de corriente fueron elegidos siguiendo el sistema EEG 10-20, utilizando el protocolo descrito por DaSilva(85) (**Figura 6**). Según este sistema, el cátodo se ubicó en el córtex supraorbitario derecho, mientras que el ánodo se ubicó en la región correspondiente a F3, la región izquierda del DLPFC.

El procedimiento se dividió en 4 momentos, siendo T0 el correspondiente al inicio, donde se administraron el 6MWT, 2MWT, IPAQ-SF, EDSS, MFIS y un cuestionario para recopilar datos clínicos, antropométricos y sociodemográficos. Después de este período, todos los participantes fueron estimulados con CDT por un fisioterapeuta especializado en neurología y se pasó al momento T1, donde se volvieron a evaluar el 6MWT, 2MWT y MFIS. Tras la primera intervención, se aplicó un período de lavado, que es necesario para evitar que los efectos de la primera intervención interfieran con la segunda. En nuestro caso, seleccionamos un período de 5 meses, ya que se han observado beneficios de hasta 3 semanas después de la aplicación de CDT. Por otro lado, se ha demostrado que el efecto de CDT es acumulativo y que este efecto es importante para generar las adaptaciones necesarias, por lo que se eligió un largo período de lavado para evitar que estos efectos interfirieran con los de la otra terapia. A esto le siguió T2, correspondiente a la evaluación del 6MWT, 2MWT y MFIS, antes de la intervención del programa de ejercicio. Finalmente, el programa de ejercicio fue aplicado por un fisioterapeuta especializado en neurología, seguido del último período, T3, donde se evaluaron por última vez el 6MWT, 2MWT y MFIS.

En resumen, los momentos son: T0 = Datos iniciales/Pre-CDT; T1 = Post-CDT; (lavado); T2 = Pre-Ejercicio; y T3 = Post-Ejercicio.

Después de este período, se recopilaron nuevamente los datos de capacidad de marcha y fatiga, y se aplicó la terapia de ejercicio a cargo de un fisioterapeuta especializado en neurología durante un período de 4 semanas. La **Tabla 3** describe el protocolo del programa de ejercicio, que se dividió en fuerza y resistencia.

El programa de entrenamiento consistió en trabajo de fuerza y trabajo de resistencia. Cada sujeto comenzó la primera semana con dos sesiones de trabajo de fuerza en días alternos y una sesión de trabajo de resistencia. Como se puede observar, las sesiones se incrementaron en ambos tipos de entrenamiento hasta alcanzar tres sesiones por semana en la cuarta semana de entrenamiento. En cuanto a las características del entrenamiento de fuerza, los sujetos comenzaron realizando dos circuitos compuestos por los mismos seis ejercicios, pero desde diferentes posturas con 15 repeticiones de cada ejercicio y 2 minutos de descanso entre ellos. Mientras tanto, en las semanas 3 y 4, realizaron tres circuitos con los mismos ejercicios, con 10 repeticiones de cada ejercicio y 3 minutos de descanso entre ellos. Los ejercicios de cada circuito consistían en ejercicios de empuje y tracción, ejercicios de tronco y cadera, y ejercicios de miembros superiores e inferiores. De esta manera, se desarrollaron dos circuitos que requerían el trabajo de los mismos grupos musculares, pero en diferentes posiciones iniciales, lo cual facilitaba la realización de los ejercicios para aquellos participantes con algunas limitaciones funcionales. El entrenamiento de resistencia se incrementó desde 10 minutos en la semana 1 hasta 30 minutos en la semana 4. Durante las semanas 3 y 4, hubo un descanso de 5 minutos a mitad de la sesión. Además, la intensidad utilizada fue moderada, lo cual corresponde a un nivel de 3-5 en la escala de esfuerzo percibido de Borg(146). El equipo utilizado fue una bicicleta estática o el equipo de cinetoterapia MOTomed® (RECK-Technik GmbH and Co., Betzenweiler, Alemania) según la preferencia del participante. Finalmente, se evaluó la capacidad de marcha y se recopilaron los datos de fatiga.

Medidas de resultado

Se administraron el 6MWT y el 2MWT siguiendo las instrucciones establecidas para personas con esclerosis múltiple (EM). Se instruyó a los sujetos a caminar tan rápido y tan lejos como fuera posible durante 6 minutos sobre una distancia de 30 metros marcada con conos de plástico. El investigador siguió al sujeto con una rueda de medición para

posteriormente registrar la distancia recorrida, que se marcó a los 2 minutos y a los 6 minutos. De acuerdo con el protocolo desarrollado para la EM, los participantes no fueron animados durante la prueba(63,147).

Se utilizó el Cuestionario Internacional de Actividad Física en su versión corta (IPAQ-SF) para evaluar la actividad física. Este cuestionario consta de siete ítems, donde seis de ellos miden la frecuencia y duración de actividades vigorosas, moderadas y de caminata durante los últimos 7 días. El séptimo ítem del IPAQ-SF mide la duración (en minutos cada día) del tiempo dedicado a estar sentado en un día normal de la semana. Su fiabilidad y validez han sido investigadas en diferentes países y con diferentes tipos de poblaciones, incluyendo a sujetos con esclerosis múltiple(107,108).

La Escala de Discapacidad de Kurtzke (EDSS) se considera una escala bien definida. La puntuación total en la EDSS se basa en una entrevista realizada por el médico y un examen neurológico. La EDSS consta de 20 pasos con incrementos de 0.5: "0" indica un examen neurológico normal, mientras que "10" indica la muerte debido a la esclerosis múltiple(110,132).

La versión en español de la Escala Modificada de Impacto de Fatiga se conoce como la MFIS. Esta escala consta de 21 ítems, con 9 ítems "físicos", 10 ítems "cognitivos" y 2 ítems "psicosociales". Esta escala es recomendada en las directrices del Consejo Estadounidense de Esclerosis Múltiple para la Práctica Clínica(104,111).

Análisis estadístico

Se realizó un cálculo del tamaño de muestra utilizando el software GPower-3.1.9.2 (GPower©, Universidad de Dusseldorf, Düsseldorf, Alemania) calculando la diferencia entre grupos dependientes, con un error alfa de 0.05 y un error beta de 0.20. Estos datos produjeron una muestra de 27 sujetos. Sin embargo, después de la pandemia de COVID-19, muchos de los participantes con esclerosis múltiple dejaron de asistir a sus centros de rehabilitación habituales, lo que dificultó el reclutamiento. Por esta razón, se decidió utilizar un diseño cruzado. Además, los resultados encontrados en estos pacientes deben considerarse como primarios y el estudio debe considerarse como un estudio piloto.

Los datos recolectados se analizaron utilizando el paquete estadístico IBM SPSS versión 24 (SPSS 24, SPSS Inc., Chicago, IL, EE. UU.). Se realizaron análisis descriptivos para las variables demográficas y clínicas, presentando los datos de variables continuas como \pm desviación estándar (DE) y las variables categóricas como frecuencias (porcentajes). Se evaluó la distribución normal de las variables continuas, utilizando la prueba de Shapiro-Wilk. Se utilizó la prueba de rangos con signo de Wilcoxon para analizar los resultados obtenidos después de aplicar CDT y el programa de ejercicio en las pruebas de 6MWT, 2MWT y MFIS. Se utilizó la correlación de Spearman (r) para determinar las correlaciones entre las variables (discapacidad, actividad física, fatiga y capacidad de caminar) y el resto de las variables descriptivas, con valores de r que indican diferencias altas (± 0.80), moderadas (± 0.50) y débiles (± 0.20).

Se calculó el tamaño del efecto para expresar la magnitud de las diferencias entre las muestras, expresado como g de Hedges en una escala de 0 a 1. Los tamaños del efecto se clasificaron como pequeños (0.2–0.5), medianos (0.5–0.8) y grandes (>0.8)(133).

El nivel de significancia para todas las pruebas se estableció en $p < 0.05$.

Resultados

De los quince pacientes evaluados para determinar su elegibilidad, tres fueron excluidos (uno fue hospitalizado, uno tuvo COVID-19 y uno se sometió a una cirugía), lo que les impidió llevar a cabo el programa de ejercicio. Finalmente, doce pacientes dieron su consentimiento informado y se inscribieron en el estudio. Los tipos de esclerosis múltiple fueron recurrente-remitente o progresiva secundaria, las edades de los pacientes oscilaron entre 35 y 66 años, y los niveles de EDSS variaron de 0.5 a 5. Se presenta un diagrama de flujo del proceso de inscripción y aleatorización, de acuerdo con las pautas CONSORT, en la **Figura 7**. Además, la **Tabla 4** muestra las características iniciales de los participantes.

Los resultados de este estudio mostraron mejoras significativas después de la aplicación del ejercicio en las escalas de caminata de 6 minutos ($p = 0.004$, $g = 0.159$) y 2 minutos ($p = 0.002$, $g = 0.182$), aunque el tamaño del efecto fue pequeño (**Tabla 7**). Cabe destacar que los cambios en la distancia recorrida en el test de los 6 minutos superiores a 30.5

metros se pueden considerar clínicamente significativos, lo que indica que ha habido un cambio real en la distancia recorrida en el test de los 6 minutos. En cuanto a la escala de los 2 minutos, un cambio del 12% o más indica un cambio clínicamente significativo. Por otro lado, tendremos en cuenta la diferencia mínimamente importante (MID), que se refiere al cambio más pequeño en la puntuación que se percibe como importante. Con respecto al MID, se ha establecido para la escala de los 6 minutos que una variabilidad de 19.7 metros muestra mejoría, mientras que una reducción de 7.2 metros indica deterioro.

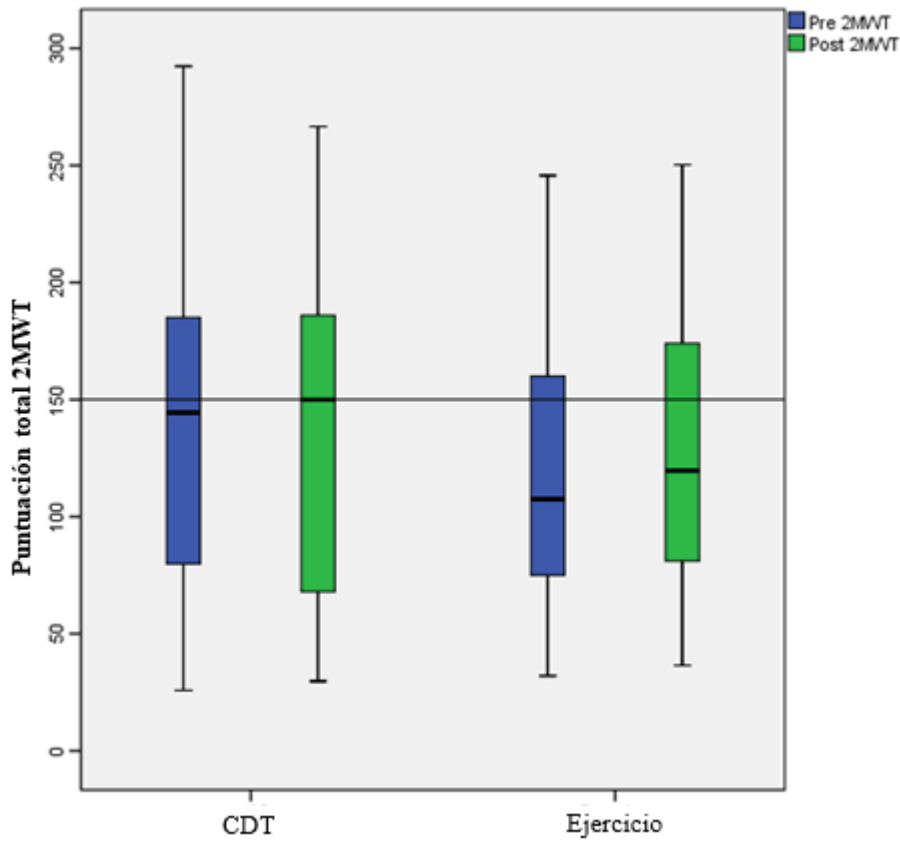
Tabla 7. Prueba de muestras pareadas pre-post para CDT y ejercicio en capacidad de marcha y fatiga.

	T0 Mediana (Rango)	T1 Mediana (Rango)	p	Tamaño del efecto Hedges'g	T2 Mediana (Rango)	T3 Mediana (Rango)	p	Tamaño del efecto Hedges'g
6MWT	504 (602.1)	467.1 (610)	0.019*	0.632	362.8 (552)	409.65 (566)	0,004**	0,418
2MWT	144.45 (266.5)	149.95 (201.35)	0.347	0.027	107.45 (175.7)	119.7 (213.8)	0.002**	0.182
MFIS	39.5 (31)	38.5 (45)	0,028*	0,525	43 (33)	36 (52)	0,003**	0,742

Estadística no paramétrica. Prueba de rangos con signo de Wilcoxon. 6MWT: prueba de caminata de seis minutos. 2MWT: prueba de caminata de dos minutos. MFIS: Escala de Impacto de Fatiga Modificada. T0: tratamiento antes de la corriente directa transcraneal (CDT). T1: tratamiento después de la corriente directa transcraneal (CDT). T2: tratamiento antes del ejercicio. T3: tratamiento después del ejercicio. * $p < 0.05$ y ** $p < 0.01$.

La puntuación mediana obtenida por los participantes en el 2MWT tendió a mejorar después de la aplicación de CDT y el programa de ejercicio. La medida antes de la aplicación de la CDT fue de 144.45 (IQR: 69.92-188.67), y después de la aplicación de la CDT fue de 149.95 (IQR: 65.25-187.85). La medida antes de la aplicación del programa de ejercicio fue de 107.45 (IQR: 70-163.5), y después de la aplicación de ejercicio fue de 119.70 (IQR: 76.2-175.8) (**Figura 12**).

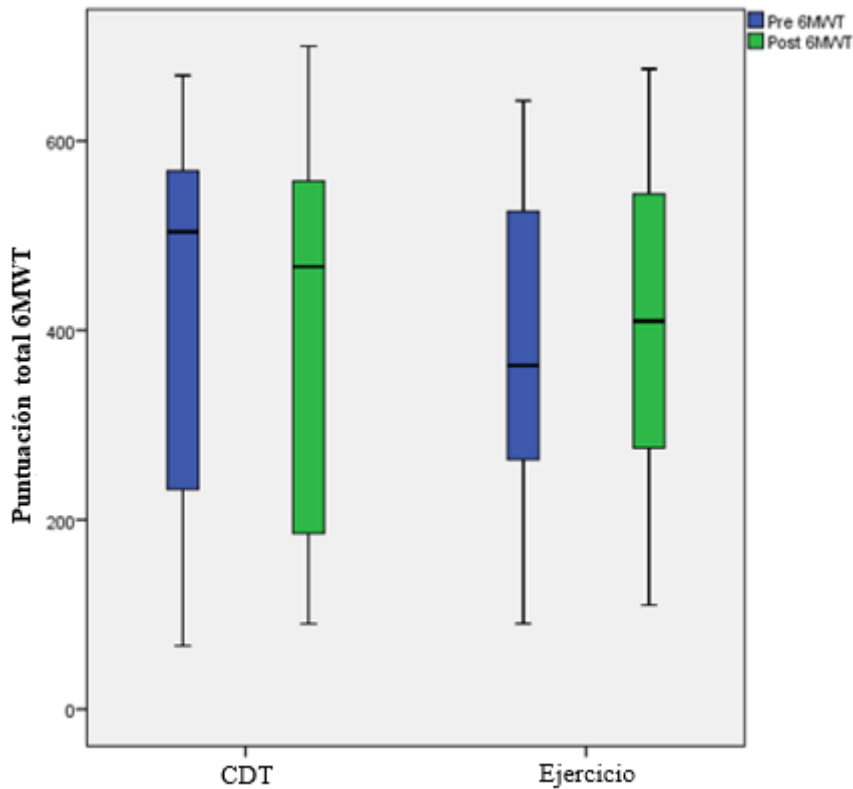
Figura 12. Diagrama de cajas y bigotes obtenido por los participantes en el 2MWT.



Sin embargo, la puntuación mediana obtenida por los participantes en el 6MWT solo mostró una tendencia a mejorar después de la implementación del programa de ejercicio. Así, la medida antes de la aplicación de la CDT fue de 504 (IQR: 198-577,5), y después de la aplicación de la CDT fue de 467,1 (IQR: 182,47-565,9). Mientras tanto, la medida antes de la aplicación del programa de ejercicio fue de 362,8 (IQR: 251,82-538,05), y después de la aplicación de ejercicio fue de 409,65 (IQR: 257,22-547,57) (**Figura 13**).

Es importante destacar que después de CDT, los datos indicaron un deterioro en tres sujetos en la escala 6MWT. Además, tres sujetos también obtuvieron puntuaciones más bajas en la escala 2MWT. Por otro lado, en la escala 6MWT después de la CDT y el programa de ejercicio, algunos sujetos obtuvieron un MID que indicaba una tendencia hacia la mejora, aunque sin alcanzar valores considerados clínicamente significativos. Del mismo modo, debemos considerar que la media del grupo evaluado después de la CDT fue mayor en la escala 2MWT, lo que indica mejoras clínicas, aunque no significativas desde el punto de vista clínico.

Figura 13. Diagrama de cajas y bigotes obtenido por los participantes en el 6MWT.



Un análisis secundario mostró reducciones significativas en la fatiga después de la aplicación del programa de ejercicio ($p = 0.03$, $g = 0.742$) y CDT ($p = 0.028$, $g = 0.525$). Por otro lado, no se encontraron correlaciones entre las variables sociodemográficas, IPAQ, 6MWT y 2MWT. La única correlación encontrada fue entre 6MWT y 2MWT ($r=0.923$, $p < 0.001$) y entre MFIS y 6MWT ($r=0.605$, $p=0.037$).

Discusión

Dado el posible interés en los resultados y su relevancia, presentamos los resultados de nuestro estudio piloto como resultados preliminares. De esta manera, nuestro objetivo principal fue estudiar los efectos de la TDC en el área de la DLPFC y el programa de ejercicio en la mejora de la capacidad de marcha. En este sentido, se observaron mejoras significativas en las pruebas de 6MWT y 2MWT después del programa de ejercicio.

Según nuestro conocimiento hasta la fecha de redacción, el presente estudio es el primero en evaluar la capacidad de marcha aplicando por separado un programa de entrenamiento concurrente y CDT en el área izquierda de la DLPFC.

La alteración de la marcha en la esclerosis múltiple se manifiesta principalmente como una reducción en la velocidad de la marcha, un aumento en la variabilidad de la cinemática de cadera, rodilla y tobillo, una disminución en la resistencia y un control postural deteriorado. Todo esto conduce a un mayor costo metabólico al caminar. Cuando agregamos la variable de fatiga, presente en la mayoría de estos sujetos, nos encontramos con dos de las principales limitaciones que también están correlacionadas(147). Por lo tanto, hemos aplicado terapias que han informado efectos beneficiosos tanto en la fatiga como en la marcha. Sin embargo, nuestros resultados indican que los efectos de estas dos variables fueron pequeños, por lo que no podemos afirmar que el programa de entrenamiento utilizado como terapia sea clínicamente relevante. Sin embargo, hubo cambios en estas escalas que es importante tener en cuenta a nivel clínico. Para la escala de 6MWT, se ha establecido que los cambios en la distancia superiores a 30.5 m pueden considerarse clínicamente significativos. Por otro lado, la diferencia mínima importante (MID) para las personas con esclerosis múltiple se establece como una distancia mayor a 19.7 m para la mejora y una distancia menor a 7.2 m para el deterioro(64,148). Nuestros resultados mostraron que nueve de los sujetos superaron el MID y cinco de ellos mostraron un cambio mayor a 30.5 m, lo que sugiere un cambio clínicamente significativo. Es cierto que uno de los sujetos obtuvo una distancia menor que al inicio del tratamiento, pero esto no alcanzó el nivel de deterioro, ya que no superó los 7.2 m. Para la escala de 2MWT en la esclerosis múltiple, se determina que un cambio del 12% o más, indica una diferencia clínicamente significativa(149). Nuestros resultados indicaron que todos los sujetos obtuvieron mejoras en esta escala, aunque solo tres de ellos mostraron un cambio mayor al 12%.

Además, se sabe que la distancia recorrida en la prueba de los 6MWT está asociada con medidas de rendimiento de la marcha y medidas de condición física(150). Por lo tanto, nuestros resultados indican que, aunque el programa de ejercicio no es clínicamente relevante, conlleva una mejora significativa al trabajar en habilidades aeróbicas y musculares. De esta manera, nuestro estudio, en línea con otros autores como Goldman(147), encontró una correlación entre el 6MWT y la fatiga. La diferencia es que el estudio de Goldman también encontró una correlación entre la escala de 6MWT y la subescala de fatiga física del MFIS en la esclerosis múltiple. Sin embargo, nuestros

resultados no mostraron esta correlación, aunque sí reflejan una mejora tanto en la capacidad de caminar como en la fatiga. Esto puede indicar la necesidad de incluir un número mayor de sujetos en futuros estudios.

Por otro lado, varios estudios afirman que la aplicación de un programa de ejercicio puede ser beneficioso en la esclerosis múltiple (EM), y más específicamente, que la aplicación de entrenamiento combinado como el que utilizamos tiene la capacidad de mejorar la capacidad de marcha en la EM(59,141). Por esta razón, en la parte de fuerza, también es importante estimular los músculos secundarios y estabilizadores de la cadera, el tronco y las extremidades superiores para trabajar en la coordinación y estabilidad en los planos sagital y frontal(151). A pesar de haber aplicado esto, no obtuvimos cambios clínicamente significativos en todos los sujetos; esto puede deberse a la asociación entre la velocidad y el patrón de marcha, y porque aquellos sujetos con una marcha deficiente antes del entrenamiento necesitan una duración de entrenamiento más prolongada(152,153). De esta manera, varios estudios utilizan un período de entrenamiento de menos de 8 semanas(154–156), que es efectivo siempre que el volumen de trabajo aumente a partir de tres sesiones por semana. Nuestro estudio utiliza este enfoque, aunque solo se realizaron dos sesiones en la primera semana, lo que podría ser otra razón por la cual algunos sujetos no obtuvieron mejoras significativas.

No se obtuvieron mejoras significativas después de la aplicación de CDT, y tres de los sujetos mostraron deterioro en ambas escalas de marcha. Además, dos de ellos también mostraron un empeoramiento en la escala de fatiga después de la aplicación de CDT, pero no después del programa de entrenamiento. Esto puede deberse a la variabilidad interindividual que existe en las técnicas de estimulación cerebral no invasiva y a los llamados "no respondedores" que no responden a la excitabilidad corticoespinal esperada después de la aplicación de la estimulación(157). Sin embargo, ningún otro estudio ha evaluado la efectividad de CDT en el área del DLPFC izquierdo en la capacidad de marcha, aunque nuestros resultados sugieren que esta estimulación no es efectiva. De esta manera, otra área en la que deberíamos desaconsejar el uso de esta estimulación es el cerebelo, ya que el grupo de Nguemaeni(96) no encontró efecto en la locomoción, aunque solo aplicaron una sesión de estimulación. Por lo tanto, en futuras aplicaciones, deberíamos seguir las recomendaciones realizadas por otros autores que

obtuvieron mejoras en las escalas de 6MWT y 2MWT al aplicar una corriente sobre M1(95,120,124,125). Las nuevas tendencias en este campo incluyen la combinación de la CDT con actividad física aeróbica, lo que resulta en mejoras en la marcha en la EM, lo que puede mejorar la rehabilitación de este grupo de población(120,158).

Es necesario tener en cuenta que los datos obtenidos son resultados preliminares, por lo que se deben leer con precaución en cuanto a la importancia de los hallazgos, y el estudio debe considerarse como un estudio piloto. Esto se debe principalmente al hecho de que el diseño del estudio tiene un tamaño de muestra pequeño y no tiene un seguimiento a largo plazo.

Aplicaciones prácticas

La principal fortaleza de este estudio es la innovación de aplicar de forma separada un programa de entrenamiento concurrente y la CDT en el área del DLPFC izquierdo para evaluar la capacidad de marcha. En cuanto a las terapias por separado, podemos destacar que en el trabajo de fuerza no nos enfocamos únicamente en trabajar los músculos de la rodilla, sino que también trabajamos músculos secundarios y estabilizadores como el tronco, la cadera y las extremidades superiores para lograr una mayor coordinación y estabilidad. Por otro lado, ningún otro estudio ha evaluado la capacidad de marcha aplicando estimulación en el área del DLPFC izquierdo. Aunque nuestros resultados sugieren que esta estimulación no es efectiva, sería interesante delimitar las áreas en las que deberíamos centrarnos según nuestro objetivo de trabajo. Esto podría ayudar al desarrollo futuro de protocolos más detallados para la mejora de la capacidad física en la esclerosis múltiple, aunque se necesitan más estudios para confirmar estos datos.

Futura línea de aplicaciones

En los últimos años, el desarrollo, estudio y aplicación de diferentes terapias en patologías neurológicas como la esclerosis múltiple ha generado interés. Sin embargo, a pesar de demostrar los beneficios de terapias como el entrenamiento físico, las recomendaciones actuales carecen de especificidad. En cuanto al entrenamiento de la marcha, como hemos visto, un programa de ejercicio combinado es una buena opción, y

es importante trabajar los músculos secundarios y estabilizadores. Otras terapias como la realidad virtual, el entrenamiento de marcha asistido por robots o la CDT se han utilizado para mejorar la capacidad de marcha. Hay estudios que han evaluado la aplicación combinada de CDT con la marcha o un programa de ejercicio en otras patologías, con resultados positivos en pacientes con accidente cerebrovascular(95). Esta combinación de terapias también se ha estudiado en la esclerosis múltiple con resultados prometedores, lo que sugiere que podría haber un efecto beneficioso prolongado inducido por la combinación de estas terapias de rehabilitación(158). Por lo tanto, una línea futura de investigación en la esclerosis múltiple sería estudiar más a fondo la combinación de estas terapias para determinar si la CDT puede mejorar la eficacia del tratamiento. Otra dificultad con la que nos encontramos es la discapacidad de los sujetos, por lo que otro desafío es adaptar los tratamientos y las recomendaciones clínicas a los diferentes grados de discapacidad(141,159–161).

En conclusión, aunque existen limitaciones importantes debido al tamaño reducido de la muestra y la falta de evaluaciones a largo plazo, estos procedimientos podrían considerarse como una estrategia futura para mejorar la capacidad de marcha y la fatiga en pacientes con esclerosis múltiple. De esta manera, un programa combinado de ejercicio podría mejorar la capacidad de marcha y la fatiga en pacientes con esclerosis múltiple. Además, la CDT no mostró mejoras significativas en la capacidad de marcha, pero podría mejorar la fatiga.

CONCLUSIONES

Teniendo en cuenta los objetivos presentados en la tesis, se pueden diferenciar las siguientes conclusiones respecto a la investigación llevada a cabo.

1. La aplicación de un programa de ejercicio y la aplicación de la CDT producen un efecto beneficioso con mejoras significativas en la calidad de vida, depresión, equilibrio, movilidad y fatiga.
2. La aplicación de un programa de ejercicio y la aplicación de CDT por separado pueden proyectar una mejora en la fragilidad en la población de EM.
3. Se sugiere que añadir CDT podría añadir mejoras adicionales a la terapia física, pero se necesitan más investigación que respalde los resultados obtenidos.
4. Son necesarios más estudio con protocolos unificados para optimizar resultados obtenidos durante los estudios realizados.
5. La aplicación de un programa concurrente de ejercicio puede considerarse como una estrategia para mejorar la capacidad de marcha en pacientes con EM.
6. La aplicación de la CDT sobre el área DLPFCC no mostró mejoras significativas en la capacidad de marcha, pero sí podría mejorar la variable fatiga.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tremlett H, Zhao Y, Rieckmann P, Hutchinson M. New perspectives in the natural history of multiple sclerosis. *Neurology*. 2010;74(24):2004–2015.
2. Silva BA, Leal MC, Fariás MI, Erhardt B, Galeano P, Pitossi FJ. Environmental enrichment improves cognitive symptoms and pathological features in a focal model of cortical damage of multiple sclerosis. *Brain Res*. 2020;15(9):1660-1661.
3. Fernández Fernández Ó, Arroyo González R V., Rodríguez Antigüedad A, García Merino JA, Comabella López M, Villar LM. Biomarcadores en esclerosis múltiple. *Rev Neurol*. 2013;56(07):375-390.
4. Schreiner TG, Genes TM. Obesity and Multiple Sclerosis—A Multifaceted Association. *J Clin Med*. 2021;10(12):2689.
5. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis – a review. *Eur J Neurol*. 2019;26(1):27-40.
6. Ramagopalan S V., Knight JC, Ebers GC. Multiple sclerosis and the major histocompatibility complex. *Curr Opin Neurol*. 2009;22(3):219–25.
7. Cortese M, Riise T, Borjonevik K, Myhr K. Body size and physical exercise, and the risk of multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 2017;101(4):27–30.
8. Motl RW, Pilutti LA. Is physical exercise a multiple sclerosis disease modifying treatment? *Expert Rev Neurother*. 2016;16(8):951–60.
9. Vidal-Jordana A, Montalban X. Multiple Sclerosis: Epidemiologic, Clinical, and Therapeutic Aspects. *Neuroimaging Clin N Am*. 2017;27(2):195–204.
10. García López FJ, García-Merino A, Alcalde-Cabero E, de Pedro-Cuesta J. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Spain: A systematic review. *Neurologia*. 2022;21(1):1734-1786.
11. Oh J, Vidal-Jordana A, Montalban X. Multiple sclerosis: Clinical aspects. Vol. 31, *Curr Opin Neurol*. 2018;31(6)752–759.
12. Macías Jiménez AI, Cano de la Cuerda R. Revisión del tratamiento en pacientes con Esclerosis Múltiple. *Fisioterapia*. 2007;29(1):36–43.
13. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, Wolinsky JS, Balcer LJ, Banwell B, Barkhof F, Bebo B Jr, Calabresi PA, Clanet M, Comi G, Fox RJ, Freedman MS, Goodman AD, Inglese M, Kappos L, Kieseier BC, Lincoln JA, Lubetzki C, Miller AE, Montalban X, O'Connor PW, Petkau J, Pozzilli C, Rudick RA, Sormani MP, Stüve O, Waubant E, Polman CH. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. *Neurology*. 2014;83(3):278–86.
14. David J, Albarracín F, Mauricio O, Segura E. Esclerosis múltiple en pacientes pediátricos : fisiopatología , diagnóstico y manejo. *Med UNAB*. 2012;14(3):167–79.
15. Doshi A, Chataway J. Multiple sclerosis, a treatable disease. *Clin Med (Lond)*. 2016;6(1):53-59.

16. Arbizu T, Arroyo González R, Casanova I Estruch B, Fernández Ó, Izquierdo Ayuso G, Montalbán X. El diagnóstico precoz de esclerosis múltiple en urgencias: Una necesidad con importantes implicaciones terapéuticas. *Emergencias*. 2011;23(2):140–145.
17. Gelfand JM. Multiple sclerosis: diagnosis, differential diagnosis, and clinical presentation. *Handb Clin Neurol*. 2014;122:269–290.
18. Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2018;378(2):169–180.
19. Sand IK. Classification, diagnosis, and differential diagnosis of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 2015;28(3):193–205.
20. Carretero Ares JL, Bowakim Dib W, Acebes Rey JM. Actualización: Esclerosis múltiple. *MEDIFAM*. 2001;11(9):516–529.
21. Feinstein A, Freeman J, Lo A. Treatment of progressive multiple sclerosis: What works, what does not, and what is needed. *Lancet Neurol*. 2015;14(2):194–207.
22. Frampton JE. Ocrelizumab: First Global Approval. *Drugs*. 2017;77(9):1035–1041.
23. Galea I, Ward-Abel N, Heesen C. Relapse in multiple sclerosis. *BMJ*. 2015;350(1):1765-1776.
24. Seco Calvo J, Rodríguez-Larrad A, Gómez Sánchez JC, Riveira Rodríguez C, García Morán A. Sistema Nervioso: métodos, fisioterapia clínica y afecciones para fisioterapeutas. Editorial Médica Panamericana; 2020.
25. Brenner P, Piehl F. Fatigue and depression in multiple sclerosis: pharmacological and non-pharmacological interventions. *Acta Neurol Scand*. 2016;134(2):47–54.
26. Ayache SS, Chalah MA. Fatigue and Affective Manifestations in Multiple Sclerosis—A Cluster Approach. *Brain Sci*. 2019;10(1):10-16.
27. Bermejo PE, Oreja-Guevara C, Clínico H, Carlos S, Díez-Tejedor E. Pain in multiple sclerosis: Prevalence, mechanisms, types and treatment. *Rev Neurol*. 2010;50(2):101-108.
28. Halabchi F, Alizadeh Z, Sahraian MA, Abolhasani M. Exercise prescription for patients with multiple sclerosis; potential benefits and practical recommendations. *BMC Neurol*. 2017;17(1):185-196.
29. Pittion-Vouyovitch S, Debouverie M, Guillemin F, Vandenberghe N, Anxionnat R, Vespignani H. Fatigue in multiple sclerosis is related to disability, depression and quality of life. *J Neurol Sci*. 2006;243(1–2):39–45.
30. Guo J, Cheng C, Yan W, Xu G, Feng J, Wang T, Chen CS, Qin X. Systematic review of clinical practice guidelines related to multiple sclerosis. *PLoS ONE*. 2014;9(10):106762.
31. Fisk JD, Pontefract A, Ritvo PG, Archibald CJ, Murray TJ. The Impact of Fatigue on Patients with Multiple Sclerosis. *Can J Neurol Sci*. 1994;21(1):9–14.

32. Pugliatti M, Rosati G, Carton H, Riise T, Drulovic J, Vécsei L, Milanov I. The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *Eur J Neurol.* 2006;13(7):700–722.
33. Ayache SS, Chalah MA. Fatigue in multiple sclerosis – Insights into evaluation and management. *Neurophysiol Clin.* 2017;47(2):139–171.
34. Ayache SS, Chalah MA. Fatigue in multiple sclerosis: pathophysiology and emergent interventions. *Arch Ital Biol.* 2018;(156):149–52.
35. Stankoff B, Waubant E, Confavreux C, Edan G, Debouverie M, Rumbach L, Moreau T, Pelletier J, Lubetzki C, Clanet M. Modafinil for fatigue in MS: A randomized placebo-controlled double-blind study. *Neurology.* 2005;64(7):1139–1143.
36. Asano M, Finlayson ML. Meta-analysis of three different types of fatigue management interventions for people with multiple sclerosis: exercise, education, and medication. *Mult Scler Int.* 2014;2014:798285.
37. Leocani L, Colombo B, Magnani G, Martinelli-Boneschi F, Cursi M, Rossi P. Fatigue in Multiple Sclerosis is associated with abnormal cortical activation to voluntary movement - EEG evidence. *Neuroimage.* 2001;13(6):1186–92.
38. Thickbroom GW, Sacco P, Kermode AG, Archer SA, Byrnes ML, Guilfoyle A. Central motor drive and perception of effort during fatigue in multiple sclerosis. *J Neurol.* 2006;253(8):1048–53.
39. Perretti A, Balbi P, Orefice G, Trojano L, Marcantonio L, Brescia-Morra V, Ascione S, Manganeli F, Conte G, Santoro L. Post-exercise facilitation and depression of motor evoked potentials to transcranial magnetic stimulation: A study in multiple sclerosis. *Clin Neurophysiol.* 2004;115(9):2128–33.
40. Perez-Aso M, Feig JL, Aránzazu M, Cronstein BN. Adenosine A2A receptor and TNF- α regulate the circadian machinery of the human monocytic THP-1 cells. *Inflammation.* 2013;36(1):152–62.
41. Akcali A, Zengin F, Aksoy SN, Zengin O. Fatigue in Multiple Sclerosis: Is it related to cytokines and hypothalamic-pituitary-adrenal axis? *Mult Scler Relat Disord.* 2017;15(1):37–41.
42. Larson RD. Psychometric properties of the modified fatigue impact scale. *Int J MS Care.* 2013;15(1):15–20.
43. Mäurer M, Schuh K, Seibert S, Baier M, Hentschke C, Streber R. A randomized study to evaluate the effect of exercise on fatigue in people with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with fingolimod. *Mult Scler J Exp Transl Clin.* 2018;4(1):1-14.
44. Ferrucci R, Vergari M, Cogiமானian F, Bocci T, Ciocca M, Tomasini E, De Riz M, Scarpini E, Priori A. Transcranial direct current stimulation (tDCS) for fatigue in multiple sclerosis. *NeuroRehabilitation.* 2014;34(1):121–127.

45. Solaro C, Gamberini G, Masuccio FG. Depression in Multiple Sclerosis: Epidemiology, Aetiology, Diagnosis and Treatment. *CNS Drugs*. 2018;32(2):117-133.
46. Voss WD, Arnett PA, Higginson CI, Randolph JJ, Campos MD, Dyck DG. Contributing factors to depressed mood in multiple sclerosis. *Arch Clin Neuropsychol*. 2002;17(2):103–15.
47. Lobentanz IS, Asenbaum S, Vass K, Sauter C, Klösch G, Kollegger H. Factors influencing quality of life in multiple sclerosis patients: Disability, depressive mood, fatigue and sleep quality. *Acta Neurol Scand*. 2004;110(1):6–13.
48. Campbell J, Rashid W, Cercignani M, Langdon D. Cognitive impairment among patients with multiple sclerosis: associations with employment and quality of life. *Postgrad Med J*. 2017;93(1097):143–147.
49. Benito-León J, Morales JM, Rivera-Navarro J, Mitchell AJ. A review about the impact of multiple sclerosis on health-related quality of life. *Disabil Rehabil*. 2003;25(23):1291–1303.
50. Dauwan M, Begemann MJH, Slot MIE, Lee EHM, Scheltens P, Sommer IEC. Physical exercise improves quality of life, depressive symptoms, and cognition across chronic brain disorders: a transdiagnostic systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Neurol*. 2021;268(4):1222–1246.
51. Scalfari A, Neuhaus A, Degenhardt A, Rice GP, Muraro PA, Daumer M. The natural history of multiple sclerosis, a geographically based study 10: Relapses and long-term disability. *Brain*. 2010;133(7):1914–1929.
52. Ochoa-Morales A, Hernández-Mojica T, Paz-Rodríguez F, Jara-Prado A, Trujillo-De Los Santos Z, Sánchez-Guzmán MA. Quality of life in patients with multiple sclerosis and its association with depressive symptoms and physical disability. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;3681:101386-101391.
53. Olascoaga J. Quality of life and multiple sclerosis. *Rev Neurol*. 2010;51(5):279–288.
54. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, Seeman T, Tracy R, Kop WJ, Burke G, McBurnie MA. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56(3):146-156.
55. Saxena S, Caroni P. Selective neuronal vulnerability in neurodegenerative diseases: from stressor thresholds to degeneration. *Neuron*. 2011;71(1):35–48.
56. Zanutto T, Rice LA, Sosnoff JJ. Frailty among people with multiple sclerosis who are wheelchair users. *PLoS One*. 2022;17(7):0271688.
57. Hanlon P, Nicholl BI, Jani BD, Lee D, McQueenie R, Mair FS. Frailty and pre-frailty in middle-aged and older adults and its association with multimorbidity and mortality: a prospective analysis of 493 737 UK Biobank participants. *Lancet Public Heal*. 2018;3(7):323-332.

58. Zanotto T, Galperin I, Mirelman A, Yehezkiyahu S, Estes J, Chen L. Frailty and Falls in People Living With Multiple Sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2022;103(5):952–7.
59. Kerling A, Keweloh K, Tegtbur U, Kück M, Grams L, Horstmann H. Physical capacity and quality of life in patients with multiple sclerosis. *NeuroRehabilitation.* 2014;35(1):97–104.
60. Ramari C, Hvid LG, David AC de, Dalgas U. The importance of lower-extremity muscle strength for lower-limb functional capacity in multiple sclerosis: Systematic review. *Ann Phys Rehabil Med.* 2020;63(2):123–37.
61. Preiningerova JL, Novotna K, Rusz J, Sucha L, Ruzicka E, Havrdova E. Spatial and temporal characteristics of gait as outcome measures in multiple sclerosis (EDSS 0 to 6.5). *J Neuroeng Rehabil.* 2015;12(1):14-21.
62. Coca-Tapia M, Cuesta-Gómez A, Molina-Rueda F, Carratalá-Tejada M. Gait Pattern in People with Multiple Sclerosis: A Systematic Review. *Diagnostics (Basel).* 2021;11(4):584-595.
63. Scalzitti DA, Harwood KJ, Maring JR, Leach SJ, Ruckert EA, Costello E. Validation of the 2-Minute Walk Test with the 6-Minute Walk Test and Other Functional Measures in Persons with Multiple Sclerosis. *Int J MS Care.* 2018;20(4):158–63.
64. Bohannon RW, Crouch R. Minimal clinically important difference for change in 6-minute walk test distance of adults with pathology: a systematic review. *J Eval Clin Pract.* 2017;23(2):377–81.
65. Baird JF, Sandroff BM, Motl RW. Therapies for mobility disability in persons with multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother.* 2018;18(6):493–502.
66. Ayuso GI. Esclerosis múltiple: impacto socioeconómico y en la calidad de vida de los pacientes. *Med Clin (Barc).* 2014;143(3):7–12.
67. Sicras-Mainar A, Ruíz-Beato E, Navarro-Artieda R, Maurino J. Impact on healthcare resource utilization of multiple sclerosis in Spain. *BMC Health Serv Res.* 2019;17(1):854-861.
68. Kobelt G, Thompson A, Berg J, Gannedahl M, Eriksson J. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe. *Mult Scler.* 2017;23(8):1123–36.
69. Castellano-Del Castillo MA, Lacasa-Andrade ME, Hijós-Bitrián E, Mambroña-Girón L, Sebastiá-Vigatá E, Vázquez-Sasot A. Efectividad de la rehabilitación en la esclerosis múltiple. *Rehabilitación.* 2014;48(1):46–53.
70. Kubsik-Gidlewska AM, Klimkiewicz P, Klimkiewicz R, Janczewska K, Woldańska-Okońska M. Rehabilitation in multiple sclerosis *Adv Clin Exp Med.* 2017;26(4):709–715.
71. Dalgas U, Stenager E. Exercise and disease progression in multiple sclerosis: can exercise slow down the progression of multiple sclerosis? *Ther Adv Neurol Disord.* 2012;5(2):81–95.

72. Pucci E, Branãs P, D'Amico R, Giuliani G, Solari A, Taus C. Amantadine for fatigue in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;2007(1):CD002818.
73. van den Akker LE, Beckerman H, Collette EH, Twisk JWR, Bleijenberg G, Dekker J. Cognitive behavioral therapy positively affects fatigue in patients with multiple sclerosis: Results of a randomized controlled trial. *Mult Scler.* 2017;23(11):1542–53.
74. Mücke M; Mochamat; Cuhls H, Peuckmann-Post V, Minton O, Stone P, Radbruch L. Pharmacological treatments for fatigue associated with palliative care. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(5):CD006788.
75. Latimer-Cheung AE, Pilutti LA, Hicks AL, Martin Ginis KA, Fenuta AM, MacKibbin KA, Motl RW. Effects of exercise training on fitness, mobility, fatigue, and health-related quality of life among adults with multiple sclerosis: A systematic review to inform guideline development. *Arch Phys Med Rehabil.* 2013;94(9):1800-1828.
76. Learmonth YC, Motl RW. Exercise Training for Multiple Sclerosis: A Narrative Review of History, Benefits, Safety, Guidelines, and Promotion. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(24):13245.
77. Dalgas U, Stenager E, Ingemann-Hansen I. Multiple sclerosis and physical exercise: Recommendations for the application of resistance-, endurance- and combined training. *Mult Scler.* 2008;14(1):35–53.
78. Tallner A, Waschbisch A, Wenny I, Schwab S, Hentschke C, Pfeifer K, Mäurer M. Multiple sclerosis relapses are not associated with exercise. *Mult Scler J.* 2012;18(2):232–235.
79. Heine M, van de Port I, Rietberg MB, van Wegen EE, Kwakkel G. Exercise therapy for fatigue in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(9):CD009956.
80. Tallner A, Waschbisch A, Hentschke C, Pfeifer K, Mäurer M. Mental Health in Multiple Sclerosis Patients without Limitation of Physical Function: The Role of Physical Activity. *Int J Mol Sci.* 2015;16(7):14901–11.
81. White LJ, McCoy SC, Castellano V, Gutierrez G, Stevens JE, Walter GA, Vandenborne K. Resistance training improves strength and functional capacity in persons with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2004;10(6):668–674.
82. María Inés Hernández-Gutiérrez PC-M. Aplicaciones terapéuticas de la estimulación cerebral no invasiva. *Investig en Discapac.* 2016;6(1):25–33.
83. Yavari F, Jamil A, Mosayebi Samani M, Vidor LP, Nitsche MA. Basic and functional effects of transcranial Electrical Stimulation (tES)-An introduction. *Neurosci Biobehav Rev.* 2018;85(1):81–92.
84. Lefaucheur JP, Antal A, Ayache SS, Benninger DH, Brunelin J, Cogiamanian F. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clin Neurophysiol.* 2017;128(1):56–92.

85. DaSilva AF, Volz MS, Bikson M, Fregni F. Electrode positioning and montage in transcranial direct current stimulation. *J Vis Exp.* 2011;51:2744.
86. Di Lazzaro V, Pilato F, Saturno E, Oliviero A, Dileone M, Mazzone P, Insola A, Tonali PA, Ranieri F, Huang YZ, Rothwell JC. Theta-burst repetitive transcranial magnetic stimulation suppresses specific excitatory circuits in the human motor cortex. *J Physiol.* 2005;565(3):945–950.
87. Krause B, Márquez-Ruiz J, Cohen Kadosh R. The effect of transcranial direct current stimulation: a role for cortical excitation/inhibition balance? *Front Hum Neurosci.* 2013;7(1):602-606.
88. Liu M, Fan S, Xu Y, Cui L. Non-invasive brain stimulation for fatigue in multiple sclerosis patients: A systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord.* 2019;36:101375.
89. Tien HH, Liu WY, Chen YL, Wu YC, Lien HY. Transcranial direct current stimulation for improving ambulation after stroke: a systematic review and meta-analysis. *Int J Rehabil Res.* 2020;43(4):299–309.
90. Chalah MA, Riachi N, Ahdab R, Mhalla A, Abdellaoui M, Créange A. Effects of left DLPFC versus right PPC tDCS on multiple sclerosis fatigue. *J Neurol Sci [Internet].* 2017;372:131–137.
91. Ayache SS, Chalah MA. The place of transcranial direct current stimulation in the management of multiple sclerosis-related symptoms. *Neurodegener Dis Manag.* 2018;8(6):411–422.
92. Hsu W-Y, Cheng C-H, Zanto T, Gazzaley A, Bove R. Effects of Transcranial Direct Current Stimulation on Cognition, Mood, Pain, and Fatigue in Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol.* 2021;12:626113.
93. Ayache SS, Serratrice N, Abi Lahoud GN, Chalah MA. Fatigue in Multiple Sclerosis: A Review of the Exploratory and Therapeutic Potential of Non-Invasive Brain Stimulation. *Front Neurol.* 2022;13(1):13965.
94. Woods AJ, Antal A, Bikson M, Boggio PS, Brunoni AR, Celnik P, et al. A technical guide to tDCS, and related non-invasive brain stimulation tools. *Clin Neurophysiol.* 2016;127(2):1031–1048.
95. Oveisgharan S, Karimi Z, Abdi S, Sikaroodi H. The use of brain stimulation in the rehabilitation of walking disability in patients with multiple sclerosis: A randomized double-blind clinical trial study. *Iran J Neurol.* 2019;18(2):57-63.
96. Nguemeni C, Homola GA, Nakchbandi L, Pham M, Volkmann J, Zeller D. A Single Session of Anodal Cerebellar Transcranial Direct Current Stimulation Does Not Induce Facilitation of Locomotor Consolidation in Patients With Multiple Sclerosis. *Front Hum Neurosci.* 2020;14(1):588671.
97. Abad P, Pérez M, Castro E, Alarcón T, Santibáñez R, Díaz F. Prevalence of multiple sclerosis in Ecuador. *Neurol.* 2010;25(5):309–313.

98. Pilutti LA, Platta ME, Motl RW, Latimer-Cheung AE. The safety of exercise training in multiple sclerosis: A systematic review. *J Neurol Sci.* 2014;343(1):3–7.
99. Mitchell AJ, Benito-León J, González JMM, Rivera-Navarro J. Quality of life and its assessment in multiple sclerosis: Integrating physical and psychological components of wellbeing. *Lancet Neurol.* 2005;4(9):556–566.
100. Motl RW, Arnett PA, Smith MM, Barwick FH, Ahlstrom B, Stover EJ. Worsening of symptoms is associated with lower physical activity levels in individuals with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2008;14(1):140–142.
101. Grazioli E, Tranchita E, Borriello G, Cerulli C, Minganti C, Parisi A. The Effects of Concurrent Resistance and Aerobic Exercise Training on Functional Status in Patients with Multiple Sclerosis. *Curr Sports Med Rep.* 2019;18(12):452–457.
102. Mortezaejad M, Ehsani F, Masoudian N, Zoghi M, Jaberzadeh S. Comparing the effects of multi-session anodal trans-cranial direct current stimulation of primary motor and dorsolateral prefrontal cortices on fatigue and quality of life in patients with multiple sclerosis: a double-blind, randomized, sham-controlled trial. *Clin Rehabil.* 2020;34(8):1103–1111.
103. Muñoz-Paredes I, Herrero AJ, Llamas-Ramos R, Rodríguez-Pérez V, Seco-Calvo J. The Effect of Combining Transcranial Direct Current Stimulation Treatment and an Exercise Program on Fragility in a Population with Multiple Sclerosis: Cross-Over Design Trial. *Int J Environ Res Public Heal.* 2022;19(19):12747
104. Kos D, Kerckhofs E, Carrea I, Verza R, Ramos M, Jansa J. Evaluation of the Modified Fatigue Impact Scale in four different European countries. *Mult Scler.* 2005;11(1):76–80.
105. Simeoni MC, Auquier P, Fernandez O, Flachenecker P, Stecchi S, Constantinescu CS, et al. Validation of the Multiple Sclerosis International Quality of Life questionnaire. *Mult Scler.* 2008;14(2):219–30.
106. Fernández O, Fernández V, Baumstarck-Barrau K, Muñoz L, Gonzalez Alvarez MDM, Arrabal JC. Validation of the spanish version of the multiple sclerosis international quality of life (musiqol) questionnaire. *BMC Neurol.* 2011;18(11):127-137.
107. Gosney JL, Scott JA, Snook EM, Motl RW. Physical activity and multiple sclerosis: Validity of self-report and objective measures. *Fam Community Heal.* 2007;30(2):144–150.
108. Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, Pratt M, Ekelund U, Yngve A, Sallis JF, Oja P. International physical activity questionnaire: 12-Country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc.* 2003;35(8):1381–1395.
109. Hobart J, Freeman J, Thompson A. Kurtzke scales revisited: The application of psychometric methods to clinical intuition. *Brain.* 2000;123(5):1027–1240.

110. Meyer-Moock S, Feng YS, Maeurer M, Dippel FW, Kohlmann T. Systematic literature review and validity evaluation of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in patients with multiple sclerosis. *BMC Neurol.* 2014;14(1):14-58.
111. Learmonth YC, Dlugonski D, Pilutti LA, Sandroff BM, Klaren R, Motl RW. Psychometric properties of the Fatigue Severity Scale and the Modified Fatigue Impact Scale. *J Neurol Sci.* 2013;331(1-2):102-107.
112. Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences.* Lawrence Erlbaum Assoc. 1998.
113. Patel AV, Bernstein L, Deka A, Feigelson HS, Campbell PT, Gapstur SM, Colditz GA, Thun MJ. Leisure time spent sitting in relation to total mortality in a prospective cohort of US adults. *Am J Epidemiol.* 2010;172(4):419-429.
114. Cavanaugh J, Gappmaier V, Dibble L, Gappmaier E. Ambulatory activity in individuals with multiple sclerosis. *J Neurol Phys Ther.* 2011;35(1):26-33.
115. N O. Sedentary behavior: understanding and influencing adults' prolonged sitting time. *Prev Med (Baltim).* 2012;55(6):535-539.
116. Tarakci E, Yeldan I, Huseyinsinoglu B, Zenginler Y, Eraksoy M. Group exercise training for balance, functional status, spasticity, fatigue and quality of life in multiple sclerosis: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil.* 2013;27(9):813-822.
117. Aydin T, Taşpınar Ö, Sariyıldız MA, Güneşer M, Keskin Y, Canbaz N. Evaluation of the effectiveness of home based or hospital based calisthenic exercises in patients with ankylosing spondylitis. *J Back Musculoskelet Rehabil.* 2016;29(4):723-730.
118. Cancelli A, Cottone C, Giordani A, Migliore S, Lupoi D, Porcaro C, Mirabella M, Rossini PM, Filippi MM, Tecchio F. Personalized, bilateral whole-body somatosensory cortex stimulation to relieve fatigue in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2018;24(10):1366-1374.
119. Chalah MA, Grigorescu C, Padberg F, Kümpfel T, Palm U, Ayache SS. Bifrontal transcranial direct current stimulation modulates fatigue in multiple sclerosis: a randomized sham-controlled study. *J Neural Transm.* 2020;127(6):953-961.
120. Piloni G, Choi C, Shaw MT, Coghe G, Krupp L, Moffat M, Cocco E, Pau M, Charvet L. Walking in multiple sclerosis improves with tDCS: a randomized, double-blind, sham-controlled study. *Ann Clin Transl Neurol.* 2020;7(11):2310-2319.
121. Stern Y. Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *Lancet Neuro.* 2012;11(11):1006-1012.

122. Avila-Funes JA, Amieva H, Barberger-Gateau P, Le Goff M, Raoux N, Ritchie K, Carrière I, Tavernier B, Tzourio C, Gutiérrez-Robledo LM, Dartigues JF. Cognitive impairment improves the predictive validity of the phenotype of frailty for adverse health outcomes: the three-city study. *J Am Geriatr Soc.* 2009;57(3):453–561.
123. Meesen R, Thijs H, Leenus D, Cuypers K. A single session of 1 mA anodal tDCS-supported motor training does not improve motor performance in patients with multiple sclerosis. *Restor Neurol Neurosci.* 2014;32(2):293–300.
124. Pilloni G, Choi C, Coghe G, Cocco E, Krupp LB, Pau M, Charvet LE. Gait and Functional Mobility in Multiple Sclerosis: Immediate Effects of Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) Paired With Aerobic Exercise. *Front Neurol.* 2020;11:310.
125. Workman CD, Kamholz J, Rudroff T. Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) to Improve Gait in Multiple Sclerosis: A Timing Window Comparison. *Front Hum Neurosci.* 2019;13(1):420-427.
126. Beck A, Steer R, Brown G. Beck Depression Inventory-II. Psychol Corp. 1996.
127. Sacco R, Santangelo G, Stamenova S, Bisecco A, Bonavita S, Lavorgna L. Psychometric properties and validity of Beck Depression Inventory II in multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2016;23(4):744–750.
128. Podsiadlo D, Richardson S. The timed “Up & Go”: a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc.* 1991;39(2):142–148.
129. Sebastiao E, Sandroff B, Learmonth Y. Validity of the Timed Up and Go Test as a Measure of Functional Mobility in Persons With Multiple Sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2016;97(7):1072–1077.
130. Kegelmeyer DA, Kloos AD, Thomas KM, Kostyk SK. Reliability and validity of the Tinetti Mobility Test for individuals with Parkinson disease. *Phys Ther.* 2007;87(10):1369–1378.
131. Roqueta I Guillén C, De Jaime E, Miralles R, Cervera AM. Experiencia en la evaluación del riesgo de caídas. Comparación entre el test de Tinetti y el Timed Up & Go. *Rev Esp Geriatr Geronto.* 2007;42(6):319–327.
132. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis. An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology.* 1983;33(11):1444–1444.
133. Roy-García I, Rivas-Ruiz R, Pérez-Rodríguez M, Palacios-Cruz L. Correlation: Not all correlation entails causality. *Rev Alerg Mex.* 2019;66(3):354–360.
134. Manenti R, Brambilla M, Rosini S, Orizio I, Ferrari C, Borroni B, Cotelli M. Time up and go task performance improves after transcranial direct current stimulation in patient affected by Parkinson’s disease. *Neurosci Lett.* 2014;580:74–77
135. Swanson CW, Proessl F, Stephens JA, Miravalle AA, Fling BW. Non-invasive brain stimulation to assess neurophysiologic underpinnings of lower limb motor impairment in multiple sclerosis. *J Neurosci Methods.* 2021;356:109143.

136. Manenti R, Brambilla M, Benussi A, Rosini S, Cobelli C, Ferrari C. Mild cognitive impairment in Parkinson's disease is improved by transcranial direct current stimulation combined with physical therapy. *Mov Disord*. 2016;31(5):715–724.
137. Matias MGL, Germano Maciel D, França IM, Cerqueira MS, Silva TCLA, Okano AH, Pegado R, Brito Vieira WH. Transcranial Direct Current Stimulation Associated With Functional Exercise Program for Treating Fibromyalgia: A Randomized Controlled Trial. *Arch Phys Med Rehabil*. 2021;103(2):245-254.
138. Organization World Health. Towards a common language for functioning, disability and health: ICF. *Int Classif*. 2002;1149(1):1–22.
139. Feys P, Gijbels D, Romberg A, Santoyo C, Gebara B, De Noordhout BM. Effect of time of day on walking capacity and self-reported fatigue in persons with multiple sclerosis: A multi-center trial. *Mult Scler J*. 2012;18(3):351–357.
140. Heesen C, Böhm J, Reich C, Kasper J, Goebel M, Gold SM. Patient perception of bodily functions in multiple sclerosis: gait and visual function are the most valuable. *Mult Scler*. 2008;14(7):988–991.
141. Pearson M, Dieberg G, Smart N. Exercise as a therapy for improvement of walking ability in adults with multiple sclerosis: a meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2015;96(7):1339-1348.
142. Hiew S, Nguemini C, Zeller D. Efficacy of transcranial direct current stimulation in people with multiple sclerosis: a review. *Eur J Neurol*. 2022;29(2):648–664.
143. Burhan AM, Subramanian P, Pallaveshi L, Barnes B, Montero-Odasso M. Modulation of the Left Prefrontal Cortex with High Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Facilitates Gait in Multiple Sclerosis. *Case Rep Neurol Med*. 2015;2015:1–6.
144. Muñoz-Paredes I, Herrero AJ, Román-Nieto N, Peña-Gomez AM, Seco-Calvo J. Influence of Transcranial Direct Current Stimulation and Exercise on Fatigue and Quality of Life in Multiple Sclerosis. *Healthcare*. 2022;11(1):84-89.
145. Choi H, Kim SH, Han K, Park TS, Park DW, Moon JY. Association between exercise and risk of cardiovascular diseases in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Respir Res*. 2022;23(1):1–10.
146. Borg G. Borg's Perceived exertion and pain scales. *Human Kinetics*; 1998.
147. Goldman MD, Marrie RA, Cohen JA. Evaluation of the six-minute walk in multiple sclerosis subjects and healthy controls. *Mult Scler*. 2008;14(3):383–890.
148. Oosterveer DM, van den Berg C, Volker G, Wouda NC, Terluin B, Hoitsma E. Determining the minimal important change of the 6-minute walking test in Multiple Sclerosis patients using a predictive modelling anchor-based method. *Mult Scler Relat Disord*. 2021;57:103438.
149. Learmonth YC, Dlugonski D, Pilutti LA, Sandroff BM, Motl RW. The reliability, precision and clinically meaningful change of walking assessments in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2013;19(13):1784–1791.

150. Sandroff BM, Pilutti LA, Motl RW. Does the six-minute walk test measure walking performance or physical fitness in persons with multiple sclerosis? *NeuroRehabilitation*. 2015;37(1):149–155.
151. Mañago MM, Hebert JR, Kittelson J, Schenkman M. Contributions of Ankle, Knee, Hip, and Trunk Muscle Function to Gait Performance in People With Multiple Sclerosis: A Cross-Sectional Analysis. *Phys Ther*. 2018;98(7):595–604.
152. Malcay O, Grinberg Y, Berkowitz S, Hershkovitz L, Kalron A. Cognitive-motor interference in multiple sclerosis: What happens when the gait speed is fixed? *Gait Posture*. 2017;57:211–216.
153. Coghe G, Corona F, Marongiu E, Fenu G, Frau J, Lorefice L, Crisafulli A, Galli M, Concu A, Marrosu MG, Pau M, Cocco E. Fatigue, as measured using the Modified Fatigue Impact Scale, is a predictor of processing speed improvement induced by exercise in patients with multiple sclerosis: data from a randomized controlled trial. *J Neurol*. 2018;265(6):1328–1333.
154. Conklyn D, Stough D, Novak E, Paczak S, Chemali K, Bethoux F. A home-based walking program using rhythmic auditory stimulation improves gait performance in patients with multiple sclerosis: a pilot study. *Neurorehabil Neural Repair*. 2010;24(9):835–842.
155. Fimland MS, Helgerud J, Gruber M, Leivseth G, Hoff J. Enhanced neural drive after maximal strength training in multiple sclerosis patients. *Eur J Appl Physiol*. 2010;110(2):435–443.
156. Kerling A, Keweloh K, Tegtbur U, Kück M, Grams L. Effects of a Short Physical Exercise Intervention on Patients with Multiple Sclerosis (MS). 2015;67(1):15761–1575.
157. Strube W, Bunse T, Nitsche MA, Nikolaeva A, Palm U, Padberg F. Bidirectional variability in motor cortex excitability modulation following 1 mA transcranial direct current stimulation in healthy participants. *Physiol Rep*. 2016;4(15):1–13.
158. Marotta N, De Sire A, Marinaro C, Moggio L, Inzitari MT, Russo I, Tasselli A, Paolucci T, Valentino P, Ammendolia A. Efficacy of Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) on Balance and Gait in Multiple Sclerosis Patients: A Machine Learning Approach. *J Clin Med*. 2022;11(12):3505-3513
159. Bowman T, Gervasoni E, Amico AP, Antenucci R, Benanti P, Boldrini P. What is the impact of robotic rehabilitation on balance and gait outcomes in people with multiple sclerosis? A systematic review of randomized control trials. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2021;57(2):246–253.
160. Edwards T, Pilutti LA. The effect of exercise training in adults with multiple sclerosis with severe mobility disability: A systematic review and future research directions. *Mult Scler Relat Disord*. 2017;16:31–39.
161. Binshalan T, Nair KPS, McNeill A. The Effectiveness of Physiotherapy Interventions for Mobility in Severe Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Mult Scler Int*. 2022;11(1):1–15.

ANEXOS

Comité de Ética e Investigación Clínica (CEIC)



universidad
de león

Vicerrectorado de Investigación
Comité de Ética

Dña. Sonia Martínez Martínez, como Secretaria del Comité de Ética de la Universidad de León.

CERTIFICA:

Que la solicitud ETICA-ULE-010-2020, titulada "EFECTIVIDAD DEL ENTRENAMIENTO CONCURRENTES Y DE LA CORRIENTE DIRECTA TRANSCRANEAL SOBRE LA FATIGA EN UNA POBLACIÓN DE ESCEROSIS MÚLTIPLE" presentada por el Dr. Jesús Seco Calvo ha recibido una **Evaluación favorable** por parte del Comité de Ética de la Universidad de León.

Para emitir el informe los miembros de este Comité han verificado que la solicitud cumple con los requisitos recogidos en el artículo 4 del Reglamento del Comité de Ética de la Universidad de León y que son, según sea el caso:

- Comprobar la adecuación tanto del modelo como del procedimiento utilizado para obtener el consentimiento informado de la persona que participa o de la que se obtiene el material biológico.
- Velar por la garantía de la confidencialidad de los datos personales de los sujetos que participan en el procedimiento.
- Supervisar la idoneidad y acreditación de todos los participantes en los protocolos.







Y para que conste a los efectos oportunos firmo el presente certificado en León a 30 de marzo de 2020.

Fdo.: Dra. Sonia Martínez Martínez
Secretaria del Comité de Ética
Universidad de León

MARTINEZ
MARTINEZ
SONIA -
09808437H

Firmado digitalmente por
MARTINEZ
MARTINEZ SONIA -
09808437H
Fecha: 2020.03.30
16:52:47 +02'00'

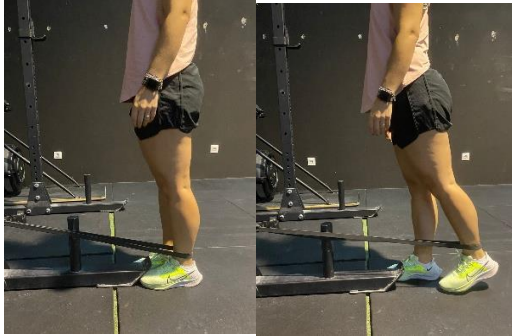
Programa de ejercicios

EJERCICIO	CIRCUITO A	CIRCUITO B
<p>MMSS TIRAR</p>		
<p>MMSS EMPUJE</p>		
<p>EXTENSIÓN DE RODILLA</p>		

**FLEXIÓN
DE
RODILLA**



**EXTENSIÓN
DE
CADERA**



**FLEXION
DE
CADERA**



CORE



Hoja de información al paciente

TITULO DEL ESTUDIO: Fatiga en Esclerosis Múltiple

PROMOTOR: Inés Muñoz Paredes

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Inés Muñoz Paredes

E-mail: inesmunozparedes@gmail.com

CENTRO: Universidad de León

INTRODUCCIÓN

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El presente estudio constará de 2 tratamientos: aplicación de ejercicio físico y aplicación de Corriente Directa Transcraneal.

Nuestra intención es tan sólo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello, lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar a las personas que considere oportuno antes de tomar la decisión de participar o no en el estudio.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su terapeuta ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

El objetivo del estudio es evaluar la eficacia de un programa de ejercicio físico y la aplicación de corriente directa transcraneal sobre la variable de la fatiga, depresión, calidad de vida y capacidad de marcha y equilibrio en pacientes con Esclerosis Múltiple.

Cada paciente deberá acudir un número determinado de sesiones distribuidas en 4 semanas. El primer y último día se le realizará una valoración que consta de dos partes, por un lado, deberá de rellenar una serie de cuestionarios, y posteriormente el paciente realizará un test de movilidad funcional, equilibrio y otro de capacidad de marcha. Una vez realizada la valoración se procederá a la realización del tratamiento en sí que en función del grupo asignado podrá ser: ejercicio físico o corriente directa transcraneal. El diseño de este estudio es cruzado, lo que quiere decir que tras un periodo de “descanso” el paciente volverá a ser convocado para volver a realizar una valoración junto a la aplicación del tratamiento no adjudicado la primera vez.

Serán incluidos 20 pacientes en este estudio, quienes estén diagnosticados de Esclerosis Múltiple, presenten unos resultados positivos en el test de fatiga y tengan la capacidad de caminar al menos 20 metros.

Una vez aceptado en el estudio, el participante tendrá la responsabilidad de asistir los días indicados para realizar la valoración y tratamiento. Si no es posible asistir, tendrá la responsabilidad de notificar cualquier evento adverso que le suceda y si es posible, proceder a un cambio de día para realizar dicha valoración.

CONFIDENCIALIDAD

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 3/2008, de 5 de diciembre de protección de datos de carácter personal. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse al Investigador principal del estudio.

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y sólo el investigador principal y colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

Solo se transmitirán a terceros y a otros países los datos recogidos para el estudio que, en ningún caso, contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, etc. En el caso de que se produzca esta cesión, será para los

mismos fines del estudio descrito y garantizando la confidencialidad, como mínimo, con el nivel de protección de la legislación vigente en nuestro país.

El acceso a su información personal quedará restringido al personal del estudio/colaboradores, al Comité Ético de Investigación Clínica y personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

OTRA INFORMACIÓN RELEVANTE

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos, y puede exigir la destrucción de todas las muestras identificables, previamente retenidas, para evitar la realización de nuevos análisis.

También debe saber que puede ser excluido del estudio, si el promotor y los investigadores del estudio lo consideran oportuno, ya sea por motivos de seguridad, por cualquier acontecimiento adverso o porque consideren que no está cumpliendo con los procedimientos establecidos. En cualquiera de los casos, usted recibirá una explicación adecuada del motivo que ha ocasionado su retirada del estudio.

Al firmar la hoja de consentimiento adjunta, se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto.

Consentimiento informado

Título del Proyecto de Investigación: **Fatiga en Esclerosis Múltiple**

Promotor: Inés Muñoz Paredes

Yo (nombre y apellidos)

.....

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con:

.....

(nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1º Cuando quiera

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

FIRMA DEL PARTICIPANTE

FIRMA DEL INVESTIGADOR

FECHA :

FECHA :

Consentimiento para la toma de imágenes y autorización para su uso

Nombre de la persona: _____

DNI: _____

Nombre del padre, madre o tutor/a: _____

CONSENTIMIENTO PARA LA TOMA DE IMÁGENES

Por la presente, doy mi consentimiento para que se me tomen fotografías. El término “imagen” incluye video o fotografía fija, en formato digital o de otro tipo, y cualquier otro medio de registro o reproducción de imágenes.

PROPÓSITO Por la presente, autorizo el uso de la(s) imágenes(s) para el propósito de difusión al personal del hospital, médicos, profesionales de la salud y miembros del público con fines educativos, de tratamiento, de investigación y científicos. Doy mi consentimiento para que se tomen imágenes mías o de mi hijo/a o tutorizado/a y autorizo el uso o la divulgación de tal(es) fotografía(s) a fin de contribuir con los objetivos científicos, de tratamiento, educativos, y por la presente, renuncio a cualquier derecho a recibir compensación por tales usos en virtud de la autorización precedente.

REESCISIÓN Si yo decido rescindir esta autorización, no se permitirá posteriores usos de mi fotografía o la de mi hijo/a, tutorizado/a.

Formulario general de exención de responsabilidad

Yo, _____

en _____ ASUMO TODOS LOS RIESGOS DE

PARTICIPAR EN LAS ACTIVIDADES llevadas a cabo para la realización del estudio de la fatiga en Esclerosis Múltiple, incluyendo a modo de ejemplo y sin limitación, cualquier riesgo que pueda surgir por parte de las personas o entidades liberadas, por equipos o bienes peligrosos o defectuosos que sean de su propiedad, mantenidos o controlados por ellos, o por su posible responsabilidad sin culpa.

CERTIFICO que tengo la suficiente capacitación para participar en esta actividad y que no he sido recomendado por un profesional médico cualificado para no participar.

Reconozco que los titulares y responsables de esta actividad en la que puedo participar utilizarán este Formulario de exención de responsabilidad por accidente y exención de responsabilidad, y que regirá mis acciones y responsabilidades en dicha actividad.

En consideración a mi solicitud y permitiéndome participar en esta actividad, por la presente tomo medidas para mí, mis ejecutores, administradores, herederos, parientes más próximos, sucesores asignado de la siguiente manera:

- (1) RENUNCIO, LIBERO Y DESCARGO de cualquier responsabilidad, incluida, entre otras, la responsabilidad derivada de negligencia o culpa de las entidades o personas liberadas, por lesión personal, discapacidad, daño a la propiedad o acciones de cualquier tipo que puedan ocurrir en el futuro, incluido mi viaje hacia y desde esta actividad
- (2) INDEMNIFICAR, CUMPLIR CON OBJETO Y PROMETER QUE NO LLEGARÁ, a las entidades o personas mencionadas en este párrafo de todas las responsabilidades o reclamaciones hechas como resultado de la participación en esta actividad, ya sea causada por la negligencia de la liberación o de otra manera

Yo reconozco que _____ y sus directores, voluntarios, representantes y agentes NO son responsables de los errores, omisiones o actos de cualquier parte o entidad que realice una actividad específica en su nombre.

Reconozco que esta actividad puede involucrar una prueba de los límites físicos y mentales de una persona y conlleva la posibilidad de muerte, lesiones graves y pérdida de propiedad. Los riesgos incluyen, pero no se limitan a aquellos causados por el terreno, las instalaciones, la temperatura, el estado de los participantes, el equipo la

falta de hidratación y las acciones de otras personas, incluidos entre otros, participantes y voluntarios, monitores y/o productores de la actividad.

Por la presente doy mi consentimiento para recibir tratamiento médico que pueda considerarse conveniente en caso de lesión, accidente y/o enfermedad durante esta actividad.

El formulario de exención de responsabilidad y exención de responsabilidad de accidentes se interpretará de manera amplia para proporcionar una exención en la medida máxima permitida por la ley aplicable.

CERTIFICO QUE HE LEIDO ESTE DOCUMENTO Y ENTIENDO COMPLETAMENTE SU CONTENIDO, SOY CONSCIENTE DE QUE ESTO ES UNA EXCENSIÓN DE RESPONSABILIDAD Y UN CONTRATO Y LO FIRMO DE MI PROPIA Y LIBRE VOLUNTAD.

Nombre y firma :

Fecha:

Escalas y test

Cuestionario demográfico

Nombre y apellidos	
Edad Fecha nacimiento	
Nivel de estudios	Sin estudios estudios primarios estudios secundarios Bachillerato formación profesional estudios universitarios
Situación Laboral	Ama de casa Empleado a tiempo parcial Empleado a tiempo completo Desempleado Jubilación Incapacidad permanente
Enfermedades	
Tipo de Esclerosis múltiple	Esclerosis Múltiple Recurrente-Remitente Esclerosis Múltiple Progresiva Secundaria Esclerosis Múltiple Primaria Progresiva Esclerosis Múltiple Progresiva Recurrente
Años desde Diagnóstico EM	
Brotos	Indique cuando sufrió su último brote
	Durante su último año indique el N° de brotes que ha sufrido: Calificaría estos brotes como leves/ moderados/intensos
¿Está tomando alguna	SI NO

medicación para tratar su fatiga?	Si la respuesta es afirmativa indique cual:
Recomendaciones médicas	<p>Su médico le ha recomendado realizar alguna de estas actividades para reducir su fatiga, en caso afirmativo indique cual:</p> <p>Actividad física/ educación para la gestión de la fatiga/</p> <p>Terapia cognitivo conductual/ Otras:</p>
Rehabilitación	<p>En su último año acude a rehabilitación SI NO</p> <p>En caso de ser afirmativo, indique:</p> <p>De manera puntual/ periódica/ nunca</p>
Hábitos de ejercicio	Realiza ejercicio: ocasionalmente/ regularmente/ nunca
	<p>Indique cuánto tiempo dedica a pasear en un día normal:</p> <p>Indique cuánto tiempo permanece sentado en un día normal:</p>

ESCALA MODIFICADA DE IMPACTO DE FATIGA: MFIS

Durante las pasadas 4 semanas, debido a mi fatiga...

Nunca	Raramente	Algunas veces	A menudo	Casi siempre
0	1	2	3	4

1. He estado menos alerta.

Nunca	Raramente	Algunas veces	A menudo	Casi siempre
-------	-----------	---------------	----------	--------------

2. Tengo dificultad manteniéndole alerta por largos periodos de tiempo.

Nunca	Raramente	Algunas veces	A menudo	Casi siempre
-------	-----------	---------------	----------	--------------

3. No he podido pensar claramente.

Nunca	Raramente	Algunas veces	A menudo	Casi siempre
-------	-----------	---------------	----------	--------------

4. He estado torpe y descoordinada(o).

Nunca	Raramente	Algunas veces	A menudo	Casi siempre
-------	-----------	---------------	----------	--------------

5. He estado olvidadiza(o).

Nunca	Raramente	Algunas veces	A menudo	Casi siempre
-------	-----------	---------------	----------	--------------

6. He tenido que regular mis actividades físicas.

Nunca	Raramente	Algunas veces	A menudo	Casi siempre
-------	-----------	---------------	----------	--------------

7. He estado menos motivada(o) a realizar actividades que requieren esfuerzo físico.

Nunca	Raramente	Algunas veces	A menudo	Casi siempre
-------	-----------	---------------	----------	--------------

8. He estado menos motivado(a) a participar en actividades sociales.

Nunca	Raramente	Algunas veces	A menudo	Casi siempre
-------	-----------	---------------	----------	--------------

9. He estado limitado(a) en mis habilidades para realizar tareas fuera de la casa.

Nunca	Raramente	Algunas veces	A menudo	Casi siempre
-------	-----------	---------------	----------	--------------

10. Tengo problemas realizando esfuerzo físico por periodos largos de tiempo.

Nunca	Raramente	Algunas veces	A menudo	Casi siempre
-------	-----------	---------------	----------	--------------

11. He tenido dificultad para tomar decisiones.

Nunca	Raramente	Algunas veces	A menudo	Casi siempre
-------	-----------	---------------	----------	--------------

12. He estado menos motivado para realizar tareas que requieren que piense.

Nunca	Raramente	Algunas veces	A menudo	Casi siempre
-------	-----------	---------------	----------	--------------

13. Mis músculos se sienten débiles.

Nunca	Raramente	Algunas veces	A menudo	Casi siempre
-------	-----------	---------------	----------	--------------

14. Me he sentido incomodo(a) físicamente.

Nunca	Raramente	Algunas veces	A menudo	Casi siempre
-------	-----------	---------------	----------	--------------

15. He tenido problemas terminando tareas que requieren que piense.

Nunca Raramente Algunas veces A menudo Casi siempre

16. He tenido dificultad organizando mis pensamientos cuando hago tareas en la casa o en el trabajo.

Nunca Raramente Algunas veces A menudo Casi siempre

17. He tenido problemas completando tareas que requieren esfuerzo físico.

Nunca Raramente Algunas veces A menudo Casi siempre

18. Mi pensamiento está más lento.

Nunca Raramente Algunas veces A menudo Casi siempre

19. He tenido problemas concentrándome.

Nunca Raramente Algunas veces A menudo Casi siempre

20. He limitado mis actividades físicas.

Nunca Raramente Algunas veces A menudo Casi siempre

21. He tenido que descansar más frecuentemente o por periodos más largo de tiempo.

Nunca Raramente Algunas veces A menudo Casi siempre

Escala de calidad de vida: MusiQol

Para cada pregunta, marque la respuesta que se acerca más a su situación. Debido a la

Esclerosis Múltiple, durante las últimas 4 semanas, usted:

<i>Rodee con un círculo un número en cada línea</i>	Nunca/ para nada	Rara vez/ un poco	A veces/ algo	A menudo/ mucho	Siempre/ mucho	No aplicable
¿Has tenido dificultades para caminar?		2	3	4	5	6
¿Ha tenido dificultades en las actividades fuera de casa tales como ir de compras o ir a ver una película?	1	2	3	4	5	6
¿Ha tenido dificultades para desplazarse en su casa?	1	2	3	4	5	6
¿Ha padecido problemas de equilibrio o al caminar?	1	2	3	4	5	6
¿Ha tenido dificultades con las actividades dentro de casa, tales como hacer manualidades, atender las plantas o el jardín?	1	2	3	4	5	6
¿Ha tenido dificultades con las actividades laborales: por ejemplo, integración, interrupción o limitación?	1	2	3	4	5	6
¿Se ha sentido cansado con rapidez?	1	2	3	4	5	6

¿Se ha sentido falta de energía?	1	2	3	4	5	6
¿Se ha sentido ansioso/a?	1	2	3	4	5	6
¿Se ha sentido deprimido/a o melancólico/a?	1	2	3	4	5	6
¿Ha sentido ganas de llorar?	1	2	3	4	5	6
¿Se ha sentido nervioso/a o irritado/a por ciertas cosas o situaciones?	1	2	3	4	5	6
¿Ha tenido problemas de pérdida de memoria?	1	2	3	4	5	6
¿Ha tenido dificultades de concentración: por ejemplo, al leer, ver una película, siguiendo una discusión?	1	2	3	4	5	6
¿Ha tenido molestias en la vista: empeoramiento de visión o molestias?	1	2	3	4	5	6
¿Ha tenido sensaciones desagradables: por ejemplo, calor, frío?	1	2	3	4	5	6
¿Ha hablado con sus amigos/as?	1	2	3	4	5	6
¿Se ha sentido comprendido/a por sus amigos/as?	1	2	3	4	5	6
¿Se ha sentido apoyado/a por sus amigos/as?	1	2	3	4	5	6
¿Ha hablado con su esposo/a, compañero/a o su familia?	1	2	3	4	5	6

¿Se ha sentido comprendido/a por su esposo/a, compañero/a o su familia?	1	2	3	4	5	6
¿Se ha sentido apoyado/a por su esposo/a, compañero/a o su familia?	1	2	3	4	5	6
¿Se ha sentido satisfecho/a con su vida sentimental?	1	2	3	4	5	6
¿Se ha sentido satisfecho/a con su vida sexual?	1	2	3	4	5	6
¿Ha sentido que su situación es injusta?	1	2	3	4	5	6
¿Se ha sentido amargado/a?	1	2	3	4	5	6
¿Se ha sentido molesto/a por las miradas de otras personas?	1	2	3	4	5	6
¿Se ha sentido avergonzado en público?	1	2	3	4	5	6
¿Está usted satisfecho/a con la información acerca de su enfermedad o con el tratamiento dado por el equipo médico (doctores, enfermeras, psicólogos) en el cuidado de su EM?	1	2	3	4	5	6
¿Se ha sentido comprendido/a por el personal sanitario (doctores, enfermeras, psicólogos) en el cuidado de su EM?	1	2	3	4	5	6
¿Se ha sentido satisfecho con los tratamientos que recibe?	1	2	3	4	5	6

Escala de depresión: Beck depression inventory

Indique cómo se ha sentido en la última semana incluyendo hoy:

1. Tristeza

- 0 No me siento triste.
- 1 Me siento triste gran parte del tiempo
- 2 Me siento triste todo el tiempo.
- 3 Me siento tan triste o soy tan infeliz que no puedo soportarlo.

2. Pesimismo

- 0 No estoy desalentado respecto del mi futuro.
- 1 Me siento más desalentado respecto de mi futuro que lo que solía estarlo.
- 2 No espero que las cosas funcionen para mi.
- 3 Siento que no hay esperanza para mi futuro y que sólo puede empeorar.

3. Fracaso

- 0 No me siento como un fracasado.
- 1 He fracasado más de lo que hubiera debido.
- 2 Cuando miro hacia atrás, veo muchos fracasos.
- 3 Siento que como persona soy un fracaso total.

4. Pérdida de Placer

- 0 Obtengo tanto placer como siempre por las cosas de las que disfruto.
- 1 No disfruto tanto de las cosas como solía hacerlo.
- 2 Obtengo muy poco placer de las cosas que solía disfrutar.
- 3 No puedo obtener ningún placer de las cosas de las que solía disfrutar.

5. Sentimientos de Culpa

- 0 No me siento particularmente culpable.
- 1 Me siento culpable respecto de varias cosas que he hecho o que debería haber hecho.

- 2 Me siento bastante culpable la mayor parte del tiempo.
- 3 Me siento culpable todo el tiempo.

6. Sentimientos de Castigo

- 0 No siento que este siendo castigado
- 1 Siento que tal vez pueda ser castigado.
- 2 Espero ser castigado.
- 3 Siento que estoy siendo castigado.

7. Disconformidad con uno mismo.

- 0 Siento acerca de mi lo mismo que siempre.
- 1 He perdido la confianza en mí mismo.
- 2 Estoy decepcionado conmigo mismo.
- 3 No me gusto a mí mismo.

8. Autocrítica

- 0 No me critico ni me culpo más de lo habitual
- 1 Estoy más crítico conmigo mismo de lo que solía estarlo
- 2 Me critico a mí mismo por todos mis errores
- 3 Me culpo a mí mismo por todo lo malo que sucede.

9. Pensamientos o Deseos Suicidas

- 0 No tengo ningún pensamiento de matarme.
- 1 He tenido pensamientos de matarme, pero no lo haría
- 2 Querría matarme
- 3 Me mataría si tuviera la oportunidad de hacerlo.

10. Llanto

- 0 No lloro más de lo que solía hacerlo.
- 1 Lloro más de lo que solía hacerlo
- 2 Lloro por cualquier pequeñez.
- 3 Siento ganas de llorar pero no puedo.

11 Agitación

- 0 No estoy más inquieto o tenso que lo habitual.
- 1 Me siento más inquieto o tenso que lo habitual.
- 2 Estoy tan inquieto o agitado que me es difícil quedarme quieto
- 3 Estoy tan inquieto o agitado que tengo que estar siempre en movimiento o haciendo algo.

12 Pérdida de Interés

- 0 No he perdido el interés en otras actividades o personas.
- 1 Estoy menos interesado que antes en otras personas o cosas.
- 2 He perdido casi todo el interés en otras personas o cosas.
- 3. Me es difícil interesarme por algo.

13. Indecisión

- 0 Tomo mis propias decisiones tan bien como siempre.
- 1 Me resulta más difícil que de costumbre tomar decisiones
- 2 Encuentro mucha más dificultad que antes para tomar decisiones.
- 3 Tengo problemas para tomar cualquier decisión.

14. Desvalorización

- 0 No siento que yo no sea valioso
- 1 No me considero a mí mismo tan valioso y útil como solía considerarme
- 2 Me siento menos valioso cuando me comparo con otros.
- 3 Siento que no valgo nada.

15. Pérdida de Energía

- 0 Tengo tanta energía como siempre.
- 1. Tengo menos energía que la que solía tener.
- 2. No tengo suficiente energía para hacer demasiado
- 3. No tengo energía suficiente para hacer nada.

16. Cambios en los Hábitos de Sueño

- 0 No he experimentado ningún cambio en mis hábitos de sueño.
- 1^a. Duermo un poco más que lo habitual.
- 1b. Duermo un poco menos que lo habitual.
- 2a Duermo mucho más que lo habitual.
- 2b. Duermo mucho menos que lo habitual
- 3^a. Duermo la mayor parte del día
- 3b. Me despierto 1-2 horas más temprano y no puedo volver a dormirme

17. Irritabilidad

- 0 No estoy tan irritable que lo habitual.
- 1 Estoy más irritable que lo habitual.
- 2 Estoy mucho más irritable que lo habitual.
- 3 Estoy irritable todo el tiempo.

18. Cambios en el Apetito

- 0 No he experimentado ningún cambio en mi apetito.
- 1^a. Mi apetito es un poco menor que lo habitual.
- 1b. Mi apetito es un poco mayor que lo habitual.
- 2a. Mi apetito es mucho menor que antes.
- 2b. Mi apetito es mucho mayor que lo habitual
- 3^a . No tengo apetito en absoluto.
- 3b. Quiero comer todo el día.

19. Dificultad de Concentración

- 0 Puedo concentrarme tan bien como siempre.
- 1 No puedo concentrarme tan bien como habitualmente
- 2 Me es difícil mantener la mente en algo por mucho tiempo.
- 3 Encuentro que no puedo concentrarme en nada.

20. Cansancio o Fatiga

- 0 No estoy más cansado o fatigado que lo habitual.
- 1 Me fatigo o me canso más fácilmente que lo habitual.
- 2 Estoy demasiado fatigado o cansado para hacer muchas de las cosas que solía hacer.
- 3 Estoy demasiado fatigado o cansado para hacer la mayoría de las cosas que solía hacer.

21. Pérdida de Interés en el Sexo

- 0 No he notado ningún cambio reciente en mi interés por el sexo.
- 1 Estoy menos interesado en el sexo de lo que solía estarlo.
- 2 Estoy mucho menos interesado en el sexo.
- 3 He perdido completamente el interés en el sexo.

Escala de movilidad: UP AND GO

Instrucciones:

La persona puede usar su calzado habitual y puede utilizar cualquier dispositivo de ayuda que normalmente usa.

1. El paciente debe sentarse en la silla con la espalda apoyada y los brazos descansando sobre los apoyabrazos.
2. Pídale a la persona que se levante de una silla estándar y camine una distancia de 3 metros.
3. Haga que la persona se dé media vuelta, camine de vuelta a la silla y se siente de nuevo.

El cronometraje comienza cuando la persona comienza a levantarse de la silla y termina cuando regresa a la silla y se sienta.

La persona debe dar un intento de práctica y luego repite 3 intentos. Se promedian los tres ensayos reales se promedian.



Intentos	Tiempo
1	
2	
3	
Promedio	

Test de capacidad de marcha: 6MWT y 2MWT

6 minutos test de marcha:

2 minutos test de marcha:

Test de equilibrio: Tinetti

Con el paciente sentado en una silla dura sin brazos

1. Equilibrio sentado	
• Se inclina o se desliza en la silla	= 0
• Se mantiene seguro	= 1
<hr/>	
2. Levantarse	
• Imposible sin ayuda	= 0
• Capaz, pero usa los brazos para ayudarse	= 1
• Capaz sin usar los brazos	= 2
<hr/>	
3. Intentos para levantarse	
• Incapaz sin ayuda	= 0
• Capaz, pero necesita más de un intento	= 1
• Capaz de levantarse con sólo un intento	= 2
<hr/>	
4. Equilibrio en bipedestación inmediata (primeros 5 s)	
• Inestable (se tambalea, mueve los pies), marcado balanceo del tronco	= 0
• Estable pero usa el andador, bastón o se agarra a otro objeto para mantenerse	= 1
• Estable sin andador, bastón u otros soportes	= 2
<hr/>	
5. Equilibrio en bipedestación	
• Inestable	= 0
• Estable, pero con apoyo amplio (talones separados más de 10 cm) o usa bastón u otro soporte	= 1
• Apoyo estrecho sin soporte	= 2
<hr/>	
6. Empujar (bipedestación con el tronco erecto y los pies tan juntos como sea posible). El examinador empuja suavemente el esternón del paciente con la palma de la mano, 3 veces	
• Empieza a caerse	= 0
• Se tambalea, se agarra, pero se mantiene	= 1
• Estable	= 2
<hr/>	
7. Ojos cerrados (en la posición de 6)	
• Inestable	= 0
• Estable	= 1
<hr/>	
8. Vuelta de 360°	
• Pasos discontinuos	= 0
• Continuos	= 1
• Inestable (se tambalea, se agarra)	= 0
• Estable	= 1
<hr/>	
9. Sentarse	
• Inseguro, calcula mal la distancia, cae en la silla	= 0
• Usa los brazos o el movimiento es brusco	= 1
• Seguro, movimiento suave	= 2
<hr/>	
Puntuación total equilibrio (máximo 16)	

CUESTIONARIO INTERNACIONAL DE ACTIVIDAD FISICA

IPAQ: FORMATO CORTO AUTOADMINISTRADO DE LOS ULTIMOS 7 DIAS

PARA SER UTILIZADO CON ADULTOS (15- 69 años)

Las preguntas se referirán al tiempo que usted destinó a estar físicamente activo en los **últimos 7 días**. Por favor responda a cada pregunta aún si no se considera una persona activa. Por favor, piense acerca de las actividades que realiza en su trabajo, como parte de sus tareas en el hogar o en el jardín, moviéndose de un lugar a otro, o en su tiempo libre para la recreación, el ejercicio o el deporte.

*Piense en todas las actividades **intensas** que usted realizó en los **últimos 7 días**. Las actividades físicas **intensas** se refieren a aquellas que implican un esfuerzo físico intenso y que lo hacen respirar mucho más intensamente que lo normal. Piense solo en aquellas actividades físicas que realizó durante por lo menos **10 minutos** seguidos.*

1. Durante los **últimos 7 días**, ¿en cuántos realizó actividades físicas **intensas** tales como levantar pesos pesados, cavar, hacer ejercicios aeróbicos o andar rápido en bicicleta?

_____ días por semana

Ninguna actividad física intensa



Vaya a la pregunta 3

2. Habitualmente, ¿cuánto tiempo en total dedicó a una actividad física **intensa** en uno de esos días?

_____ horas por día

_____ minutos por día

No sabe/No está seguro

*Piense en todas las actividades **moderadas** que usted realizó en los **últimos 7 días**. Las actividades **moderadas** son aquellas que requieren un esfuerzo físico moderado que lo hace respirar algo más intensamente que lo normal. Piense solo en aquellas actividades físicas que realizó durante por lo menos **10 minutos** seguidos.*

3. Durante los **últimos 7 días**, ¿en cuántos días hizo actividades físicas **moderadas** como transportar pesos livianos, andar en bicicleta a velocidad regular o jugar dobles de tenis? **No** incluya caminar.

_____ días por semana

Ninguna actividad física moderada



Vaya a la pregunta 5

4. Habitualmente, ¿cuánto tiempo en total dedicó a una actividad física **moderada** en uno de esos días?

_____ horas por día

_____ minutos por día

No sabe/No está seguro

Piense en el tiempo que usted dedicó a **caminar** en los **últimos 7 días**. Esto incluye caminar en el trabajo o en la casa, para trasladarse de un lugar a otro, o cualquier otra caminata que usted podría hacer solamente para la recreación, el deporte, el ejercicio o el ocio.

5. Durante los **últimos 7 días**, ¿En cuántos **camino** por lo menos **10 minutos** seguidos?

_____ días por semana

Ninguna caminata



Vaya a la pregunta 7

6. Habitualmente, ¿cuánto tiempo en total dedicó a caminar en uno de esos días?

_____ horas por día

_____ minutos por día

No sabe/No está seguro

La última pregunta es acerca del tiempo que pasó usted **sentado** durante los días hábiles de los **últimos 7 días**. Esto incluye el tiempo dedicado al trabajo, en la casa, en una clase, y durante el tiempo libre. Puede incluir el tiempo que pasó sentado ante un escritorio, visitando amigos, leyendo, viajando en ómnibus, o sentado o recostado mirando la televisión.

7. Durante los **últimos 7 días** ¿cuánto tiempo pasó **sentado** durante un **día hábil**?

_____ horas por día

_____ minutos por día

No sabe/No está seguro

Expanded Disability Status Scale (EDSS) de Kurtzke

Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology (Cleveland)* 1983; 33: 1444-1452.

Escala EDSS de Kurtzke: criterios de puntuación

Escala Funcional (FS)

Piramidal

- 1. normal.
- 2. signos anormales sin incapacidad.
- 3. incapacidad mínima.
- 4. paraparesia o hemiparesia leve o moderada. Monoparesia grave.
- 5. paraparesia o hemiparesia grave. Monoplejía o cuadriparesia moderada.
- 6. paraplejía o hemiplejía. Cuadriparesia intensa.
- 7. cuadriplejía.

Cerebelo

- 1. Normal.
- 2. Signos anormales sin incapacidad.
- 3. Ligera ataxia.
- 4. Moderada ataxia de los miembros o del tronco.
- 5. Ataxia intensa de todas las extremidades.
- 6. Incapaz de realizar movimientos coordinados por ataxia.

+ . añadir tras cada puntuación en caso de debilidad grado 3 que dificulte la prueba.

Tronco del encéfalo

- 1. Normal.
- 2. Sólomente signos.
- 3. Nistagmus moderado o cualquier otro tipo de incapacidad.
- 4. Nistagmus intenso, parálisis extraocular intensa o moderada incapacidad por otros pares.
- 5. Disartria intensa o cualquier otro tipo de incapacidad.
- 6. Incapacidad para tragar o hablar.

Sensibilidad

- 1. Normal.
- 2. Alteración de la vibratoria o grafestesia en una o dos extremidades.

- 3. Disminución ligera de la sensibilidad táctil o dolorosa, o de la posicional y/o disminución ligera de la vibratoria en uno o dos miembros o vibratoria (o grafestesia) en 3 o 4 miembros.
- 4. Id. moderada, incluida alteración propioceptiva en 3 ó 4 miembros.
- 5. Id. intensa, o bien grave alteración propioceptiva en más de 2 miembros.
- 6. Pérdida de la sensibilidad en una o dos extremidades o bien disminución del tacto o dolor y/o pérdida del sentido posicional en más de dos miembros.
- 7. Pérdida de sensibilidad prácticamente total por debajo de la cabeza.

Vejiga e intestino (Redefinición de Goodkin et al. Neurology 1992; 42: 859-863).

Instrucciones: Añada un punto más en la puntuación de 1-4 vesical si se usa autocateterismo vesical. Puntúe la situación peor del modo siguiente:

- Vejiga
 - 1. función normal.
 - 2. ligero titubeo, urgencia o retención.
 - 3. moderado titubeo, urgencia o retención tanto del intestino como de la vejiga, o incontinencia urinaria poco frecuente.
 - 4. incontinencia < semanal.
 - 5. incontinencia > semanal.
 - 6. incontinencia diaria.
 - 7. catéter vesical.
- Intestino
 - 1. función normal.
 - 2. estreñimiento de < diario, sin incontinencia.
 - 3. estreñimiento de menos de a diario pero no incontinencia.
 - 4. incontinencia < semanal.
 - 5. incontinencia > semanal pero no a diario.
 - 6. ningún control intestinal.
 - 7. grado 5 intestinal más grado 5 de disfunción vesical.

Visión

- 1. normal.
- 2. escotoma con agudeza visual (corregida) superior a 20/30.
- 3. el ojo que está peor con un escotoma tiene de agudeza entre 30/30 y 20/59.
- 4. El ojo peor (por escotoma o alteración de campo) con agudeza máxima entre 20/60 y 20/99.
- 5. id. entre 20/100 y 20/200; igual un grado 3 más máxima agudeza en el mejor ojo de 20/60 o inferior.
- 6. id. en el ojo peor con agudeza inferior a 20/200; o bien grado 4 más máxima agudeza en el ojo mejor de 20/60 o menos.
- 7. +. añadir tras la puntuación en los grados 0-5 si existe palidez temporal.

Funciones mentales

- 1. normal.
- 2. alteración del estado de ánimo únicamente (no afecta a la puntuación EDSS).
- 3. ligera alteración cognitiva.
- 4. moderada alteración cognitiva.
- 5. marcada alteración cognitiva.
- 6. demencia o síndrome cerebral crónico.

Expanded Disability Status Scale (EDSS)

- 0= examen neurológico normal (todos los ítems de FS son de cero).
- 1.0= ninguna incapacidad pero signos mínimos sólo en un apartado de la FS.
- 1.5= ninguna incapacidad pero signos mínimos en más de un apartado de la FS.
- 2.0= incapacidad mínima en un apartado de la FS (al menos uno con puntuación de 2).
- 2.5= incapacidad mínima (dos apartados de la FS puntuando 2).
- 3.0= incapacidad moderada en un FS (un FS puntúa 3 pero los otros entre 0 y 1). El paciente deambula sin dificultad.
- 3.5= deambula sin limitaciones pero tiene moderada incapacidad en una FS (una tiene un grado 3) o bien tiene una o dos FS que puntúan un grado 2 o bien dos FS puntúan un grado 3 o bien 5 FS tienen un grado 2 aunque el resto estén entre 0 y 1.
- 4.0= deambula sin limitaciones, es autosuficiente, y se mueve de un lado para otro alrededor de 12 horas por día pese a una incapacidad relativamente importante de acuerdo con un grado 4 en una FS (las restantes entre 0 y 1). Capaz de caminar sin ayuda o descanso unos 500 metros.
- 4.5= deambula plenamente sin ayuda, va de un lado para otro gran parte del día, capaz de trabajar un día completo, pero tiene ciertas limitaciones para una actividad plena, o bien requiere un mínimo de ayuda. El paciente tiene una incapacidad relativamente importante, por lo general con un apartado de FS de grado 4 (los restantes entre 0 y 1) o bien una combinación alta de los demás apartados. Es capaz de caminar sin ayuda ni descanso alrededor de 300 metros.
- 5.0= camina sin ayuda o descanso en torno a unos 200 metros; su incapacidad es suficiente para afectar en funciones de la vida diaria, v.g. trabajar todo el día sin medidas especiales. Los equivalentes FS habituales son uno de grado 5 sólo, los otros entre 0 y 1 o bien combinaciones de grados inferiores por lo general superiores a un grado 4.
- 5.5= camina sin ayuda o descanso por espacio de unos 100 metros; la incapacidad es lo suficientemente grave como para impedirle plenamente las actividades de la vida diaria. El equivalente FS habitual

