



# **Estudio de la influencia de la actividad física y la fatiga en personas con Esclerosis Múltiple.**

Doctorado en Investigación Sociosanitaria y de la Actividad Física

**Tesis Doctoral**

**Marta Torres Pareja**

Departamento de Actividad Física y Ciencias del Deporte

Facultad de Ciencias de la Actividad Física y el Deporte

Hospital Nacional de Paraplégicos

Universidad de Castilla-La Mancha



Toledo, 2019





# **Estudio de la influencia de la actividad física y la fatiga en personas con Esclerosis Múltiple.**

Doctorado en Investigación Sociosanitaria y de la Actividad Física

**Tesis Doctoral**

**Marta Torres Pareja**

Directoras de la Tesis Doctoral:

Dra. Nuria Mendoza Laiz

Dra. Laura Mordillo Mateos



Toledo, 2019



# ÍNDICE

<b>AGRADECIMIENTOS</b> .....	V
<b>RESUMEN</b> .....	VII
<b>ABSTRACT</b> .....	IX
<b>LISTA DE PUBLICACIONES</b> .....	XI
<b>ABREVIATURAS</b> .....	XIII
<b>ÍNDICE DE FIGURAS</b> .....	XVI
<b>ÍNDICE DE IMÁGENES</b> .....	XVII
<b>ÍNDICE DE TABLAS</b> .....	XVIII
<b>CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN</b> .....	- 1 -
<b>1.1. INTRODUCCIÓN</b> .....	- 3 -
<b>CAPÍTULO 2: MARCO TEÓRICO</b> .....	- 5 -
<b>MARCO TEÓRICO</b> .....	- 5 -
<b>2.1. ANATOMÍA Y FISIOLÓGÍA DEL SISTEMA NERVIOSO</b> .....	- 7 -
<i>2.1.1. El Sistema Nervioso Central</i> .....	- 8 -
<i>2.1.2. El Sistema Nervioso Periférico</i> .....	- 9 -
<b>2.2. LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE</b> .....	- 11 -
<i>2.2.1. Aspectos generales de la Esclerosis Múltiple</i> .....	- 11 -
<i>2.2.2. Síntomas</i> .....	- 12 -
<i>2.2.3. Causas y diagnóstico de la EM</i> .....	- 13 -
<i>2.2.4. Clasificación en la EM</i> .....	- 15 -
<i>2.2.5. Escala Expandida del Estado de Discapacidad en EM</i> .....	- 18 -
<i>2.2.6. Epidemiología en la EM</i> .....	- 19 -
<b>2.3. LA ACTIVIDAD FÍSICA EN LA EM</b> .....	- 21 -
<i>2.3.1. Aspectos a tener en cuenta en la EM para realizar Actividad Física</i> .....	- 21 -
<i>2.3.2. Factores asociados con el Ejercicio Físico y la EM</i> .....	- 22 -
<i>I. Composición corporal</i> .....	- 23 -
<i>II. Debilidad muscular</i> .....	- 24 -

III. Espasticidad.....	- 25 -
IV. Estabilidad y control postural.....	- 25 -
V. Depresión.....	- 26 -
VI. Fatiga.....	- 26 -
2.3.3. Consideraciones y tipos de ejercicio recomendado para personas con EM.....	- 26 -
I. Entrenamiento de fuerza .....	- 27 -
II. Entrenamiento aeróbico.....	- 28 -
III. Entrenamiento de Flexibilidad.....	- 28 -
IV. Ejercicio en el agua .....	- 29 -
<b>2.4. LA FATIGA EN EM.....</b>	<b>- 30 -</b>
2.4.1. El Sistema Muscular y su papel en la fatiga .....	- 30 -
2.4.2. Tipos de fatiga.....	- 34 -
I. Fatiga Periférica o Neuromuscular.....	- 35 -
II. Fatiga Metabólica .....	- 35 -
III. Fatiga Central.....	- 36 -
2.4.3. ¿Cómo medir la fatiga? .....	- 38 -
2.4.4. Estimulación Magnética Transcraneal (TMS) y fatiga .....	- 40 -
2.4.5. ¿Cómo influye la fatiga en la calidad de vida en las personas con EM? .....	- 43 -
<b>CAPÍTULO 3: OBJETIVOS.....</b>	<b>- 45 -</b>
<b>3.1. OBJETIVOS .....</b>	<b>- 47 -</b>
3.1.1. Objetivo General .....	- 47 -
3.1.2. Objetivos Específicos.....	- 47 -
<b>CAPÍTULO 4: METODOLOGÍA .....</b>	<b>- 49 -</b>
<b>4.1. APROXIMACIÓN METODOLÓGICA .....</b>	<b>- 51 -</b>
<b>4.2. METODOLOGÍA .....</b>	<b>- 53 -</b>
4.2.1. Diseño y distribución temporal de las mediciones realizadas en los estudios que componen la Tesis.....	- 53 -
<b>Artículo I .....</b>	<b>- 53 -</b>
<b>Artículo II.....</b>	<b>- 53 -</b>

<b>Artículo III</b> .....	- 54 -
4.2.2. <i>Sujetos</i> .....	- 55 -
<b>Artículo I</b> .....	- 55 -
<b>Artículo II</b> .....	- 56 -
<b>Artículo III</b> .....	- 57 -
4.2.3. <i>Instrumentación y variables utilizadas</i> .....	- 59 -
<b>Artículo I</b> .....	- 59 -
<b>Artículo II</b> .....	- 61 -
<b>Artículo III</b> .....	- 64 -
4.2.4. <i>Procedimiento Metodológico</i> .....	- 65 -
<b>Artículo I</b> .....	- 65 -
<b>Artículo II</b> .....	- 66 -
<b>Artículo III</b> .....	- 71 -
4.2.5. <i>Procedimiento Experimental</i> .....	- 72 -
<b>Artículo I</b> .....	- 72 -
<b>Artículo II</b> .....	- 73 -
<b>Artículo III</b> .....	- 74 -
<b>CAPÍTULO 5: ARTÍCULOS QUE COMPONEN LA TESIS</b> .....	- 75 -
<b>Artículo I</b> .....	- 77 -
<b>Artículo II</b> .....	- 95 -
<b>Artículo III</b> .....	- 109 -
<b>CAPÍTULO 6: RESULTADOS</b> .....	- 141 -
<b>6.1. RESULTADOS PRINCIPALES</b> .....	- 143 -
6.1.1. <i>Resultados del Artículo I</i> .....	- 143 -
I. <i>Resultados obtenidos en la evaluación del Dinamómetro Isocinético</i> .....	- 143 -
II. <i>Resultados obtenidos en la evaluación del Isocontrol</i> .....	- 145 -
III. <i>Resultados obtenidos en la evaluación del equilibrio</i> .....	- 146 -
IV. <i>Resultados obtenidos en la evaluación de la composición corporal</i> .....	- 147 -
V. <i>Resultados obtenidos en la evaluación de la calidad de vida</i> .....	- 147 -

6.1.2. Resultados del Artículo II .....	- 149 -
I. Comparación de grupo saludable y esclerosis múltiple: condición basal. ....	- 149 -
II. Tarea fatigante. ....	- 151 -
III. Efectos de la tarea fatigante sobre la excitabilidad del sistema nervioso. ....	- 152 -
IV. Análisis de correlación .....	- 153 -
6.1.3. Resultados del Artículo III .....	- 155 -
I. Evaluación de la Calidad .....	- 155 -
II. Intervenciones .....	- 155 -
III. Efectos de los programas en la flexibilidad.....	- 155 -
<b>CAPÍTULO 7: DISCUSIÓN .....</b>	<b>- 161 -</b>
<b>7.1. DISCUSIÓN GENERAL .....</b>	<b>- 163 -</b>
<b>CAPÍTULO 8: CONCLUSIONES .....</b>	<b>- 167 -</b>
<b>8.1. CONCLUSIONES.....</b>	<b>- 169 -</b>
<b>CAPÍTULO 9: LIMITACIONES Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN.....</b>	<b>- 171 -</b>
<b>9.1. LIMITACIONES .....</b>	<b>- 173 -</b>
<b>9.2. FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN.....</b>	<b>- 174 -</b>
<b>REFERENCIAS.....</b>	<b>- 177 -</b>
<b>OTRAS APORTACIONES CIENTÍFICAS .....</b>	<b>- 197 -</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>- 205 -</b>
<b>Anexo 0. Correo de aceptación del Artículo I .....</b>	<b>- 207 -</b>
<b>Anexo I. Hoja de consentimiento para la realización del artículo I.....</b>	<b>- 208 -</b>
<b>Anexo II. Hoja de recogida de datos de los participantes en el artículo I.....</b>	<b>- 209 -</b>
<b>Anexo III. Hoja de consentimiento para la realización del artículo II.....</b>	<b>- 210 -</b>
<b>Anexo IV. Hoja de consentimiento para la realización del artículo II.....</b>	<b>- 211 -</b>
<b>Anexo V. Cuestionario de calidad de vida “WHOQOL-BREF” .....</b>	<b>- 212 -</b>
<b>Anexo VI. Escala de Fatiga analógica visual (FR) y Escala FSS .....</b>	<b>- 216 -</b>
<b>Anexo VII. Escala de Esfuerzo Percibida de Borg (BRPES). ....</b>	<b>- 217 -</b>



## **AGRADECIMIENTOS**

La realización de la presente Tesis Doctoral ha pasado por momentos con múltiples sensaciones, diferentes cambios de guion y problemas que abordar, buscando en todo momento la mejor solución para ello.

Este trabajo ha tenido la dedicación y esfuerzo de muchas personas, ya sea de manera directa o indirecta, aportando cada una de ellas una parte fundamental. En primer lugar, agradecer a mi directora de Tesis, la Dra. Nuria Mendoza Laiz, por la enseñanza inculcada tanto a nivel formativo, como personal durante todo el proceso educativo desde los últimos cursos del Grado de Ciencias de la Actividad Física y el Deporte hasta el momento y sobre todo darle las gracias por confiar en mí desde un inicio. También, agradecer a mi co-directora de Tesis la Dra. Laura Mordillo Mateos, por su implicación, paciencia y enseñanza investigadora en mi proceso como doctoranda, habiendo desarrollado un importante papel.

Me gustaría agradecer a la Facultad de Ciencias del Deporte de la Universidad de Castilla la Mancha, junto con los laboratorios que me han estado ayudando en el desarrollo de mi proceso de formación; el Laboratorio de Entrenamiento Deportivo, el Laboratorio de Control Motor y el Laboratorio de Rendimiento y Readaptación Deportiva además de, sus correspondientes grupos de investigación, por dejarme crecer en su entorno y ofrecerme el material necesario para la realización de mi trabajo. De esta forma, agradecer a todos y cada uno de mis compañeros de Laboratorio, por haber compartido una gran cantidad de conocimientos, en especial a Diego Peinado Palomino, por haberme acompañado, ayudado y apoyado desde el inicio de mi formación universitaria.

Por otro lado, mi agradecimiento y reconocimiento a todos los profesores de la Facultad de Ciencias del Deporte por su comprensión, y no menos importante he de destacar la labor de Emiliana Díaz Mondaray, gestora de apoyo a docencia, siendo para mí, la “madre” de los alumnos de esta Facultad, sin todos ellos nada sería posible.

Gracias también, a las posibilidades de actuación que me han ofrecido dentro del Hospital Nacional de Paraplégicos de Toledo, en especial al grupo FENNSI y sus investigadores Vanesa Soto, el Dr. Antonio Oliviero y el Dr. Juan de los Reyes, por su ayuda y colaboración para que este trabajo haya podido salir hacia delante. De igual forma, agradecer a los coautores de los artículos que componen este trabajo, habiendo facilitado mi labor en el desarrollo de la Tesis Doctoral, sin olvidarme de todos los sujetos

que han participado durante todos estos años de forma voluntaria en el desarrollo de dichos estudios, ya que sin su paciencia y compromiso no habría sido posible.

Si hay personas que se merezcan mi mayor agradecimiento, esas son mi familia y amigos. A mis padres, por la educación que me han dado, permitiendo que recibiera a su vez una educación universitaria, luchando constantemente frente a las adversidades, sin olvidar a mi hermano, que me ha ayudado a perseguir mis sueños y a madurar como persona, concienciándome, que siempre hay una luz de esperanza. Por último, a esos amigos más cercanos, que me han acompañado de la mano, regalándome su cariño, calma y apoyo incondicional con una sonrisa, sin importar las veces que tropezara en este camino pedregoso.

Gracias a todos de corazón.

## RESUMEN

La Esclerosis Múltiple (EM) es un trastorno autoinmune en que coexisten la inflamación, la desmielinización y el daño axonal del Sistema Nervioso Central (SNC). Esta patología produce un deterioro de la funcionalidad reduciendo la masa muscular, equilibrio y afectando a la movilidad. Otra causa de esta enfermedad es la pérdida de fuerza debido a factores neurales con lo cual todo esto hace que empeore su calidad de vida y aumente su fatiga diaria. Actualmente, la actividad física se ha postulado como una de las estrategias no farmacológicas de mayor interés en este tipo de población, para reducir o mejorar parte de su sintomatología.

Así bien, el objetivo de la presente Tesis es evaluar y/o analizar la influencia de la actividad física en personas con EM en parámetros como la fuerza, la flexibilidad y la fatiga. Para ello, se ha diseñado un programa de entrenamiento de fuerza, para evaluar los efectos de este en diferentes variables en personas con EM (Artículo I). A continuación, se llevó a cabo otro estudio experimental para proporcionar información sobre la fatiga central y periférica, la fuerza máxima de agarre y la percepción subjetiva de fatiga, a través de la corteza motora y las funciones nerviosas periféricas tras la realización de una tarea manual de contracción máxima voluntaria (CMV) isométrica (Artículo II). Por último, se ha realizado una revisión bibliográfica (Artículo III), para exponer la escasez de programas de entrenamiento cuyo objetivo sea mejorar la flexibilidad en personas con EM, abriendo nuevas vías de investigaciones al respecto.

Los principales resultados de la presente Tesis Doctoral sugieren que: a) Un programa de entrenamiento de fuerza en personas con EM, durante 10 semanas, mejora la fuerza muscular y los parámetros de la calidad de vida, manteniendo su densidad mineral ósea (DMO), b) La fatiga no depende de la disfunción corticoespinal en la EM, c) La disminución de la fuerza inducida por una tarea isométrica no depende de la disfunción corticoespinal en la EM, d) La fuerza máxima de la empuñadura depende de la disfunción corticoespinal en la EM, e) Los cambios del potencial evocado motor (MEP) y el potencial de acción muscular compuesto (CMAP) después de una tarea de fatiga isométrica de dos minutos no pueden medir la fatiga en la EM, probablemente debido a una compensación de la unidad motora central, f) Las personas afectadas de EM pueden mejorar su nivel de flexibilidad de miembros inferiores tras participar en programas de

entrenamiento, g) Son necesarios futuros estudios de calidad, que tengan en cuenta el efecto de la mejora de la flexibilidad en miembros superiores.

La presente Tesis Doctoral nos ayudará a conocer y comprender la influencia de la actividad física en este tipo de población para poder conseguir beneficios adecuados para la preinscripción de ejercicio en personas con EM, teniendo en cuenta la fatiga como factor limitante.

## **ABSTRACT**

Multiple sclerosis (MS) is an autoimmune, inflammatory demyelinating disease of the central nervous system (CNS) with axonal injury. This pathology causes a deterioration of functionality by reducing muscle mass, balance and affecting mobility. Other symptoms include strength loss due to neural factors which leads to a significant impact on the activities of daily living. Currently, physical activity is considered as one of the non-pharmacological strategies of greatest interest in this type of population, to reduce or improve part of the MS symptoms.

Thus, the objective of this Doctoral Thesis is to evaluate and / or analyze the influence of physical activity in people with MS in parameters such as strength, flexibility and fatigue. To this end, a strength training program has been designed to evaluate its effects on different variables in people with MS (Article I). Moreover, another experimental study was conducted performing a maximal voluntary isometric contraction (MVC) in manual task to provide information on central and peripheral fatigue, maximum grip strength and subjective perception of fatigue, through the motor cortex and peripheral nerve functions (Article II). Finally, the little existing scientific evidence on training programs to improve flexibility in people with MS is presented on a literature review (Article III), with further investigation needed in this area.

The main results of this Doctoral Thesis suggest that: a) A 10-week strength training program in people with MS improves muscle strength and quality of life parameters, maintaining their bone mineral density (BMD), b) In MS fatigue does not depend on corticospinal dysfunction, c) Induced force decrease in an isometric task does not depend on corticospinal dysfunction in MS, d) The maximum grip strength depends on corticospinal dysfunction in MS, e) Changes in motor evoke potential (MEP) and compound muscle action potential (CMAP) after a two-minute isometric fatigue task cannot measure fatigue in MS, probably due to compensation from the central motor unit, f) After participating in training programs people affected by MS can improve the initial levels of flexibility in lower limb, g) Further research is needed to provide evidence of the effectiveness of trainings programs to improve flexibility in upper limbs.

This Doctoral Thesis will help to improve knowledge and understanding on how physical activity influences this type of population in order to achieve benefits through proper exercise prescription in people with MS, considering fatigue as a limiting factor.



## LISTA DE PUBLICACIONES

### Artículos Científicos Indexados

**Artículo I:** Torres-Pareja, M., Peinado-Palomino, D., Vaquerizo, J., Juárez, D., Esteban-García, P. y Mendoza, N. (2019). Evaluación de un programa de entrenamiento en personas con esclerosis múltiple. *Cultura Ciencia y Deporte (CCD)*. Aceptado. (Anexo 0).

**Artículo II:** Mordillo-Mateos, L., Soto-Leon, V., Torres-Pareja, M., Peinado-Palomino, D., Mendoza-Laiz, N., Alonso-Bonilla, C. et al. (2019). Fatigue in multiple sclerosis: general and perceived fatigue does not depend on corticospinal tract dysfunction. *Frontiers in neurology*, 10.

**Artículo III:** Torres-Pareja, M., Sánchez-Lastra, M.A., Iglesias, L., Suárez-Iglesias, D., Mendoza, N. y Ayán, C. Exercise interventions for improving flexibility in people with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Medicine. Pendiente de publicación*.





## ABREVIATURAS

<b>A</b>	Electrodo Activo
<b>ADEMTO</b>	Asociación de Esclerosis Múltiple de Toledo
<b>ADP</b>	Adenosín difosfato
<b>AMT</b>	Umbral motor Activo/ Active Motor Threshold
<b>AmT</b>	Aceleración media total
<b>ATP</b>	Adenosín trifosfato
<b>BRPES</b>	Escala de Esfuerzo Percibido de Borg
<b>CERT</b>	Quality Assessment Tool for Before–After Studies with No Control Group
<b>CG</b>	Grupo Control
<b>CIS</b>	Síndrome clínicamente Aislado
<b>CMCT</b>	Tiempo de conducción motora central
<b>CMAP</b>	Potenciales de acción muscular compuesta
<b>CMV/MVC</b>	Contracción Máxima Voluntaria
<b>CP</b>	Fosfato de Creatina
<b>CSF</b>	Fatiga clínica significativa
<b>CVRS</b>	Calidad de Vida relacionada con la Salud
<b>DMO/BMD</b>	Densidad Mineral Ósea
<b>DSS</b>	Escala General del Estado de Discapacidad
<b>EDSS</b>	Escala Expandida del Estado de Discapacidad
<b>EM- SP</b>	Esclerosis Múltiple Secundaria Progresiva
<b>EM/MS</b>	Esclerosis Múltiple
<b>EMG</b>	Electromiografía
<b>EM-PP</b>	Esclerosis Múltiple Primaria Progresiva
<b>EM-PR</b>	Esclerosis Múltiple Progresiva Recurrente
<b>EM-RR</b>	Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente
<b>eRMT</b>	Umbral de reposo eléctrico
<b>ES</b>	Tamaño del efecto
<b>ET</b>	Error típico de la media
<b>FAC</b>	Fallo de Activación Central
<b>FCMax</b>	Frecuencia Cardíaca Máxima
<b>FD</b>	Decadencia de fuerza
<b>FDI</b>	Primer dorsal Interóseo

<b>FELEM</b>	Federación Española para la lucha contra la Esclerosis Múltiple
<b>Fmáx</b>	Fuerza Máxima
<b>FmT</b>	Fuerza media total
<b>FR</b>	Calificación de fatiga en la escala analógica visual
<b>FSS</b>	Escala de gravedad de la fatiga/Fatigue Severity Scale
<b>GCS</b>	Grupo control sano
<b>GEM</b>	Grupo Esclerosis Múltiple
<b>HS</b>	Sujetos sanos
<b>IAP</b>	Índice anteroposterior
<b>IC/CI</b>	Intervalo de confianza
<b>IEG</b>	Índice Estabilidad General
<b>IG</b>	Grupo de intervención
<b>IML</b>	Índice medio-lateral
<b>LAP</b>	Liberada anteroposterior
<b>LCR</b>	Fatiga Clínicamente Significativa
<b>LEG</b>	Liberada estabilidad general
<b>LML</b>	Liberada medio-lateral
<b>MEP</b>	Potencial Evocado Motor
<b>MF</b>	Fatigabilidad del sistema motor
<b>MFIS</b>	Escala modificada del impacto de la fatiga/Modified Fatigue Impact Scale
<b>MG</b>	Masa grasa
<b>MHS</b>	Fuera máxima de agarre
<b>MI</b>	Miembro inferior
<b>MRC</b>	Consejo de investigación Médica
<b>MS</b>	Miembro superior
<b>n</b>	muestra
<b>NEDA</b>	No evidencia de actividad de la enfermedad
<b>NIH</b>	Quality Assessment Tool for Before–After Studies with No Control Group
<b>PCT</b>	Tiempo de conducción periférico
<b>PEDro</b>	Physiotherapy Evidence Database
<b>PEs</b>	Estimulador eléctrico del nervio periférico
<b>PmT</b>	Potencia media total
<b>PROM</b>	Rango de movimiento en pasivo

<b>R</b>	Electrodo de Referencia
<b>RCT</b>	Ensayo controlado aleatorizado
<b>RM</b>	Repetición máxima
<b>RMN</b>	Resonancia Magnética Nuclear
<b>RMT</b>	Umbral motor de Reposo/Resting Motor Threshold
<b>ROM</b>	Rango de movimiento
<b>SD</b>	Desviación Estándar
<b>SIGb</b>	Significación bilateral
<b>SM</b>	Sistema Muscular
<b>SN</b>	Sistema Nervioso
<b>SNA</b>	Sistema Nervioso Autónomo
<b>SNC/CNS</b>	Sistema Nervioso Central
<b>SNP</b>	Sistema Nervioso Periférico
<b>SNS</b>	Sistema Nervioso Somático
<b>T</b>	Electrodo Tierra
<b>TMS</b>	Estimulación Magnética Transcraneal/Transcranial Magnetic Stimulation
<b>TMSr</b>	Estimulación Magnética Transcraneal repetitiva
<b>VEB</b>	Virus Epstein-Barr
<b>V<sub>m</sub></b>	Velocidad media
<b>VO<sub>2</sub>max</b>	Volumen de Oxígeno Máximo
<b>WHO</b>	World Health Organization

## ÍNDICE DE FIGURAS

<i>Figura 1.</i> Estructura del Sistema Nervioso .....	8 -
<i>Figura 2.</i> Representación gráfica de varios tipos de EM.....	16 -
<i>Figura 3.</i> Descripción del fenotipo de la EM-RR de 1996 a 2013.....	17 -
<i>Figura 4.</i> Descripción del fenotipo de EM progresiva de 1996 a 2013.....	18 -
<i>Figura 5.</i> Escala Expandida del Estado de Discapacidad (EDSS).....	19 -
<i>Figura 6.</i> Factores relacionados a la fatiga. ....	34 -
<i>Figura 7.</i> Diseño y distribución temporal del Artículo I .....	53 -
<i>Figura 8.</i> Diseño y distribución temporal del Artículo II. ....	54 -
<i>Figura 9.</i> Desplazamiento en la plataforma de equilibrio.....	147 -
<i>Figura 10.</i> Cuestionario de calidad de vida “WHOQOL-BREF” .....	148 -
<i>Figura 11.</i> Grabaciones de los potenciales evocados motores y los potenciales compuestos de acción motora en un control y un paciente representativo. ....	150 -
<i>Figura 12.</i> Grabaciones de antecedentes de electromiografía y tarea de agarre manual en un control y un paciente representativo. ....	151 -
<i>Figura 13.</i> Potenciales evocados motores normalizados en sujetos sanos y pacientes con EM al inicio del estudio y después de una tarea fatigante .....	152 -
<i>Figura 14.</i> Gráfico del bosque del meta-análisis que compara los efectos basales y posteriores a la intervención en los grupos de intervención para el rango de movimiento de la cadera, la rodilla y el tobillo durante la marcha. ....	159 -
<i>Figura 15.</i> Gráfico del bosque del metanálisis para la prueba Sit and Reach solo en los grupos de intervención (a) y en comparación con los controles (b). ....	160 -

## ÍNDICE DE IMÁGENES

<i>Imagen 1.</i> Partes del encéfalo.....	- 9 -
<i>Imagen 2.</i> iDXA.....	- 59 -
<i>Imagen 3.</i> Dinamómetro Isocinético.....	- 59 -
<i>Imagen 4.</i> Biodex Balance System .....	- 60 -
<i>Imagen 5.</i> Isocontrol Dinámico. ....	- 60 -
<i>Imagen 6.</i> Estimulador Magstim 200 con bobina magnética en forma de 8. ....	- 62 -
<i>Imagen 7.</i> Estimulador eléctrico (Digitimer) .....	- 62 -
<i>Imagen 8.</i> Presión manual en el dinamómetro .....	- 63 -
<i>Imagen 9.</i> Amplificador Digitimer (D360 client), Convertidor A-D1401 y Electromiograma Micromed.....	- 63 -
<i>Imagen 10.</i> Ejemplo de maquinaria utilizada para llevar acabo los test .....	- 66 -
<i>Imagen 11.</i> Electrodo T (Tierra).....	- 67 -
<i>Imagen 12.</i> Electrodo A (Activo) y R (Referencia) colocados en el FDI. ....	- 68 -
<i>Imagen 13.</i> Búsqueda del umbral en reposo con estimulador eléctrico.....	- 68 -
<i>Imagen 14.</i> Electrodo del nervio cubital.....	- 69 -
<i>Imagen 15.</i> Estimulación magnética transcraneal (TMS) .....	- 70 -

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. <i>Tabla resumen de la metodología utilizada en la recopilación de artículos de la Tesis</i> .....	- 52 -
Tabla 2. <i>Características de la muestra</i> .....	- 55 -
Tabla 3. <i>Características de los pacientes con EM</i> .....	- 57 -
Tabla 4. <i>Prueba realizada con el Dinamómetro Isocinético</i> .....	- 144 -
Tabla 5. <i>Test IRM-Press de banca</i> .....	- 145 -
Tabla 6. <i>Test IRM-Sentadill</i> .....	- 145 -
Tabla 7. <i>Test IRM-Extensión de hombro</i> .....	- 146 -
Tabla 8. <i>Pruebas en la plataforma de equilibrio</i> .....	- 146 -
Tabla 9. <i>Prueba de composición corpora</i> .....	- 147 -
Tabla 10. <i>Datos sobre la prueba del cuestionario de calidad de vida</i> .....	- 148 -
Tabla 11. <i>Datos resumidos de los principales hallazgos: comparación entre sujetos sanos y pacientes con EM</i> .....	- 149 -
Tabla 12. <i>Análisis correlacional: evaluación de la influencia del nivel de fatiga habitual en la tarea de agarre y la influencia de la fatiga relacionada con la tarea percibida frente a DF y MF y el impacto de la fatiga general en la discapacidad, así como el impacto de la función corticoespinal en general fatiga</i> .....	- 154 -
Tabla 13. <i>Tamaño del efecto (d Cohen) de las intervenciones</i> .....	- 156 -

# CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN

---





## 1.1. INTRODUCCIÓN

La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad autoinmune del Sistema Nervioso Central (SNC), crónica y degenerativa, para la cual no existe en la actualidad un tratamiento curativo. Esta enfermedad lleva asociado un alto grado de discapacidad a medio largo plazo, quedando reflejado en la autonomía e independencia del paciente (Hafler, 2004). En los últimos años la incidencia de esta enfermedad está aumentando a nivel mundial, siendo un dato destacable, ya que es la primera causa de discapacidad no traumática en población joven entre los 20-50 años (Hernández, Romero y Izquierdo-Ayuso, 2011).

La EM es una patología unida a signos y síntomas en varias esferas del paciente, es conocida por los profesionales como “el camaleón de la patología neurológica” o “la enfermedad de las mil caras”, precisando por ello un tratamiento muy personalizado.

Aunque la enfermedad sigue presentando varios interrogantes, se cree necesario profundizar en ella, a través de un equipo multidisciplinar, teniendo como eje la comunicación entre profesionales, al ser una patología muy discapacitante, prevalente y costosa (Concejero, 2013). Además, el inicio de esta enfermedad suele coincidir con una época de toma de decisiones o eventos importantes que puede limitar a la persona, teniendo una gran repercusión social en el desarrollo vital del paciente.

Actualmente, tratamos con una población de EM cada vez más longeva, por lo que el impacto económico que representa la invalidez temporal o permanente de personas en edad biológica de trabajar es inmenso. Si a esto se suma, la necesidad de ayudas sociosanitarias desde edades tempranas, los gastos de atención hospitalaria y tratamiento crónico, el gasto generado es cada vez mayor (Téllez, 2006). Cada paciente puede generar un gasto medio directo e indirecto entre los 27.000 y 45.000 euros anuales (Casado y Arbizu, 2008).

Según Ayuso, (2014) hay datos que muestran el enorme coste de la enfermedad (1.200 millones de euros al año) se debe más a gastos relacionados con la discapacidad que a la utilización de terapias, que aun siendo muy costosas no suponen más de un 16-18% del gasto total (200 millones de euros al año, aproximadamente). Por tanto, es necesario reflexionar acerca tratamientos usados en EM, ya que gastar en productos más eficaces supone un ahorro a largo plazo.

Su actual manejo se enfoca en el tratamiento de las exacerbaciones, las terapias que modifican la enfermedad y las terapias sintomáticas (Gohil, 2015). Aunque éstas han sido exitosas en los pasados 25 años (Cerqueira et al., 2018), el individuo con EM todavía experimenta un enorme impacto a nivel funcional, que repercute considerablemente en su calidad de vida.

Así bien, cabe destacar que el ejercicio físico se ha postulado como una de las estrategias no farmacológicas de mayor interés en esta población, dado su bajo coste y los efectos positivos que tiene en la salud física y mental de esta población (Motl y Sandroff, 2015).

Por ello, la presente Tesis Doctoral nos ayudará a conocer y comprender la influencia de la actividad física en este tipo de población para poder conseguir beneficios adecuados en la preinscripción de ejercicio y actividad física en personas con EM, teniendo en cuenta la fatiga como factor limitante.

# CAPÍTULO 2: MARCO TEÓRICO

---



## 2.1. ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA DEL SISTEMA NERVIOSO

El Sistema Nervioso (SN), según Weineck (2005), “es el conjunto de órganos encargados de dotar al organismo de manera general las facultades de sentir, moverse, nutrirse y pensar”, es decir, se encarga del control de las funciones orgánicas junto con el sistema músculo-esquelético y el sistema endocrino.

Este sistema es muy complejo debido a la variedad de reacciones de control que tiene que llevar a cabo, siendo el encargado de relacionar las funciones orgánicas mencionadas anteriormente con los estímulos externos que recibe el cuerpo.

Por lo tanto, conocer nuestro SN resulta un elemento clave para entender mejor el sistema que genera y regula el movimiento, especialmente en casos de patología o/y alteraciones neurológicas que afectan al movimiento.

Así bien, el SN se encarga de la captación y procesamiento de las señales que proceden tanto del ambiente interior (visceral), como del ambiente externo, ejerciendo control y coordinación sobre los demás órganos, logrando de manera eficaz la interacción con el medio cambiante, ejerciendo control sobre el movimiento a través de los músculos esqueléticos (Wilmore y Costill, 2010).

La unidad básica del mismo es la neurona, compuesta por el cuerpo, las dendritas, el axón y los botones terminales. Estas neuronas están relacionadas entre sí para poder realizar transmisiones nerviosas ejecutadas por los distintos neurotransmisores (activadores o desinhibidores), comunicándose con cada uno de los órganos del cuerpo, incluyendo el sistema muscular a través de las placas motoras terminales.

La rama que estudia el desarrollo del SN es la neurofisiología, comprendiendo todos los procesos que regulan el movimiento. Según Mannino y Robazza (2004), la actividad del sistema nervioso se puede explicar a partir de tres funciones básicas: sensitiva, efectora e integradora.

- **Función sensitiva:** permite al SN recoger información y estímulos procedentes tanto del interior del organismo como del ambiente exterior.
- **Función efectora:** permite regular la contracción de los músculos esqueléticos y la musculatura lisa visceral, así como la secreción endocrina y exocrina a partir de las distintas actividades corporales.

- **Función integradora:** indica la capacidad que tiene el sistema nervioso de analizar la información que le llega y responder de la mejor forma posible en cada circunstancia.

Por otro lado, el SN está claramente diferenciado en dos partes: el Sistema Nervioso Central (SNC) y el Sistema Nervioso Periférico (SNP); el primero elabora los estímulos y programa las respuestas y el segundo es el encargado de recoger dichos estímulos y transmitir las respuestas. (Figura 1).

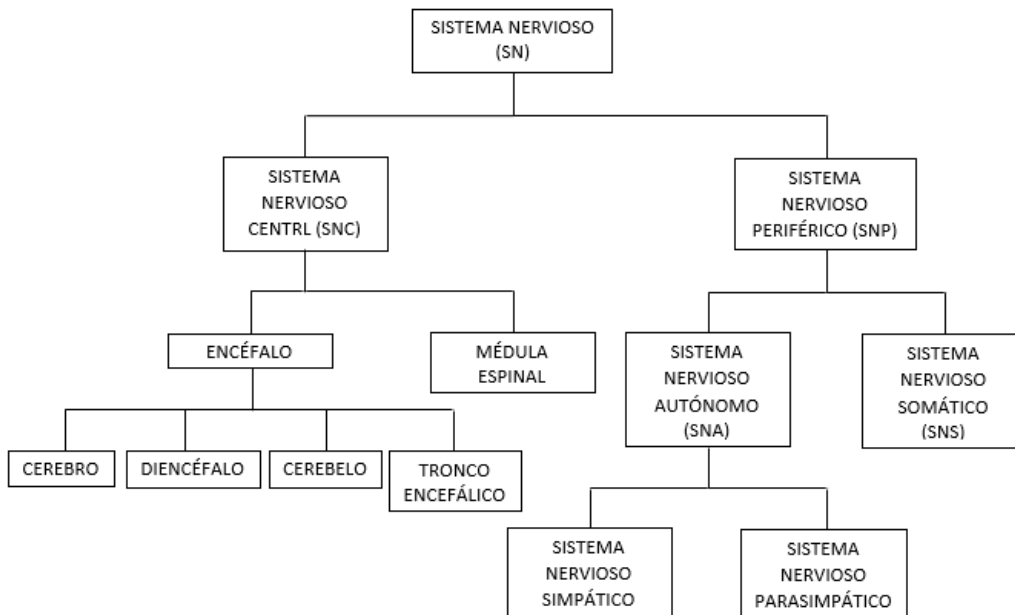


Figura 1. Estructura del Sistema Nervioso. Fuente Propia.

### 2.1.1. El Sistema Nervioso Central.

El sistema nervioso central (SNC) es el encargado de percibir los estímulos que provienen del ambiente exterior, procesar la información y transmitir una respuesta mediante impulsos a nervios y músculos. Está formado por el encéfalo y la médula espinal.

El encéfalo es la parte del SNC situado dentro de la cavidad craneal, en su porción externa se encuentra la sustancia gris, compuesta principalmente por cuerpos de neuronas, y en su posición interna se encuentra la sustancia blanca, donde predominan los axones de las neuronas recubiertos de mielina. A su vez está formado por el cerebro, el diencéfalo, el tronco encefálico y el cerebelo (Álvarez Martínez, 2016). (Imagen 1).

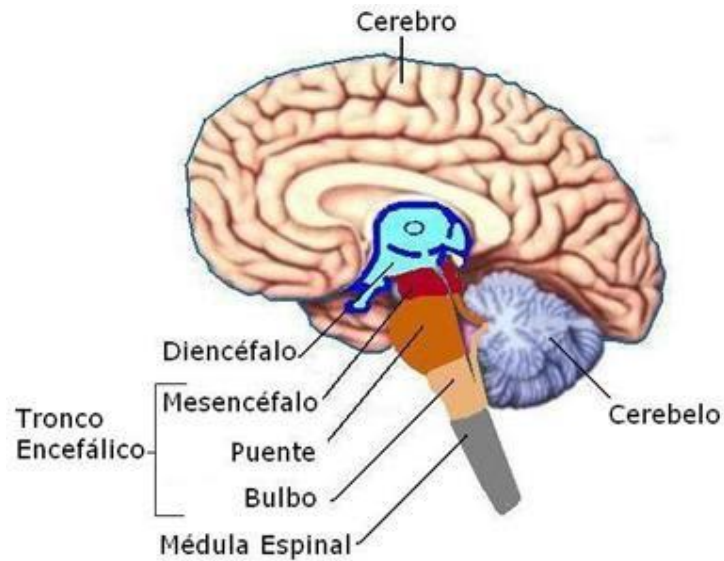


Imagen 1. Partes del encéfalo. Fuente: Google imágenes.

En cambio, la médula espinal es la parte del SNC situada en el interior de la columna vertebral se encarga de procesar la información hacia centros superiores y puede fabricar respuestas elementales como las que corresponden a los actos reflejos. Está formada por ocho segmentos cervicales, doce torácicos, cinco lumbares, cinco sacros y uno coccígeo, en cada uno la unión de sus raíces anterior y posterior origina un nervio espinal que se dirige hacia la periferia. Las neuronas espinales forman la sustancia gris interior, rodeada por la sustancia blanca formada por los axones de vías ascendentes sensoriales, de vías motoras descendentes y neuronas del sistema propio-espinal (Vaticón y García-Baro, 2006).

### 2.1.2. El Sistema Nervioso Periférico.

El sistema nervioso periférico (SNP) está constituido por un conjunto de nervios y axones que se extienden desde el SNC hasta la periferia y viceversa. Es decir, la información procedente del exterior y captada a nivel de los órganos de los sentidos (informaciones visuales, auditivas, táctiles, gustativas, olfativas) como las que provienen del interior del propio cuerpo (músculos, tendones o vísceras), son transmitidas hasta el SNC (vía aferente) y una vez allí es analizada. Los órganos encargados de ejecutar las órdenes, principalmente los músculos o glándulas, devuelven la acción hacia la periferia (vía eferente).

Según el sentido del impulso nervioso, los nervios se dividen en:

- **Nervios sensitivos:** si conducen los impulsos desde los receptores hasta los centros nerviosos.
- **Nervios motores:** si conducen impulsos de los centros nerviosos a los efectores.
- **Nervios mixtos:** si pueden conducir impulsos sensitivos y motores.

Según su origen, los nervios del SNP se denominan craneales o raquídeos. Los craneales salen del encéfalo y pueden ser sensitivos, motores o mixtos, y los raquídeos se originan a partir de la médula espinal y son todos de tipo mixto. El SNP se compone de dos partes: sistema nervioso somático y sistema nervioso autónomo (Álvarez Martínez, 2016).

El Sistema Nervioso Somático (SNS) está formado por neuronas sensitivas que llevan información (sensación de dolor) desde los receptores sensoriales (de los órganos de los sentidos: piel, ojos, etc.) hasta el sistema nervioso central (SNC), y por axones motores que conducen los impulsos a los músculos esqueléticos para permitir movimientos voluntarios.

El Sistema Nervioso Autónomo (SNA) está constituido, como explica Navarro (2002), por un complejo conjunto de neuronas y vías nerviosas que controlan la función de los diferentes sistemas viscerales del organismo. Su función global consiste en mantener la situación de homeostasis del organismo y efectuar las respuestas de adaptación ante cambios del medioambiente externo e interno. El SNA, a través de los tres componentes eferentes que lo integran, (simpático, parasimpático y entérico), inerva el músculo cardíaco, el músculo liso de todos los órganos y las glándulas exocrinas y endocrinas, regulando así la respiración, la circulación, la digestión, el metabolismo, la secreción glandular, la temperatura corporal, la reproducción y, además, coordina todas estas funciones vitales para mantener la homeostasis. Este sistema, como su propio nombre indica (autónomo o vegetativo) no se encuentra sujeto al control voluntario o consciente.



## 2.2. LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

### 2.2.1. Aspectos generales de la Esclerosis Múltiple.

El término Esclerosis Múltiple (EM), podemos dividirlo en dos partes “sklerosis” que proviene del griego, significando endurecimiento y “multiplex” que vienen del latín que quiere decir varios (Morcuende, 2012). La Esclerosis Múltiple, se conoce como una entidad clínico-patológica desde hace más de 140 años (Fernández, Fernández y Guerrero, 2011). Esta es una enfermedad autoinmune, con carácter crónico y degenerativo del Sistema Nervioso Central (SNC), que afecta al cerebro y médula espinal (Ng, Miller, Gelinas y Kent-Braun, 2004; Rampello et al., 2007), provocando la inflamación y desmielinización de la materia blanca de dicho sistema (Carvalho et al., 2003).

Las fibras del SNC se encuentran envueltas y protegidas por un material compuesto de proteínas y grasas, llamado mielina que facilita la conducción de los impulsos eléctricos entre axones. Si la mielina se destruye o se lesiona dificulta la transmisión neurológica provocando el retardo de la conducción saltatoria entre axones, incluso pudiendo bloquear dicha conducción, ocasionando una reducción o pérdida de función. (Klonoff, Clark, Oger, Paty y Li, 1991).

En la EM el sistema inmunitario deteriora e incluso elimina la mielina de diferentes zonas del SNC. Esto ocurre cuando se activan determinados linfocitos en los ganglios linfáticos que atacan a los oligodendrocitos como si fueran infecciones externas al organismo, pero en realidad, estos son las células protectoras de la vaina de mielina que recubre los axones de las neuronas con finalidad protectora (MSIF, 2019).

Como características principales destacan, por un lado, las lesiones que se suelen dar en diferentes momentos y en distintas localizaciones del SNC. Por otro lado, el perfil temporal de los síntomas y déficits neurológicos que ocurren en múltiples episodios, denominados brotes, recidivas o exacerbaciones, seguidas de periodos de desaparición de los síntomas o restauración de las funciones perdidas (Fernández et al., 2011), todo esto produce la aparición de unos determinados síntomas en la enfermedad.

### 2.2.2. Síntomas.

Los síntomas dependen de las áreas del SNC lesionadas, estos varían entre diferentes personas, al igual que el momento de aparición, la gravedad o duración. Una persona con EM experimenta normalmente más de un síntoma, pero no todos los afectados van a experimentar el conjunto de éstos. Según la clasificación de FELEM (2017), los síntomas más frecuentes son:

- *Fatiga*
- *Trastornos visuales:* visión borrosa o doble, neuritis, movimientos oculares rápidos o involuntarios, y menos frecuente la pérdida total de visión.
- *Problemas motores, de equilibrio y coordinación:* falta de movilidad, coordinación, pérdida de equilibrio, temblores, ataxia, vértigos, mareos, torpeza y debilidad en las extremidades.
- *Espasticidad*
- *Alteraciones de sensibilidad:* cosquilleo, entumecimiento (parestesia), sensación de quemazón, dolor muscular, sensibilidad al calor, etc.
- *Trastornos del habla:* habla lenta, palabras arrastradas o cambios de ritmo en el habla.
- *Problemas de vejiga e intestinales:* micciones frecuentes y/o urgentes, estreñimiento o falta de control en los esfínteres, aunque suele ser menos común.
- *Problemas de sexualidad:* impotencia, disminución de la excitación o pérdida de sensación.
- *Trastornos cognitivos y emocionales:* problemas de memoria a corto plazo, trastornos de concentración, discernimiento y/o razonamiento, alteración en los estados de ánimo, funciones ejecutivas), o falta de atención.

Las alteraciones más comunes son las motoras con un 90-95% de los casos, seguidas de las sensitivas con un 77% y las cerebelosas con un 75%, continuando con las alteraciones en el tronco cerebral, el control de esfínteres, mentales y visuales, y alteraciones de la esfera sexual. Por otra parte, los trastornos cognitivos los poseen entre el 40-70% de los afectados. Aun así, independientemente de los síntomas anteriores todos indican estar fatigados a lo largo de su día a día (Carretero Ares, Bowakim Dib, y Acebes Rey, 2001).

Todos estos síntomas aumentan los efectos negativos de la enfermedad tanto a nivel físico, afectivo y emocional, así como en su calidad de vida, pudiendo conllevar complicaciones secundarias médicas asociadas de forma grave como la depresión o el dolor (López, 2013).

### 2.2.3. *Causas y diagnóstico de la EM.*

La causa concreta por la que se produce la enfermedad aun es desconocida, aunque se piensa que es desencadenada por una respuesta autoinmune iniciada por células T del SNC que penetran en la barrera hematoencefálica y atacan a la mielina (Friese y Fugger, 2009 citado en Medina-Pérez, 2010). No obstante, se apunta también a posibles causas genéticas, medioambientales y virales, por la exposición a diferentes patógenos (Burks y Jhonson, 2000). Aun así no se ha demostrado una clara asociación con ninguno de ellos.

- **Factores genéticos:** no es una enfermedad hereditaria, pero hay susceptibilidad genética a padecerla. La concordancia entre gemelos monocigóticos es del 40%, frente al 4% de gemelos dicigóticos (Cantó y Comabella, 2012).
- **Factores ambientales:** se ha planteado que la falta de exposición al sol podría incrementar el riesgo, por la falta de producción de la vitamina D (Confavreux y Vukusic, 2006). También han sido estudiados otros agentes ambientales, sin llegar a ninguna conclusión.
- **Infecciones o causas virales:** estudios recientes basados en datos epidemiológicos y patológicos muestran al virus de Epstein-Barr (VEB) como uno de los principales candidatos como agente causal de la enfermedad (Maghzi et al., 2011).

Teniendo en cuenta la sintomatología de la enfermedad se realiza un diagnóstico de la enfermedad primordialmente a través de la historia clínica, la exploración neurológica, los potenciales evocados, la resonancia magnética nuclear (RMN) y los datos del estudio del líquido cefaloraquídeo. (FELEM, 2017). De todas ellas, la RMN es la prueba que ha demostrado ser más fiable, dividiéndose a su vez en dos tipos. Por un lado, la RMN craneal detecta lesiones hasta en un 95% de los casos, mientras que la RMN cérico-medular, lo hace hasta en un 75% (Carretero Ares et al., 2001).

El diagnóstico de esta enfermedad muchas veces es complejo, pero si se consigue determinar con rapidez, posiblemente su pronóstico sea mucho mejor, ya que en la mayoría de los casos es imprescindible iniciar un tratamiento precoz, con el fin de preservar el tejido del sistema nervioso central a medio y largo plazo, puesto que, aunque no hay dos pacientes iguales, todos tienen en contra el factor tiempo. Tanto es así, que el cerebro de una persona con EM se reduce entre un 0,5-1% cada año, pudiendo dañar el SNC con carencia de síntomas (Arroyo, 2017).

Diversos estudios afirman que la EM no afecta a la duración de la vida, pero por el contrario, otros advierten que esto es falso, sosteniendo que la supervivencia de los pacientes con EM es en promedio de 35 años después del inicio de la enfermedad (Kurtzke, 2000), con el pico de mortalidad entre los 55 y 64 años de edad (García-Pedroza, 2003). Así bien, las siguientes variables son consideradas para el desarrollo de un pronóstico al individuo como *factores favorables*; la edad temprana del diagnóstico, ser mujer y comenzar con síntomas visuales o sensitivos. En cambio, se consideran *factores desfavorables*; ser varón, que la edad de diagnóstico sea superior a los 40 años, que la enfermedad comience por síntomas motores o cerebelosos, la recurrencia precoz tras el primer brote y el curso progresivo de la enfermedad (Andersson et al., 1994).

Por otro lado, hay que señalar que la causa más frecuente de muerte en esta población es debido a las infecciones, aunque también sufren una gran comorbilidad solapada no relacionada con la EM (Andersson et al., 1994). Por lo tanto, la Esclerosis Múltiple, no se encuentra dentro de la causa de muerte, pero se ha estimado que estos pacientes tienen una tasa de mortalidad de 2 a 7 veces mayor que la población general (Bilińska, Pokryszko, Gruszka, y Piechocki, 1998).

Frente a esto, uno de los objetivos más importantes de la investigación en EM es conseguir un tratamiento que lleve a un estado NEDA (“no evidencia de actividad de la enfermedad”), buscando con ello, la ausencia de brotes, el no aumento de la discapacidad, y de nuevas lesiones en la resonancia magnética. En este momento ya hay ensayos clínicos con anticuerpos para comprobar cuántos pacientes pueden estar en dicho estado durante un periodo de dos años (Arroyo, 2017).

#### 2.2.4. Clasificación en la EM.

Hasta la fecha, podemos decir que se ha conseguido una clasificación más actualizada de la EM, establecida por Lublin et al. (2014) y que explicaremos más adelante, pero aun así, mucha de la literatura científica relacionada con esta patología sigue utilizando la clasificación anterior, por lo que creemos conveniente destacar ambas.

Según la FELEM, (2017), esta enfermedad presenta varios cursos clínicos o formas evolutivas, representadas en la figura 2, (FELEM, 2017; Earle y Baechle, 2016):

- *EM Asintomática*: Desmielinización del Sistema Nervioso Central, sin existencia de ningún síntoma de la enfermedad.
- *EM Benigna*: Aparición de uno o dos brotes separados por un largo periodo de tiempo, el cual permite una recuperación completa del paciente. No presenta discapacidad o el grado es mínimo.
- *EM Remitente-Recurrente (RR)*: Se caracteriza por una recaída (ataque o brote de síntoma) seguida de una remisión (periodo de recuperación). La recuperación puede ser total o parcial. Tipo más frecuente de EM, afectando a más del 80% de las personas con EM.
- *EM Secundaria Progresiva (SP)*: Suele desarrollarse en personas que ya han pasado por una fase de esclerosis remitente-recurrente. Entre un 30-50% de los pacientes que sufren inicialmente la forma recurrente-remitente de la EM, desarrollan la forma secundaria progresiva. Esto se da tras un período de tiempo que depende de la edad de inicio y que suele ocurrir entre los 35 y los 45 años. En este caso se producen recaídas y recuperaciones parciales, pero la incapacidad no desaparece, sino que va empeorando progresivamente hasta que los ciclos de recaídas (ataques) son reemplazados por una progresión continua de la discapacidad.
- *EM Primaria Progresiva (PP)*: Desde su aparición la enfermedad progresa lenta y constantemente. No existen periodos de recaídas o brotes, afecta a un 10% de los pacientes.

- *EM Progresiva Recurrente o Recidivante (PR)*: Este tipo es relativamente raro, únicamente alcanza un 2% de los casos (Retuerta, 2014), en la que hay progresión desde el comienzo, pero a diferencia de los pacientes con EMPP, éstos muestran brotes agudos claros, con o sin recuperación completa. Los períodos entre brotes se caracterizan por una progresión continua.

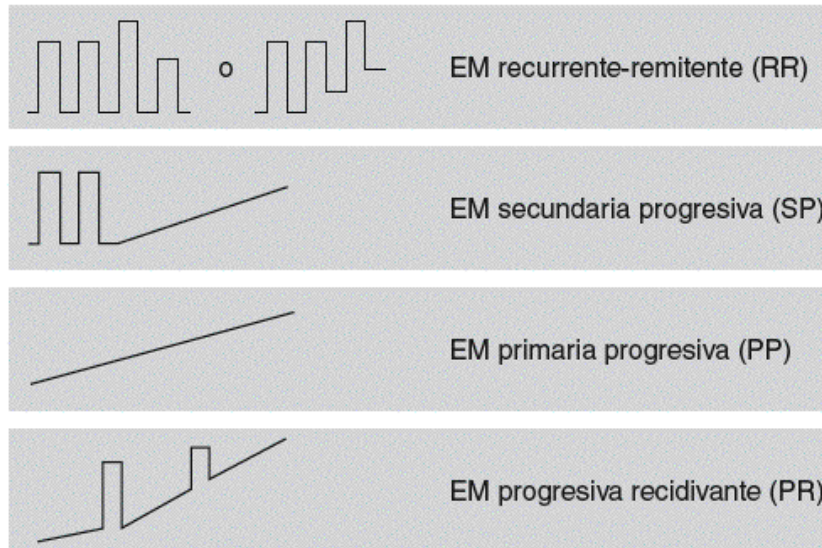


Figura 2. Representación gráfica de varios tipos de EM. Fuente: FELEM (2014).

Aun teniendo en cuenta, estos fenotipos, a lo largo de los años se han intentado mejorar, es decir, basarlos en función de la *actividad y progresión de la enfermedad* para ello Lublin et al. (2014) en su trabajo modificó las formas evolutivas de la enfermedad. En 1996 la forma de EM-RR se basaba en la existencia de secuelas tras la recuperación de sufrir un brote. Sin embargo, se ha querido llegar más lejos teniendo en cuenta la actividad cerebral (aumento de lesiones) y la progresión de la enfermedad, con lo cual, se ha intentado plantear una nueva forma de fenotipos.

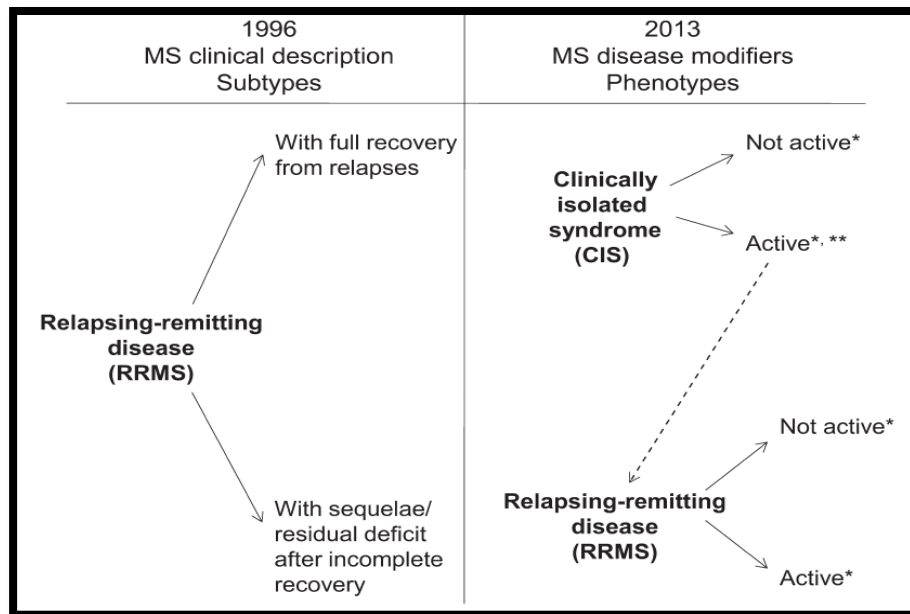


Figura 3. Descripción del fenotipo de la EM-RR de 1996 a 2013. Fuente: Lublin et al. (2014).

En primer lugar, esta clasificación ha introducido el *Síndrome clínicamente aislado* (CIS), primeros síntomas clínicos de una enfermedad que muestra características de desmielinización inflamatoria, se ha demostrado que el CIS junto con lesiones cerebrales vista en RMN suponen un elevado riesgo de cumplir con los criterios de diagnóstico de esta enfermedad (Tintoré et al., 2000).

Se recomiendan al menos una evaluación anual de la actividad de la enfermedad y de la imagen cerebral para observar el curso de EM-RR. De tal modo, que un paciente con este fenotipo que haya sufrido varios brotes o tuviese una nueva lesión tras una RMN se consideraría EM-RR “*activo*” (figura 3). En cambio, aquel que no sufriese recaídas y sus lesiones cerebrales no aumentasen se clasificaría como “*no activo*”.

En el caso de la EM progresiva (SP y PP) se debe determinar anualmente dependiendo del cambio en la funcionalidad, (a través de medidas objetivas) y del aumento de lesiones cerebrales. En este caso se podrían considerar cuatro subtipos de EM progresiva, como se observa en la figura 4 un paciente con EM-PP o EM-SP que no ha sufrido cambios ni en la funcionalidad, ni ha aumentado sus lesiones sería EM-PP o EM-SP “*no activo sin progresión*”. Sin embargo, dentro de este fenotipo puede darse la opción de EM-PP o EM-SP “*activo sin progresión*”, si se encuentran un aumento de lesiones, pero no hay pérdida de funcionalidad.

Con estos fenotipos los pacientes pueden ser clasificados de forma más precisa y específica a la hora de asignar tratamientos, terapias, entrenamientos, etc., existiendo un mayor control de la evolución de la enfermedad.

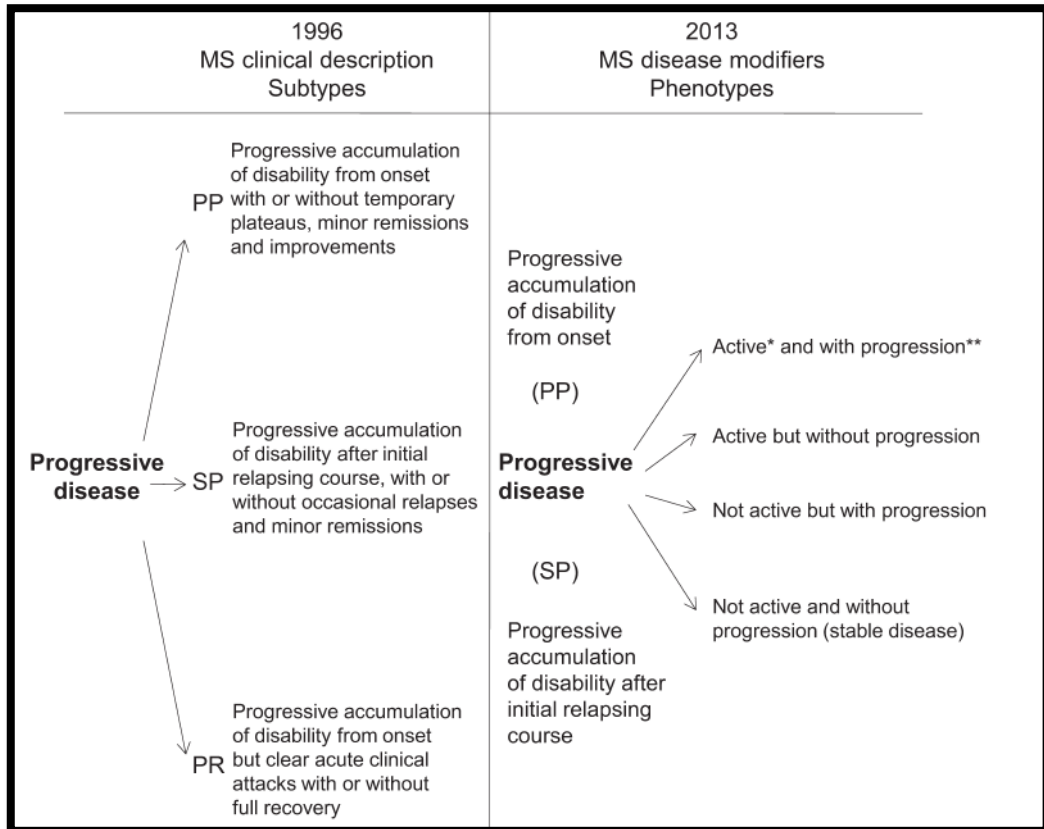


Figura 4. Descripción del fenotipo de EM progresiva de 1996 a 2013. Fuente: Lublin et al. (2014).

### 2.2.5. Escala Expandida del Estado de Discapacidad en EM.

La Escala Expandida del Estado de Discapacidad (EDSS) o también llamada como escala de Kurtzke, debido al neurólogo que la creo, es el método más utilizado para evaluar el grado de deterioro neurológico de la EM. Esta surge de la combinación de grados (0=normal /5-6=deterioro máximo) dentro de ocho Sistemas Funcionales (piramidal, cerebelosos, tallo cerebral, sensorial, intestinales y vesicales, visual, cerebral o mental y misceláneo) y una Escala general del Estado de Discapacidad (DSS) siguiendo una puntuación de 0 a 10 (normal a muerte por EM). La EDSS asigna puntuaciones de 0 a 10 con incrementos de 0.5 unidades que representan mayores niveles de discapacidad. (Kurtzke, 1983).



Los puntos comprendidos entre el 1.0 y el 4.5 se refieren a personas con EM que pueden caminar sin recurrir a ningún tipo de apoyo. Por otro lado, los pacientes con puntuaciones de 5.0 a 9.5 tienen dificultades para caminar o no pueden caminar (Figura 5). Aun así, la medición de la acumulación de discapacidad es compleja debido a los pasos desiguales de la escala, por lo que es recomendable que la lleve a cabo un neurólogo experto, ya que el tiempo entre los niveles varía considerablemente (Zurawski, et al 2019).

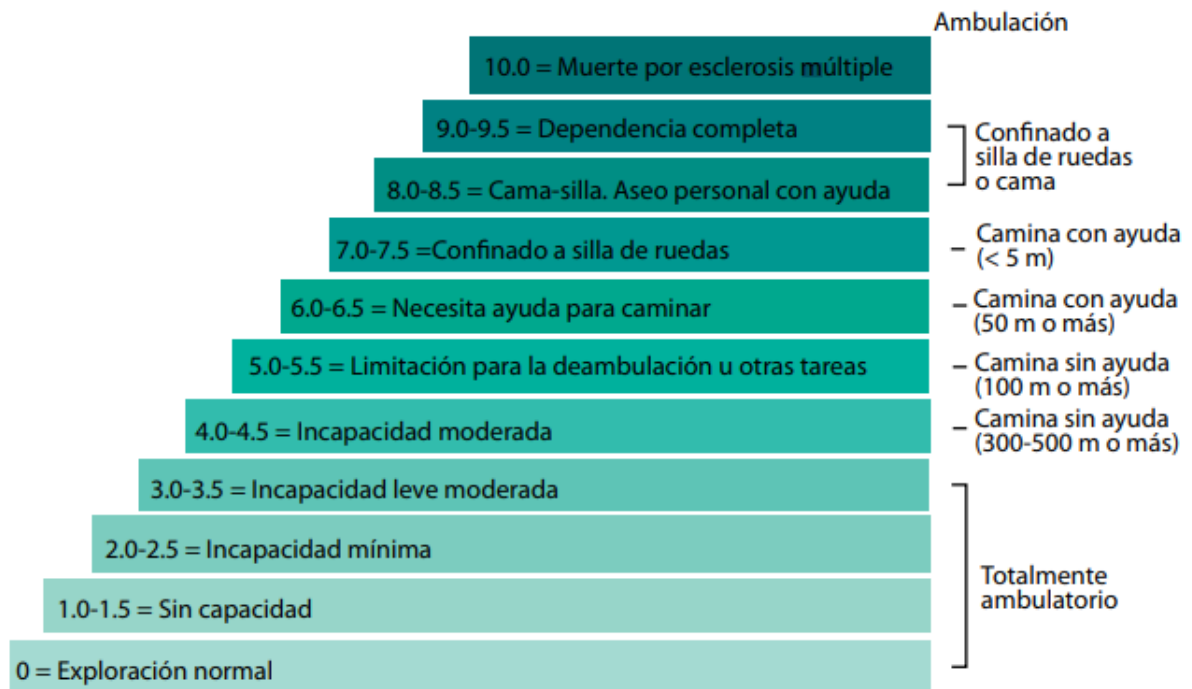


Figura 5. Escala Expandida del Estado de Discapacidad (EDSS). Fuente: Moreno et al. (2012).

### 2.2.6. Epidemiología en la EM.

La Esclerosis Múltiple a excepción de los traumatismos, es la causa más frecuente de discapacidad en adultos jóvenes y de mediana edad, siendo la enfermedad más común por una alteración de la mielina en el Sistema Nervioso Central (Hafler, 2004), afectando sobre todo a la población entre los 20 – 50 años.

Es una enfermedad que aparece más en mujeres que en hombres, teniendo unas posibilidades de 1,9 a 3,1 de desarrollar la enfermedad, aumentando un 15% si hay antecedentes familiares, suele estar asociada a ambientes sociales medios y urbanos (Hernández et al., 2011).

Según Kurtzke en 1975, la frecuencia de casos tiene relación con la latitud, definiendo tres zonas de riesgo; alto, medio y bajo. En zonas como Asia, África y Sudamérica no llegan a 5 casos por cada 100.000 habitantes, en cambio en España la tasa de incidencia es de 50 a 79 casos por cada 100.000 habitantes, suponiendo esto una tasa de mortalidad de 0,35 fallecimientos (Hernández et al., 2011).

La enfermedad, tiene un gran impacto en la calidad de vida de las personas que lo sufren, este detrimento se debe fundamentalmente a la peor valoración de aspectos como la vitalidad, el estado de salud general, la función física y las relaciones sociales. Este hecho ha sido validado por varios autores, afirmando que la EM tiene gran potencial para afectar negativamente a la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), añadiendo que estas personas tienen una satisfacción de vida menor que las personas sin enfermedad (McCabe y McKern, 2002), también refieren un menor grado de satisfacción que los sujetos con otras enfermedades crónicas (Hermann et al., 1996).

Además, una revisión de 80 estudios de CVRS realizados en Canadá, Noruega, España y Estados Unidos ha mostrado que el 70% de los pacientes se encontraban en situación de desempleo, y en el 50% de los casos debido a la propia EM (Olascoaga, 2010).

### 2.3. LA ACTIVIDAD FÍSICA EN LA EM

Históricamente, algunos autores no han mencionado la actividad física como tratamiento o ayuda para los pacientes con EM, justificando que el ejercicio generaba un empeoramiento de los síntomas como alteraciones del equilibrio, problemas visuales o aumento de la espasticidad. Otro argumento fue que, evitando el ejercicio, los pacientes con EM podrían preservar la energía para actividades de la vida diaria. Como consecuencia, las personas con EM han sido invitadas a tener un estilo de vida inactivo durante años (De Souza-Teixeira et al., 2009; Petajan et al., 1996).

A todo ello, se suma que la práctica de actividad física provoca un aumento de la temperatura corporal, dando elevaciones de la misma de 0.5 grados centígrados, lo que supone una ralentización o bloqueo de la conducción de los impulsos nerviosos (Sierra, 2010). Por el contrario, hay estudios posteriores donde se ha demostrado que la creación de hábitos saludables mediante la utilización del ejercicio físico mejora la movilidad, control postural, fuerza y nivel de fitness en esta población (Thomas et al., 2014). A continuación, se describen los beneficios que una persona con EM puede obtener al realizar actividad física.

#### 2.3.1. Aspectos a tener en cuenta en la EM para realizar Actividad Física.

En el curso de la enfermedad se ven afectados la mayor parte de los sistemas funcionales neurológicos (Páramo y Izquierdo-Ayuso, 2007), siendo las principales limitaciones en los pacientes de Esclerosis Múltiple las alteraciones motoras, implicando una menor eficiencia de la activación de la unidad motora y el incremento de la fatiga central.

La espasticidad, tiene una prevalencia en pacientes diagnosticados de EM de entre el 40 y el 84% en los distintos grados de gravedad (Aguilar et al., 2004), los cuales, según Vivancos et al., (2007), son los siguientes:

- *Fase inicial de la espasticidad* (aumento de la tensión de un músculo).
- *Fase de actitud viciosa* (desequilibrio muscular por predominio de la espasticidad en determinados grupos musculares).
- *Fase de retracción muscular* (al persistir la actitud viciosa se produce un crecimiento desigual entre grupos musculares agonistas y antagonista)

- *Fase de deformidades osteoarticulares* (se modifican las presiones).

Más concretamente si se fija la atención en el equilibrio y coordinación, se debe atender que más del 50% de las personas con EM sufren caídas durante un periodo de seis meses (Finlayson, Peterson y Cho, 2006; Nilsagård, Lundholm, Denison, y Gunnarsson, 2009), pudiendo requerir en ocasiones atención médica por lesiones originadas por ellas (Matsuda et al., 2011; Cameron, Poel, Haselkorn, Linke y Bourdette, 2011; Peterson, Cho, von Koch, y Finlayson, 2008). Además, el impacto se extiende más allá del evento, pues puede llevar a la restricción de actividades de la vida diaria (Finlayson y Peterson, 2010). La importancia de las caídas es tal, que las personas con EM que las han sufrido en los últimos seis meses tienen más lesiones en el cerebelo y en el tronco cerebral en comparación con los que no lo sufren (Prosperini et al., 2011).

Según algunos autores, la contribución del equilibrio es la responsable entre la función cerebelosa y el riesgo de caídas. Estas capacidades experimentan una gran mejora con la práctica de actividad física, según todos los estudios científicos que se han llevado a cabo para analizar esta capacidad (Cattaneo et al., 2002).

Aunque no tiene relación directa con el SNC y el sistema muscular, en el nivel emocional también se obtienen mejoras, puesto que otro síntoma habitual (del 8 al 55%) en las personas que padecen EM es la depresión (Porrás-Betancourt, Núñez-Orozco, Plascencia-Álvarez, Quiñones-Aguilar y Sauri-Suárez, 2007), mostrando mejoría tras la práctica de actividad física según todos los autores que apoyan esta práctica. Además de los beneficios ya mencionados, encuentran resultados favorables en la fatiga y calidad de vida en personas con EM que realizan actividad física regularmente comparándolo con los que no la realizan (Dalgas y Stenager, 2012).

### 2.3.2. *Factores asociados con el Ejercicio Físico y la EM.*

La desmielinización del tejido nervioso que produce el desarrollo de esta enfermedad causa una variedad de síntomas que pueden afectar a la realización de actividad física (DeBolt y McCubbin, 2004), dando lugar a un declive neurológico y funcional que va desde una progresión muy lenta hasta un deterioro rápido.

Dichos síntomas incluyen (Kister et al., 2013): fatiga y debilidad muscular, espasticidad, alteración del equilibrio, problemas de movilidad, sensibilidad, etc. Sin

embargo, no sólo produce efectos a nivel físico, sino que también afloran problemas a nivel psíquico y cognitivo (Feinstein, Magalhaes, Richard, Audet, y Moore, 2014). A continuación, desarrollaremos algunos de los factores para una mayor comprensión y su posterior estudio.

### *I. Composición corporal*

Los cambios en los sistemas de alimentación, los patrones de trabajo y recreación, junto a la falta de actividad física están causando sobrepeso, obesidad, diabetes, hipertensión, enfermedades cardiovascular y cáncer en la mayoría de la población (Martínez, 2010). No siempre son estos cambios los que provocan una inadecuada composición corporal en las personas, sino que puede cambiar por la presencia de una enfermedad.

El aumento de la obesidad global en los últimos años es uno de los retos que la sociedad actual debe afrontar, tanto ha sido su impacto que a día de hoy es uno de los factores de riesgo con mayor magnitud para los humanos (WHO, 2014).

En el caso de la Esclerosis Múltiple, en su mayoría se produce un aumento de peso corporal, muchas veces debido a la fatiga inherente propia de la enfermedad, suponiendo importantes trastornos como la falta de movilidad y funcionalidad motora en el desarrollo de su vida diaria, reduciendo la independencia de la persona, esto lleva incluso en muchas ocasiones al uso de una silla de ruedas para poder desplazarse (López, 2013).

Estos cambios en la composición corporal implican riesgos como pérdida de masa magra y densidad mineral ósea (DMO) y un aumento de masa grasa (MG). Dionyssiotis (2013) en su trabajo afirma que el aumento de grasa puede traer consigo algunos trastornos como intolerancia a los carbohidratos, resistencia a la insulina, anomalías en los lípidos y enfermedades cardiacas resultantes de la inmovilización de estas personas y la denervación del músculo esquelético. La activación alterada o incompleta de la unidad motora puede inducir cambios en las características del músculo enmascarando así la adiposidad y la espasticidad complicando así la distinción de masa muscular y densidad ósea.

Dentro de las variables que podemos medir en la composición corporal, quizás la más importante en la EM es la Densidad Mineral Ósea, debido a que la DMO total es menor que en personas sanas, aumentando el riesgo de fractura (Dobson, Ramagopalan,

y Giovannoni, 2012). Por tanto, para observar si este factor mejora sería necesario realizar un densitometría como mínimo una vez al año, tomando la dosis recomendada de suplementos de calcio y vitamina D (Marcus, Shalev, Harris, Goodin, y Josephson, 2012), combinándolo con intervenciones de ejercicio físico para mejorar o mantener la salud ósea (Dobson et al., 2012).

## *II. Debilidad muscular*

La fuerza muscular es uno de los principales factores que influyen en la disminución de la autonomía de las personas a medida que avanza la edad (Izquierdo, Santos, Martínez y Ayestarán, 2008). La reducción de esta capacidad es una deficiencia importante que limita y condiciona las actividades de la vida diaria.

El impacto de la EM afecta a las características del músculo ya que diversos estudios han demostrado una reducción del tamaño de la fibra muscular (Carroll, Gallagher, Seidle y Trappe, 2005) y una atrofia selectiva de fibras tipo II, esta observación sugiere que puede ser una consecuencia de la EM inducida por la inactividad física y el envejecimiento (Wens, et al. 2014).

Esto conlleva a una reducción en la fuerza muscular tanto en contracciones musculares dinámicas como estáticas (Lambert, Archer y Evans, 2001), estas deficiencias en los niveles de fuerza han afectado más a los miembros inferiores en comparación con los superiores (Schwid, et al. 1999). En la fuerza muscular y la velocidad de la marcha se ha establecido una relación a nivel funcional (Thoumie, Lamotte, Cantalloube, Faucher, y Amarenco, 2005), es decir, una disminución en la fuerza muscular supone una pérdida de funcionalidad y calidad de vida.

Los mecanismos subyacentes a estas pérdidas de fuerza pueden ser de origen muscular y neural. Sin embargo, estudios han observado que estos déficits de fuerza pueden tener mayor adherencia al deterioro de los mecanismos neuronales influyendo en la disminución del impulso eléctrico y el reclutamiento de la unidad motora, además de aumentar el tiempo de conducción del motor central (Rice, Vollmer y Bigland-Ritchie, 1992).

Esto puede traducirse a una menor activación de las unidades motoras en los músculos de las piernas entre un 47-93% durante contracciones voluntarias máximas,

siendo en sujetos sanos de un 94-100% (Ng, et al. 2004; Kjølhede, Vissing y Dalgas. 2012).

De modo que para evitar la disminución de la fuerza muscular las personas con EM deben realizar entrenamiento de fuerza, ya que se ha demostrado mejoras tras realizar programas de entrenamiento. Moradi et al. (2015) en su estudio observó que tras ocho semanas de entrenamiento de fuerza se producen mejoras tanto en la fuerza muscular como en la función ambulatoria (velocidad de la marcha) en personas con EM leve o moderada.

### *III. Espasticidad*

La espasticidad es un trastorno caracterizado por la rigidez muscular y los espasmos involuntarios, que afecta a más del 80% de las personas con Esclerosis Múltiple, asociado al dolor y una menor movilidad, reduciendo la calidad de vida de esta población (Norbye, Midgard y Thrane, 2019). La temperatura elevada, la humedad o las infecciones pueden agravar la espasticidad, en contraste, también se ha demostrado que el enfriamiento del todo el cuerpo aumenta la espasticidad, por lo que se deben evitar las temperaturas extremas a la hora de realizar ejercicio físico en pacientes con EM (White y Dressendorfer, 2004).

### *IV. Estabilidad y control postural*

En la EM, la debilidad y rigidez muscular, junto con la descoordinación provocada por la espasticidad, llevan a la pérdida del equilibrio teniendo que modificar la postura corporal y el patrón de marcha (Ayán, 2006).

Se diferencian tres alteraciones claves con respecto a las personas sanas; disminución de la habilidad para mantener la posición con un aumento del balanceo, movimiento lento y limitado al realizar los márgenes de estabilidad y una respuesta postural retardada cuando se mueve la superficie de apoyo (Molleda, 2011).

Debido a esto realizan una marcha inestable aumentando el número de caídas, comportando a una pérdida de confianza y aislamiento social, pero existen estudios en los cuales, como resultados de un entrenamiento de fuerza los pacientes alcanzan un mayor equilibrio, coordinación y confianza en sí mismos (Summer, McCubbin y Manns, 2000).

### V. *Depresión*

La EM es una enfermedad donde discapacidad y depresión van a menudo de la mano, ya que más del 50% de los pacientes con EM experimentan depresión, siendo el riesgo de suicidio 7.5 veces mayor que en la población general.

La depresión puede desarrollarse debido al diagnóstico inicial de la enfermedad y/o a la discapacidad permanente a la que conlleva, pero también, puede ocurrir por un efecto adverso de algunos medicamentos utilizados para tratar la EM. Aun así, debemos tener en cuenta, que existen estudios que demuestran que el valor antidepressivo del ejercicio físico de manera regular disminuye la depresión clínica a leve o moderada (White y Dressendorfer, 2004).

### VI. *Fatiga*

La fatiga, sin duda, contribuye en la comorbilidad asociada a la EM, limitando la calidad de vida e interfiriendo en la sensación de salud física y mental de los pacientes desde etapas iniciales de la enfermedad (Janardhan y Bakshi, 2002).

Estudios como el de Freal, Kraft y Coryell (1984), muestra como un grupo de pacientes con EM ordenaron diferentes síntomas de la enfermedad, por frecuencia de aparición y limitación de las actividades diarias. La fatiga encabezaba ambas listas, por delante de las alteraciones de equilibrio, motor, sensitivas, espasticidad, entre otras.

Esta situación no ha pasado desapercibida y desde la década de los 80 se viene estudiando la fatiga relacionada con la EM, siendo los últimos 10 años especialmente prolíficos, por ello, creemos que es necesario dedicar especial atención en el desarrollo de este tema, en el punto 2.4.

#### 2.3.3. *Consideraciones y tipos de ejercicio recomendado para personas con EM.*

Es necesario tener en cuenta una serie de precauciones, en el momento de realizar actividad física con personas con EM. En estos pacientes es especialmente importante mantener la temperatura corporal controlada, porque toda la sintomatología empeora con el aumento de esta, siendo estas personas propensas al calentamiento, debido a un sistema nervioso autónomo deteriorado. El calor provoca un retraso de la conducción en las vías nerviosas que han perdido la mielina. Por ello, son muy importantes los medios para bajar la temperatura corporal antes, durante y después del entrenamiento.



Para reducir estos problemas, el ejercicio se debería realizar exclusivamente en ambientes frescos, usando ropa apropiada (Serrano, 2005). Otras medidas son refrescar las superficies que están en contacto con el paciente y llevar un paño húmedo en el cuello o tomando un baño frío antes del ejercicio se ha podido mantener la temperatura corporal baja durante la sesión (White, Wilson, Davis, y Petajan, 2000; Petajan y White, 1999).

Para maximizar la capacidad de trabajo, es necesario que las sesiones de ejercicio se programen para evitar las horas más calurosas del día o aquellas en que el paciente experimenta mayor fatiga, especialmente en pacientes sensibles al calor. Las sesiones de ejercicio en la mañana, cuando hace más frío y cuando la temperatura corporal suele ser más baja, pueden ser más tolerables que en la tarde, además la fatiga tiende a empeorar a lo largo del día (White y Dressendorfer, 2004).

Por otro lado, la fatiga es un síntoma casi inherente a la enfermedad, puede ser tan incapacitante que les obligue a interrumpir toda actividad. Por ellos, debemos enseñar al paciente a economizar esfuerzos (De los Santos, 2014). De esta manera, se establecen algunas recomendaciones para realizar actividad física en distintas disciplinas.

### *I. Entrenamiento de fuerza*

El entrenamiento de fuerza parece contribuir a la mejora de la repuesta cardiovascular al ejercicio y por lo tanto, la capacidad de disminuir la fatiga. Este trabajo, también puede rebajar las demandas cardiacas en la realización de cualquier actividad cotidiana (Serrano, 2005). Además de esto, se ha demostrado mejorar su capacidad de producción de fuerza, equilibrio, y la calidad de vida (Kjølhede et al., 2012). Igualmente, se ha comprobado como el entrenamiento de fuerza y sobre todo enfocado a la potencia mejora la conducción neural (Dalgas et al., 2013), y la señal eferente de las neuronas motoras en sujetos con EM (Fimland, Helgerud, Gruber, Leivseth, y Hoff, 2010).

Por lo tanto, un buen entrenamiento de fuerza en personas con EM es el entrenamiento con resistencias progresivas, 3 días discontinuos a la semana, con una intensidad del 70-80% de 1RM, 3 series de 8-12 repeticiones, realizando siempre que sea posible ejercicios de una amplitud articular completa (Ramírez-Campillo et al., 2014).

## *II. Entrenamiento aeróbico*

Uno de los problemas de esta enfermedad es que la capacidad de prolongar un esfuerzo se ve disminuida, puesto que esta patología presenta una reducción de la sección transversal del músculo (Kent-Braun, et al. 1997).

Con el entrenamiento aeróbico, el consumo máximo de oxígeno puede aumentar, también puede intervenir en la fibra muscular aumentando las enzimas oxidativas, el número y grosor de las mitocondrias y la superficie capilar, pero a nivel central, produce otras adaptaciones cardiovasculares que ayudan a reducir las demandas por un esfuerzo determinado. Este tipo de entrenamiento es capaz de reducir la tensión arterial y la frecuencia cardiaca por un mismo esfuerzo permitiendo prolongar una actividad en el tiempo (Serrano, 2005).

Una buena forma de trabajar esta capacidad sería empleando un método continuo, con una frecuencia de 3 días a la semana, a una intensidad del 65-75% FCMax o 50-65% VO2Max. También sería posible mediante el método interválico, en este caso, a una intensidad de 75-85% FCMax en el periodo de mayor intensidad y de 60-80% VO2Max, en los de una intensidad menor (Serrano, 2005).

## *III. Entrenamiento de Flexibilidad*

La flexibilidad a menudo se ve comprometida en pacientes con EM, particularmente aquellos con espasticidad, suelen tener una amplitud de movimiento reducida, debido a la rigidez y debilidad muscular.

Por ello, el objetivo principal de un programa de flexibilidad es aumentar la movilidad de la articulación muscular, contrarrestar los efectos de la espasticidad y mejorar la postura corporal y equilibrio, aunque el protocolo de flexibilidad más efectivo para todos estos aspectos no es del todo claro.

Algunos autores sugieren que los ejercicios de estiramiento deben realizarse al menos una vez al día incluyendo todos los grupos musculares principales (tren inferior y superior), además sería recomendable realizar los ejercicios de flexibilidad en sedestación o decúbito, para aumentar el tiempo de espera en los estiramientos y reducir el riesgo de caídas. (Burks y Johnson, 2000; White y Dressendorfer, 2004).

El estiramiento no debe ser doloroso, ya que los músculos espásticos necesitan un estiramiento antes y después de cada sesión de ejercicio, de manera suave y sin rebotes, hasta llegar al rango de confort, sobre un área paralizada se recomienda realizar un estiramiento de pasivo sobre la articulación.

Por otro lado, las técnicas complementarias como la relajación muscular progresiva, la respiración profunda, el yoga y la meditación también pueden ser útiles para la mejora de esta capacidad (Feland, Myrer, Schulthies, Fellingham y Measom, 2001).

#### *IV. Ejercicio en el agua*

El ejercicio en agua, la temperatura debe estar entre 27 y 29 °C. El ambiente acuático tiene propiedades únicas que se pueden utilizar para obtener múltiples beneficios. Por un lado, la flotabilidad reduce el peso corporal, que puede ayudar a las personas a mover sus extremidades con un rango completo de movimiento y reducir la presión sobre las articulaciones siendo, además, un medio con un mínimo riesgo de lesiones (White y Dressendorfer, 2004).

Respecto a la resistencia ofrecida, el agua es más densa que el aire y proporciona una mayor resistencia al movimiento, esta propiedad es importante para el entrenamiento de fuerza. De este modo, el ejercicio puede adaptarse a las necesidades de la mayoría de las personas con EM (Barbar, Bahadoran, y Ghasemzadeh, 2014). Además, el agua a la altura del pecho proporciona mayor apoyo, lo que permite a muchas personas con EM mantenerse de pie y mantener el equilibrio para los ejercicios con menos esfuerzo que en tierra, teniendo en cuenta que, el uso de dispositivos en las extremidades para aumentar la resistencia del agua al movimiento puede ayudar a fortalecer los músculos (Stopka, 2001).

## 2.4. LA FATIGA EN EM

La fatiga se define como “la sensación subjetiva de falta de energía física y/o mental, percibida por el paciente o cuidador, que interfiere con las actividades diarias” (MS-Council, 1998). Esta difiere desproporcionadamente entre la intensidad y calidad que experimentan los individuos sanos tras la realización de un esfuerzo (Canadian MS ResearchGroup, 1987).

Una consideración adicional sería que no toda sensación de fatiga en EM debe englobarse en el mismo concepto. La fatiga mantenida durante más de seis meses y el 50% de los días, es denominada fatiga primaria (inherente de la enfermedad) y debe diferenciarse de la fatiga de instauración aguda, normalmente relacionada con otros aspectos como, infecciones, trastornos del sueño o fármacos, denominándola fatiga secundaria (Páramo y Izquierdo-Ayuso, 2007).

Por otro lado, con frecuencia se mezcla el concepto de fatiga con el de fatigabilidad; siendo el primero un síntoma presente en reposo y que responde a un mecanismo no bien dilucidado, y el segundo hace referencia a la sensación de agotamiento que va apareciendo durante el ejercicio, tanto mentalmente como físicamente y desaparece o mejora con el reposo (Téllez, 2006). La mayoría de los pacientes con EM refieren ambos síntomas, dificultando la investigación, pues no siempre podemos separarlos.

### 2.4.1. *El Sistema Muscular y su papel en la fatiga.*

El Sistema Muscular (SM) está regulado por el Sistema Nervioso Central (SNC) y el Autónomo (SNA), e interactúa con importantes sistemas y órganos como, la estructura esquelética, el Sistema Cardio-Respiratorio, el hígado, riñón, etc. Sin embargo, el principal protagonista que genera el movimiento humano dentro del SM es el músculo esquelético (ISAF, 2017). El músculo esquelético se divide en fibras musculares, siendo controlado cada músculo por cientos de neuronas motoras. El conjunto formado por una motoneurona y las fibras músculo-esqueléticas que inerva al propio músculo se le denomina unidad motora, provocando una contracción simultánea (Hall, 2010).

La contracción voluntaria de un músculo para producir fuerza o movimiento implica una serie de eventos que comienzan en el cerebro y terminan en el músculo (Taylor, Dodd, Prasad y Denisenko, 2006). La célula muscular se contrae al máximo cuando se estimula de forma adecuada, aplicándose el principio del “todo o nada”, de esta

forma, toda la musculatura reacciona a los estímulos con respuestas graduadas o con diferentes grados de acortamientos. Este aumento de la intensidad de una contracción muscular se lleva a cabo a través de la sumación de fuerzas, la cual se produce de dos maneras; aumentando el número de unidades motoras que se contraen de forma simultánea (sumación de fibras múltiples), o aumentando la frecuencia de la contracción (sumación de frecuencia) que puede producir tetanización.

En la sumación de fibras múltiples el SNC envía una señal débil para contraer un músculo, debido a que las unidades motoras más pequeñas del músculo se pueden estimular con mayor facilidad, que las unidades motoras de mayor tamaño. A medida que aumenta la intensidad de la señal, se empiezan a excitar unidades motoras cada vez mayores, de modo que las unidades motoras de mayor tamaño con frecuencia tienen una fuerza contráctil hasta cincuenta veces mayor que las unidades más pequeñas.

En la sumación de frecuencia y tetanización los espasmos individuales se producen de manera secuencial a una frecuencia de estimulación baja. A medida que aumenta la frecuencia, se llega a un punto en el que cada nueva contracción se produce antes de que haya finalizado la anterior. En consecuencia, la segunda contracción se suma parcialmente a la primera, de modo que la fuerza total de la contracción aumenta progresivamente al aumentar la frecuencia. Cuando la frecuencia alcanza un nivel crítico, las contracciones sucesivas finalmente se hacen tan rápidas que se fusionan entre sí, y la contracción del músculo entero parece ser completamente suave y continua, denominándose tetanización (Baechle y Earle, 2007).

Al producirse la contracción muscular, según Marieb (2008), las uniones de moléculas de adenosín trifosfato (ATP) se hidrolizan para liberar la cantidad de energía necesaria. Para mantener la contracción el ATP se debe regenerar, dado que es la única fuente de energía que se puede utilizar directamente para la actividad muscular. Este proceso de regeneración de ATP se puede llevar a cabo mediante la fosforilación directa de adenosín difosfato (ADP) mediante fosfato de creatina (CP), a través de la respiración aeróbica y por medio de la glucólisis anaeróbica.

En necesario explicar los dos tipos de contracciones voluntarias que el músculo puede realizar, ya que serán esenciales en el desarrollo de la tesis, como son las contracciones isotónicas e isométricas.

Las contracciones isotónicas se producen, cuando existen cambios (acortamiento-alargamiento) en la longitud del músculo, es decir, cuando se genera fuerza cambiando la longitud del músculo. Este tipo de contracciones pueden ser concéntricas o excéntricas (Nazmi, et al., 2016). Una contracción concéntrica sucede cuando el músculo se acorta, es decir, los músculos flexores se contraen, desarrollando la suficiente tensión como para vencer una resistencia (Behrens, et al., 2016). El músculo comienza a acortarse cuando se activa y se requiere para levantar una carga que es menor que la tensión máxima que puede generar. En cambio, las contracciones excéntricas se producen cuando el músculo desarrolla tensión alargándose, extendiendo su longitud. En este tipo de contracciones las tensiones absolutas alcanzadas son muy altas en relación con la capacidad máxima de generación de tensión del músculo, siendo esta tensión independiente de la velocidad de alargamiento.

Las contracciones isométricas se producen cuando un músculo desarrolla tensión, pero no conlleva movimiento (acortamiento-alargamiento) de las articulaciones, se realizan en posiciones estáticas donde el ángulo de la articulación y la longitud del músculo no cambian durante la contracción. La fuerza generada durante una contracción isométrica depende totalmente de la longitud del músculo mientras se contrae (Nazmi, et al., 2016). Esta depende del nivel de activación voluntaria del SNC, según Bosco (2000), podemos diferenciar tres modalidades de desarrollo de la fuerza para obtener la fuerza máxima:

- *Activación lenta:* la tensión se desarrolla lentamente, así que el incremento de la fuerza se produce principalmente por un incremento siempre creciente de las unidades motoras y, consecuentemente, de un aumento de la frecuencia de estímulo.
- *Activación normal:* la tensión se desarrolla a través de un aumento progresivo del reclutamiento de las unidades motoras y de frecuencia de estímulos.
- *Activación rápida:* La tensión se desarrolla rápidamente porque todas las unidades motoras se reclutan simultáneamente y la frecuencia de los estímulos aumenta desde el inicio de la contracción.

En cuanto, al papel que tiene la aparición de la fatiga en el músculo esquelético, ha sido durante mucho tiempo de interés para los fisiólogos, especialmente porque la fatiga es un factor limitante en el rendimiento deportivo o en la realización de cualquier tarea

(Tucker y Noakes, 2009). Además, como hemos mencionado anteriormente, este interés está creciendo debido a la alta prevalencia que la fatiga está teniendo en los trastornos neurológicos y en la rehabilitación neural (Kuppuswamy, Clark, Turner, Rothwell y Ward, 2015; Madrid, Valls-Solé, Oliviero, Cudeiro, y Arias, 2016).

En las ciencias básicas, especialmente en la fisiología, la fatiga ha sido definida como un fenómeno relacionado con el tiempo de disminución de la capacidad máxima de generación de fuerza (Gandevia et al., 1995; Vøllestad, 1997). Por lo general, esto se expresa por un deterioro en la contracción máxima voluntaria (CMV), de acuerdo con la relación de fatigabilidad de la fuerza (Mannion y Dolan, 1996; Bazzucchi et al., 2005), cuanto más fuerza ejerce un músculo, más rápidamente se fatiga y llega al punto de fallo (incapacidad para mantener la fuerza requerida). En la mayoría de los casos, la fatiga involucra ya sea en mayor o menor medida, a todas aquellas estructuras, (nerviosas, contráctiles, energéticas, etc.), que participan en la contracción muscular (Green, 1987).

En individuos sanos el desarrollo de la fatiga está ligado al ejercicio físico, siendo la causa principal que limita la duración de este. Los mecanismos que la desarrollan son una serie de procesos físicos y biológicos de causas diversas, que condicionan la actividad muscular contráctil, conjuntamente con los aspectos metabólicos, esto condiciona la aparición de fatiga (Fernández-García y Terrados, 2004). Esto no quita que, los estudios que demuestran que existe una fatiga central a parte de la periférica, hayan ido tomando cada vez más importancia en la literatura, siendo actualmente, una de las cuestiones más estudiadas y que más controversia científica desata (Gandevia, 2001; Nielsen y Nybo, 2003).

Debemos tener en cuenta que, al igual que en la EM, la fatiga puede aparecer también como síntoma de diferentes enfermedades, siendo su efecto igualmente limitador para la actividad física (Taylor, Todd, y Gandevia, 2006). Por tanto, conocer a qué nivel o cómo se comportan los mecanismos que producen la fatiga durante el transcurso de una actividad física, es un problema de difícil solución. No obstante, basándonos en la literatura, todo parece indicar que la fatiga no siempre tiene un solo origen, sino que ésta puede venir asociada a fallos en diferentes estadios del mecanismo de contracción muscular (Zwarts, Bleijenberg y Van Engelen, 2007).

2.4.2. Tipos de fatiga.

El término fatiga también lo usamos para describir tanto el estado de un grupo concreto y localizado de músculos, como para referirnos a una situación donde el cansancio es generalizado y afecta a la totalidad del organismo. La fatiga a menudo no está localizada en un grupo muscular o en un proceso fisiológico individual dentro del músculo, más bien, a menudo implica varios procesos que actúan en paralelo incluyendo el músculo y las estructuras que continúan por todo el eje neural (Gandevia 2001).

La fatiga se puede clasificar en función del **tiempo** de aparición; Fatiga aguda, subaguda o crónica. Y en función del **lugar** de aparición; fatiga periférica o central, centrándonos en esta última para el desarrollo de la Tesis Doctoral.

Por lo tanto, debido a su carácter multifactorial, los mecanismos de su formación siguen permaneciendo imprecisos. Se considera la existencia de factores que afectan a nivel muscular, generando una fatiga neuromuscular o periférica, con otros factores afectados por una respuesta neuro-endocrina, llamada fatiga metabólica y/o factores que afectan al SNC, generando la fatiga central (Figura 6).



Figura 6. Factores relacionados a la fatiga. Fuente: Gómez-Campos et al. (2010); Adaptado de Tirapegui (1999).



### *I. Fatiga Periférica o Neuromuscular*

La fatiga periférica o neuromuscular se localiza en el ámbito muscular y nervios periféricos. Esta se caracteriza por la pérdida de fuerza causada por procesos que ocurren en el músculo o en la unión neuromuscular (Taylor, Todd, et al., 2006). La disminución de la fuerza durante las contracciones se atribuye principalmente al cambio de los niveles de iones intracelulares que ejercen un efecto negativo sobre la fuerza contráctil (Vandenboom, 2004). Durante la fatiga periférica, la acumulación de lactato y potasio extracelular, junto con una disminución del pH, afecta la excitabilidad de la membrana (Allen, 2004).

Por tanto, la fatiga neuromuscular es un fenómeno que depende en individuos sanos según el tipo de contracción que se vea sometida la fibra (continua o discontinua). Sin embargo, el fenómeno de la fatiga neuromuscular también se ve reflejado de manera muy explícita en personas que sufren patologías, en las cuales se producen errores en el proceso de excitación-contracción a distintos niveles del entorno, por lo que se desencadena una fatiga periférica aumentada, como ocurre en la población que sufre EM. La falta de conducción axonal por problemas de mielinización producirá en estas personas una incoherencia en la llegada de potenciales de acción sincronizados, impidiendo que generen una correcta contracción de todas las fibras de un grupo muscular o músculo (Thomas y Zijdewind, 2006).

### *II. Fatiga Metabólica*

Cuando uno de los factores de los que depende la fatiga es por el aporte energético, nos referimos a la fatiga metabólica. Esta es la que se enmarca en la función de regulación que hace el sistema neuro-endocrino.

El Sistema Endocrino participa junto al Sistema Nervioso (SN), en la regulación de las funciones metabólicas de homeostasis tanto en reposo como en ejercicio. Se encarga además de realizar un ajuste lento de dichas funciones en comparación con el SN. Este sistema está formado por células con capacidad de sintetizar y segregar hormonas a modo de mediadores químicos. El control de los niveles de hormonas que regulan en cada momento el metabolismo metabólico está mediado por la acción del eje hipotálamo-hipofisario, lo que afecta directamente a la glándula tiroides y a través del SNA a glándulas tan importantes como las suprarrenales, gónadas, etc.

Una de sus funciones es controlar los niveles hormonales, que inciden directamente en aspectos de vital importancia para el correcto desarrollo del ejercicio físico como son; la regulación del metabolismo del calcio y el metabolismo energético (hormonas tiroideas y paratiroideas, insulina, glucagón y/o somatostatina entre otras), la regulación de la contractibilidad muscular (noradrenalina, adrenalina, etc.) y entre otros, la sistematización tanto del anabolismo muscular como de los niveles de inflamación, regulación de dolor, etc., en los cuales las hormonas de tipo sexual también están implicadas (testosterona y esteroides femeninos).

Por tanto, los fenómenos de conducción nerviosa y de contracción muscular están afectados o regulados por el papel de todo el conjunto hormonal, lo que provoca que, si se produce un déficit de función de alguna hormona, éste pueda conllevar al desencadenamiento de fatiga, la cual afectaría a todos los músculos del cuerpo, aunque se produjese a nivel local (en cada músculo).

De manera práctica, la importancia del papel hormonal en el desarrollo de la fatiga, puede ejemplificarse en el déficit hipotético a la hora de mantener el ejercicio, provocado por la falta de combustibles energéticos en el torrente sanguíneo (por medio del equilibrio de la insulina y el glucagón) y/o por ejemplo, la ineficiente sinapsis en la placa motora, que afecta a la contracción de cada fibra a nivel del sarcómero, devenida igualmente por factores hormonales, como es en este caso, la mala regulación del calcio en sangre (hormona paratiroidea).

Durante el ejercicio mantenido en tiempo o en intensidad, el organismo desencadena de forma natural una cascada de respuestas neuro-hormonales que inicialmente facilitan el mantenimiento del ejercicio, pero pasados ciertos umbrales fisiológicos (umbral anaeróbico), desencadenan, entre otros, un bloqueo de la eficiencia del trabajo muscular, de la conducción nerviosa, etc. En definitiva, la fatiga metabólica, puede ser considerada el nexo de unión entre la fatiga neuromuscular y la fatiga central, produciéndose principalmente por la respuesta neuro-endocrina del cuerpo al ejercicio (Crespo-Ruíz, 2012).

### *III. Fatiga Central*

Hablamos de fatiga central o fallo en la activación central, cuando la causa del deterioro está por encima de la placa motora, afectando a una o varias de las estructuras

nerviosas involucradas en la producción, mantenimiento o control de la contracción muscular (Gandevia, Allen, Butler y Taylor 1996). Se refiere, a la disminución de la activación voluntaria del músculo por parte del sistema nervioso, o a las alteraciones que se producen en el funcionamiento del cerebro debido a un fallo voluntario o no, en la conducción del impulso (Stackhouse, Dean, Lee y Binder-Macload, 2000).

Esto, puede ocurrir en uno o más niveles de las estructuras nerviosas que intervienen en la actividad física, provocando una alteración en la transmisión desde el SNC o en el reclutamiento de los axones motores (Dos Santos, Dezan y Sarraf, 2008). El modelo de fatiga central sugiere que la disminución de la tensión muscular o la producción de fuerza es el resultado de una disminución de la fuerza motriz, midiéndose a través de la electromiografía, donde numerosos estudios (Gandevia et al., 1996; Lepers, Maffiuletti, Rochette, Brugniaux y Millet, 2002; Thomas y Stephane, 2008) demostraron que la disminución de la fuerza muscular puede ser debida a una disminución de la fuerza neural, reduciéndose el reclutamiento de las fibras del músculo esquelético.

Uno de los principales mecanismos que se asocian a la fatiga central se relaciona con alteraciones en la síntesis y actividad de algunos neurotransmisores, siendo los aminoácidos precursores de algunos de estos (Silva, Oliveira y Gevaerd, 2006). Un músculo que no recibe información óptima del SNC no podrá desarrollar su capacidad máxima de fuerza. En el caso de la activación central submáxima, se dice que el fallo de activación central (FAC) está presente, llamando fatiga central al aumento de FAC durante el ejercicio (Zwarts et al., 2007).

Algunas investigaciones han demostrado que los factores supraespinales influyen sobre la excitabilidad de la corteza en los seres humanos fatigados, contribuyendo a una alteración de la activación muscular por la corteza motora. Además, la disminución de la capacidad de activación voluntaria del músculo puede atribuirse a los procesos que ocurren en el sistema nervioso central (Taylor, Allen, Butler y Gandevia, 2000).

Así bien, el fallo en la activación nerviosa del músculo puede ser debido al alto grado de motivación que implica la persona para realizar una contracción muscular máxima, debido a la existencia de alteraciones en la excitación neuronal que provoquen una disminución de las frecuencias de activación neuronal y por tanto muscular, así como alteraciones metabólicas o de los neurotransmisores (Terrados y Fernández 1997).

Para retrasar la aparición de la fatiga el sistema nervioso central sería necesario una serie de mecanismos como, la alteración en la activación de unidades motrices, logrando que algunas unidades motrices descansen en determinado momento además de, una perfecta sincronización de las distintas unidades motoras.

### 2.4.3. *¿Cómo medir la fatiga?*

A lo largo de todos estos años se han diseñado diferentes instrumentos de medida que permiten una cuantificación de la fatiga con un enfoque neurofisiológico y/o psicométrico. Centrándonos en el último enfoque resulta una medición subjetiva, por lo que no es sencillo llegar a resultados claros. A efectos prácticos, no se utiliza la sensación subjetiva del paciente, sino una puntuación, de ahí la importancia de estar seguros que la herramienta que usamos mida realmente lo que pretendemos.

Otro problema asociado con el estudio de la fatiga se debe a que se utilizan diferentes escalas para cuantificarla sin que haya un consenso sobre una ideal. Algunas de las escalas más utilizadas son: escala de gravedad de la fatiga o Fatigue Severity Scale (FSS) (Krupp, Álvarez, LaRocca y Scheinberg, 1988), escala del impacto de la fatiga (Fisk , Pontefract, Ritvo, Archibald, y Murray, 1994), escala modificada del impacto de la fatiga o Modified Fatigue ImpactScale (MFIS) (MS-Council, 1998), escala descriptiva de fatiga (Iriarte, Katsamakís, y De Castro, 1999), escala analógica visual, entre otras.

En este trabajo utilizaremos la escala analógica visual, que permite graduar fácilmente cualquier síntoma, normalmente se utiliza para medir la intensidad del dolor. Aunque no es específica para la fatiga, suele utilizarse para recoger información sobre una aproximación cuantitativa a la sensación subjetiva del paciente con la máxima reproducibilidad entre los observadores, aunque no permite un análisis cualitativo. Consiste en una línea horizontal de 10 centímetros, en cuyos extremos se encuentran las expresiones extremas de un síntoma. En el izquierdo se ubica la ausencia o menor intensidad y en el derecho la mayor intensidad. Se pide al paciente que marque en la línea el punto que indique la intensidad y se mide con una regla milimetrada. La intensidad se expresa en centímetros o milímetros. La valoración será; Dolor leve si el paciente puntúa el dolor como menor de 3 cm; Dolor moderado si la valoración se sitúa entre 4 y 7 cm; Dolor severo si la valoración es igual o superior a 8 cm (Téllez, 2006).

También usamos la escala de gravedad de fatiga. La FSS, desde su primera publicación en 1989, es la escala más utilizada en esclerosis múltiple, siendo la principal razón por la que se escogió como instrumento de medición en nuestro estudio de la fatiga. Se trata de una escala sencilla, conta solo de 9 ítems, cada uno con 7 posibles valores. Algunos autores la han incluido dentro del grupo de escalas unidimensionales (Comi, Leocani, Rossi, y Colombo, 2001), otros defienden su carácter multidimensional con capacidad de analizar aspectos físicos, psicosociales y genéricos (Bergamaschi, Romani, Versino, Poli, y Cosi, et al., 1997).

La FSS, nos ayuda a valorar de manera sencilla la severidad de la fatiga habitual percibida por los sujetos, pero no debemos descartar la opción de valorar la fatiga o como se indica de manera más correcta al inicio del apartado, la fatigabilidad que ocasiona la actividad. Por lo tanto, para medir este factor se está comenzado a estudiar diferentes biomarcadores como, el plasma sanguíneo, la orina o la saliva que se relacionan por el momento con marcadores biológicos asociados a la fatiga periférica (neuromuscular o metabólica) (Arango, 2012), pero estos son costosos y la mayoría de las veces quedan fuera del alcance de un uso diario en la actividad física. Por ello, hemos utilizado para medir la fatigabilidad de la actividad física realizada la escala de esfuerzo percibido de Borg (Borg, 1970), siendo esta la más usada dentro del ámbito deportivo y la actividad física.

Originalmente la escala de Borg constaba de 21 grados, pero en 1988 se modificó la anterior, dando como resultado una escala del 6 al 20 que contenía incrementos de una unidad e indicadores verbales en todos los grados impares. Con el fin de desarrollar una escala adecuada para la población. Es importante señalar que al aplicar la escala se debe explicar al sujeto el propósito de esta. La indicación, utilizada frecuentemente, es la siguiente: “Durante la prueba, vamos a pedirle que nos indique su percepción del esfuerzo que está realizando. Este dato es importante porque su propia percepción del esfuerzo es un complemento necesario para las mediciones fisiológicas que vamos a tomar”. Es de especial importancia que la persona que está siendo evaluada entienda lo que se espera de ella y gradúe su propia percepción como un fenómeno subjetivo. Antes de comenzar la prueba física se debe explicar al sujeto que para estandarizar el procedimiento de aplicación es necesario utilizar una escala y a continuación mostrársela. Los indicadores verbales deben discutirse con el participante para garantizar que la escala se ha entendido adecuadamente (Fajardo y Rull, 2009).

Por otro lado, muchos investigadores han valorado desde diversos ángulos el estudio del SNC, mediante el uso de técnicas de neuroimagen y neurofisiología, ya que la EM es una enfermedad, donde la totalidad de la lesión se localiza en el SNC.

Shei y Mickleborough (2013) evaluaron la fatiga central a través del uso de la electromiografía integrada (EMG), de la cual numerosos estudios han demostrado que la disminución de la fuerza muscular puede resultar de una disminución de la fuerza neural y de una disminución en el reclutamiento de las fibras del músculo esquelético.

También se puede llegar a medir la fatiga central a través del estudio de la contracción máxima voluntaria con estimulación eléctrica (Fernández-García y Terrados, 2004). Esto consistiría en realizar una contracción máxima voluntaria, al mismo tiempo que se mide la producción de fuerza, para valorar cuando aparece la fatiga. En el momento en que aparece la fatiga, disminuye la producción de fuerza y se estimula eléctricamente el músculo. Si aumenta la fuerza, estamos ante un caso de fatiga central, ya que, siendo el músculo capaz de generar más fuerza, el sistema nervioso es incapaz de activar dicho músculo.

Por último, utilizar la estimulación transcraneal para conocer que la corteza motora es un sitio en el que se desarrolla una producción subóptima durante la fatiga (Gandevia, 1998), fue uno de los hallazgos importantes que utilizaremos dentro de la Tesis Doctoral.

#### *2.4.4. Estimulación Magnética Transcraneal (TMS) y fatiga*

En este sentido, la Estimulación Magnética Transcraneal/Transcranial Magnetic Stimulation (TMS), es una técnica no invasiva de estimulación y registro del SNC, que ha permitido avanzar en el estudio de la fatiga central (Di Lazzaro et al., 2003a; Racinais, Girard, Micallef, y Perrey, 2007). El estimulador magnético fue originalmente desarrollado por Barker, Jalinous, y Freeston (1985), en la universidad de Sheffield como estimulador de nervio periférico, teniendo como ventaja que los estímulos magnéticos con las frecuencias utilizadas pasan a través de las estructuras corporales sin sufrir atenuaciones significativas. La TMS se constituye principalmente como un potencial terapéutico para diferentes trastornos neuropsiquiátricos y motores, que permite la estimulación del tejido neural, incluyendo la corteza cerebral, las raíces espinales, los nervios craneales y periféricos.

Este dispositivo funciona por medio de una bobina colocada sobre el cuero cabelludo, se administra un pulso magnético que atraviesa el cráneo y se convierte en impulso eléctrico. Este impulso estimula las neuronas corticales adyacentes de forma dirigida y focalizada, generando la despolarización normal. El campo magnético hace de puente entre la corriente primaria (bobina) y la secundaria (corteza cerebral). Durante la estimulación, el experimentador puede controlar la intensidad de los estímulos, variando la intensidad de la corriente que fluye por la bobina y de esta manera modificar la intensidad del campo magnético generado y en consecuencia, el campo eléctrico sobre el tejido estimulado (Mordillo-Mateos, 2012), permitiendo interferir de forma controlada la actividad normal del cerebro humano y generando mapas funcionales corticales de tipo motor y visual (Carey , Fregni y Pascual-Leone, 2006).

La TMS puede ser aplicada como pulso simple, apareado o repetitivo. La TMS de pulso simple es la que implementamos en la presente Tesis Doctoral, produce un pulso de frecuencia inferior a 1 Hz, que despolariza las neuronas de la corteza cerebral y genera un potencial evocado motor (MEP) en un músculo contralateral. En la TMS con pulsos apareados, dos estímulos de igual o diferente intensidad se aplican sobre una misma área de la corteza o sobre diferentes áreas, permitiendo estudiar la conectividad entre ellas. Mientras que la TMS repetitiva (TMSr) genera pulsos de baja (1 Hz) o alta frecuencia (hasta 50 Hz), durante tiempos muy cortos (milisegundos), ejerciendo efectos moduladores sobre la excitabilidad cortical, lo que permite su uso terapéutico (Maeda et al., 2000).

Así bien, la aplicación de un pulso simple de estimulación magnética transcraneal es capaz de despolarizar el nervio periférico y producir un potencial de acción muscular compuesto (CMAP) o de despolarizar las motoneuronas corticales y producir un potencial evocado motor (MEP), medible en el músculo contralateral. Este protocolo es comúnmente utilizado como técnica de valoración, ya que permite obtener información de características anatómo-funcionales además de, una evaluación de integridad de la vía corticoespinal, valorando la latencia y amplitud de la respuesta motora evocada en el músculo diana.

El estímulo simple, también ofrece la posibilidad de valorar los umbrales de excitabilidad de la corteza motora a través del cálculo de la intensidad del estímulo magnético mínimo necesario, para evocar una respuesta muscular de una amplitud

determinada. Usualmente, se utiliza la valoración del umbral motor en dos estados diferentes: en reposo y en activación (durante la contracción voluntaria del músculo diana) (Mordillo-Mateos, 2012). Por consenso, se define el umbral motor en reposo (Resting Motor Threshold-RMT) como la intensidad de estimulación que consigue evocar un MEP con una amplitud de  $\sim 50\mu\text{V}$  en el 50% de los intentos (normalmente en 5 de 10 intentos). Para el umbral motor en activación (Active Motor Threshold-AMT) la intensidad de TMS debe conseguir evocar un MEP con una amplitud de  $\sim 200\mu\text{V}$  en el 50% de los intentos (Rossini et al., 1994). El umbral en reposo siempre va a ser mayor que el umbral de activación, ya que la contracción voluntaria baja el umbral respecto al reposo, bien por facilitación de la descarga de las motoneuronas espinales o bien por un mecanismo de facilitación al mismo nivel cortical (Di Lazzaro et al., 1998).

De esta manera encontramos diferentes estudios, que nos sirven de punto de partida para esta Tesis Doctoral como, Duchateau, Balestra, Carpentier y Hainaut (2002), Gandevia, (2001) y Klass, Levenez, Enoka y Duchateau (2008), estudian la base neural de la fatiga en el caso de las contracciones isométricas, ya sean máximas o submáximas existiendo una fuerte evidencia sobre las tareas de fatiga isométrica, capaces de inducir a una reducción en la excitabilidad de los circuitos tanto en la médula espinal (Butler, Taylor, y Gandevia, 2003), como en la corteza motora (Di Lazzaro et al., 2003b). Sin embargo, se sabe que las adaptaciones corticales y espinales de la fatiga dependen de las tareas (Barry y Enoka, 2007; Enoka y Duchateau, 2008). Si bien, estudios previos sugieren que el origen de la fatiga inducida por la contracción isométrica sostenida tiene, al menos, un componente que toma origen a nivel espinal, mientras que tareas breves y repetitivas rápidas inducen una forma de fatiga que no es espinal (Arias et al., 2012; Arias et al., 2015).

Sharples, Gould, Vandenberk y Kalmar (2016), usando la TMSr estudiaron el efecto que la excitabilidad cortical provoca en el desarrollo de la fatiga central durante y después de tareas que generen agotamiento en el sujeto. La tarea consistía en evaluar los efectos que la activación muscular provocaba a nivel central en un grupo control (no fatigado) y en un grupo experimental en el que se tenía la intención de provocar fatiga central a través de un protocolo máximo de prensión manual, mostrando como se modificaba el MEP en ambos grupos.



Liepert, Mingers, Heesen, Bäumer, y Weiller (2005), a través de la TMS, exploró la excitabilidad motora en tres grupos de sujetos (pacientes con EM y fatiga, pacientes con EM y sin fatiga y sujetos controles sanos), todos realizaron un ejercicio de agarre manual fatigante, donde los pacientes con EM y fatiga tenían un deterioro de los circuitos inhibitorios en su corteza motora primaria con respecto a los dos grupos restantes. Aunque también se indicó que la gravedad de la fatiga se asocia con una reducción inducida sobre el ejercicio de la excitabilidad de la membrana.

En definitiva, las nuevas técnicas junto a las clásicas de electromiografía de superficie permiten, sobre todo a nivel de la corteza cerebral y en la médula espinal, evaluar la participación del SNC en el desarrollo de la fatiga para ayudar a generar conocimiento en torno a cómo la enfermedad puede afectar a la calidad de movimiento.

### *2.4.5. ¿Cómo influye la fatiga en la calidad de vida en las personas con EM?*

El 75-95% de los pacientes con EM refiere fatiga extenuante y desproporcionada en algún momento de la enfermedad y para un 15-40% la fatiga llega a suponer el síntoma más limitante (Freal et al, 1984; Krupp et al., 1988; Bakshi et al., 2000). Según el MS-Council (1998), para esta población la fatiga “es una falta subjetiva de energía física y/o mental que se percibe por el paciente como una interferencia con las actividades habituales” y que está presente un 60% del tiempo. Muchos pacientes con EM describen la fatiga específicamente muscular, como una limitación para realizar la marcha, una de las causas de esto, es provocada por la desmielinización, que se traduce en la disminución de la velocidad de conducción y la dispersión de la señal entre el Sistema Nervioso y el Muscular (Portero y Gomez-Merino, 2013).

Además, la fatiga tiene repercusiones en la capacidad social y laboral del paciente, en sus relaciones familiares y el tiempo de ocio, influyendo directamente en el estado de ánimo. Otros aspectos afectados son el deterioro de los dominios cognitivos como el procesamiento de la información, la atención o memoria (Páramo y Izquierdo-Ayuso, 2007; Chaudhuri y Behan, 2004) y factores como el aumento de temperatura o la humedad aumentan la sensación de fatiga, no se conoce su fisiopatología, aunque se cree que se debe a un origen multifactorial (Krupp y Christodoulou, 2001).



# CAPÍTULO 3: OBJETIVOS

---



### 3.1. OBJETIVOS

#### 3.1.1. *Objetivo General*

El objetivo general trata de evaluar y/o analizar la influencia de la actividad física en personas con EM en parámetros como la fuerza, la flexibilidad y la fatiga.

#### 3.1.2. *Objetivos Específicos*

Se desarrollan objetivos específicos para cada uno de los artículos que componen la Tesis Doctoral:

1. Diseñar y evaluar los efectos de un programa de preparación física relacionado con la fuerza en personas con Esclerosis Múltiple (EM), durante 10 semanas. (Artículo I).
2. Proporcionar información más mecanicista sobre la falta de hipoexcitabilidad cortical posterior al ejercicio, en pacientes con EM fatigados, estudiando los efectos de una tarea fatigante y manual sobre la corteza motora, así como las funciones nerviosas periféricas, buscando cualquier correlación entre los parámetros neurofisiológicos de fatiga central y periférica, fuerza máxima de agarre y percepción subjetiva de fatiga. (Artículo II).
3. Revisar y analizar críticamente la evidencia científica existente al respecto de los efectos y características de los programas de ejercicio hasta la fecha publicados, entre cuyos objetivos se encontrase la mejora de la flexibilidad en personas con EM. (Artículo III).



# CAPÍTULO 4: METODOLOGÍA

---





#### **4.1. APROXIMACIÓN METODOLÓGICA**

A continuación, se presenta el material y métodos utilizados en las distintas investigaciones que componen la memoria de Tesis. Además, en la tabla 1, se resume la metodología a seguir en los tres artículos utilizados para el desarrollo de esta. También, se describirá por subpartos, el diseño y la distribución temporal de la investigación, las características de los sujetos, los test y variables utilizadas, así como, el procedimiento metodológico y experimental que se ha seguido en los artículos.

Para mayor detalle y concreción metodológica de los correspondientes artículos, véase la sección de Metodología/Métodos de los mismos.



## 4.2. METODOLOGÍA

### 4.2.1. Diseño y distribución temporal de las mediciones realizadas en los estudios que componen la Tesis.

#### Artículo I. Evaluación de un programa de entrenamiento en personas con Esclerosis Múltiple.

La investigación se realizó a través de una metodología experimental, con un diseño pre-experimental, basándose en un Pre –Tratamiento – Post de un solo grupo (Figura 7), debido a la complejidad de captar a una gran muestra de estas características, al igual que ocurrió en los estudios de De Souza-Teixeira et al. (2011), Dodd, Taylor, Denisenko, y Prasad (2006). Para este estudio contamos con la ayuda del Gimnasio Infit (Toledo), el Laboratorio de Entrenamiento Deportivo y el Laboratorio de Rendimiento y Readaptación Deportiva en la Facultad de Ciencias de la Actividad Física y del Deporte (UCLM-Toledo).

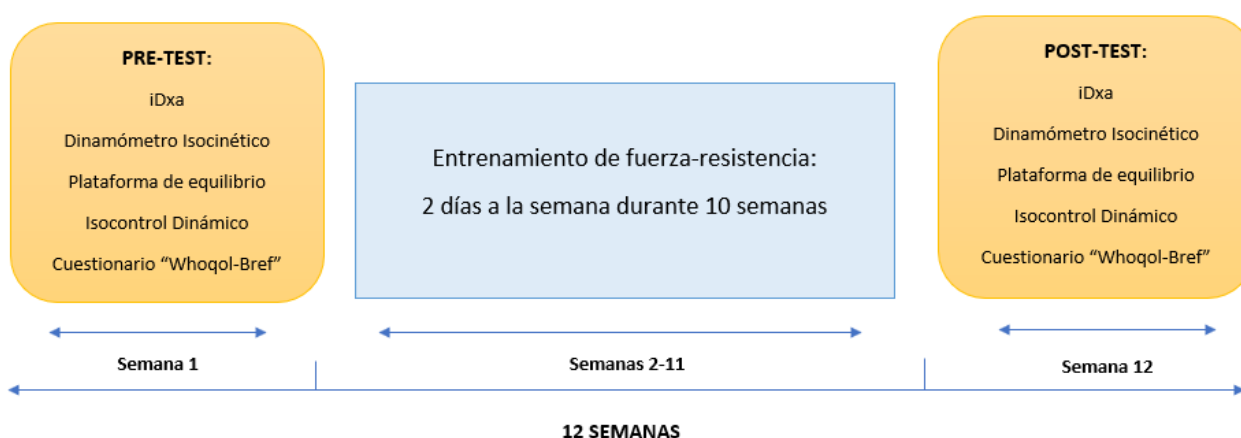


Figura 7. Diseño y distribución temporal del Artículo I. Fuente propia.

#### Artículo II. Fatigue in Multiple Sclerosis: General and Perceived Fatigue Does Not Depend on Corticospinal Tract Dysfunction.

La investigación se realizó mediante un diseño experimental con un grupo de sujetos sanos y un grupo de pacientes con EM, siguiendo el protocolo experimental representado en la figura 8. Este estudio se pudo llevar a cabo gracias a la colaboración ente la Facultad de Ciencias de la Actividad Física y del Deporte junto con el Hospital Nacional de Parapléjicos, contando con la ayuda de Dr. Juan Aguilar, responsable del grupo de Neurofisiología Experimental y al Dr. Antonio Oliviero y su equipo, dentro del grupo de Exploración Funcional y Neuromodulación (FENNSI).

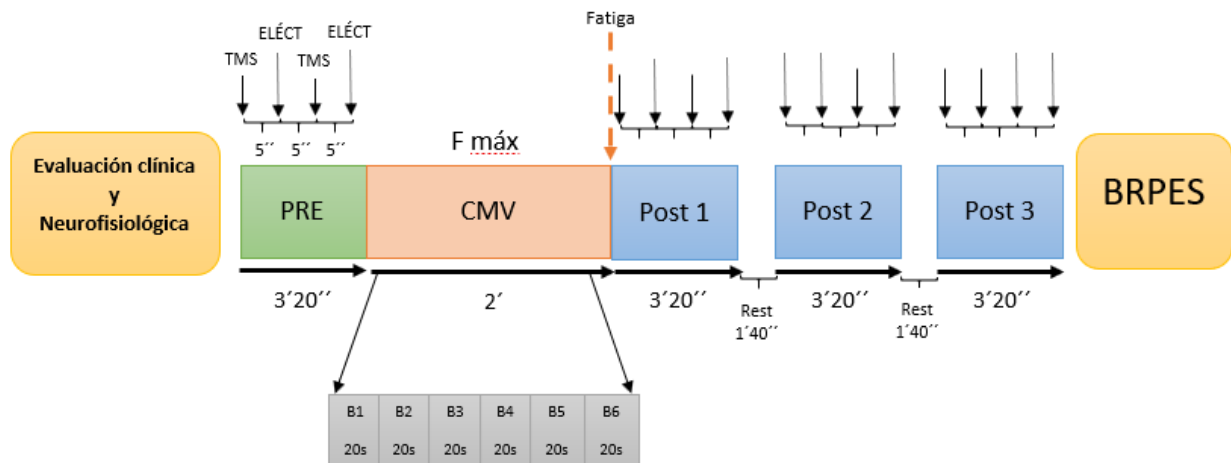


Figura 8. Diseño y distribución temporal del protocolo experimental del Artículo II. Fuente propia.

### Artículo III. Exercise interventions for improving flexibility in people with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis.

En este caso, al tratarse de una revisión bibliográfica, los apartados correspondientes a esta investigación serán diferentes a los dos estudios anteriores, por lo que hemos adaptados al máximo la metodología utilizada para que pueda ser enunciada de manera similar. En este sentido, para la parte de distribución temporal la hemos adaptado con el *proceso de búsqueda* que se realizó para dicha revisión.

La estrategia de búsqueda fue seleccionada y diseñada para encontrar investigaciones que informasen sobre los efectos del ejercicio físico en la flexibilidad en personas con EM. Para la búsqueda se utilizó tres bases de datos electrónicas, (Medline/PubMed, SPORTDiscuss y Scopus), hasta mayo de 2019 usando las palabras clave y los booleanos; “Sclerosis Multiple” AND “Range of motion” OR “Flexibility” OR “Stretching”.

## 4.2.2. Sujetos.

**Artículo I. Evaluación de un programa de entrenamiento en personas con Esclerosis Múltiple.**

El estudio está compuesto por un único grupo experimental de 11 pacientes con EM (4 hombres). Todos pertenecían a la Asociación de Esclerosis Múltiple de Toledo (ADEMTO) y asistían una vez a la semana a una sesión de fisioterapia de manera complementaria al entrenamiento donde realizaban sesiones de movilidad articular y tratamientos para la mejora de la espasticidad.

Debido a los diversos factores de la enfermedad, la muestra se divide dos grupos, denominándolos; grupo ambulante (n=7) y no ambulante (n=4), motivado por su clasificación  $\geq 6.5$  en la escala EDSS. Para captar a dichos participantes desarrollamos algunos criterios de exclusión; (a) operación o fractura en alguno de los miembros superiores o inferiores en el último año, (b) presentar alguna condición médica de gravedad, como pueden ser dolencias cardiovasculares o pulmonares y (c) padecer úlceras por presión (en el caso de los no ambulantes). En la tabla 2, se muestran las características de los sujetos del estudio.

**Tabla 2.** Características de la muestra.

Sujeto (n)	Edad (años)	Peso (Kg)	Talla (cm)	Años con EM	Tipo de EM	Lado Afectado	Ambulante
1	48	84	184	12	RR	Izquierdo	SI
2	42	51	160	24	RR	Derecho	SI
3	38	60	175	3	RR	Derecho	SI
4	58	58	160	12	PP	Igual	SI
5	53	58	163	15	RR	Izquierdo	SI
6	49	73	165	18	RR	Izquierdo	SI
7	52	58	160	20	SP	Derecho	SI
8	35	71	170	17	SP	Izquierdo	NO
9	49	63	164	22	SP	Izquierdo	NO
10	38	68	165	18	SP	Derecho	NO
11	49	75	165	22	SP	Izquierdo	NO
<b>Media <math>\pm</math></b>	46,45 $\pm$	65,36 $\pm$	166,45 $\pm$				
<b>SD</b>	6,89	9,70	7,37				

n (muestra); SD (Desviación Estándar) Kg (kilogramos); cm (centímetros); EM (Esclerosis Múltiple)

Todos los sujetos realizaron el programa de entrenamiento de forma voluntaria, además los propios participantes firmaron una hoja de consentimiento (Anexo I), para tener presente la información de los riesgos que podía producir la actividad y para permitir publicar los datos en este estudio además de, una hoja de datos personales (Anexo II).

## **Artículo II. Fatigue in Multiple Sclerosis: General and Perceived Fatigue Does Not Depend on Corticospinal Tract Dysfunction.**

En este estudio participaron un total de 33 sujetos, 17 pacientes con EM (4 hombres) y 16 controles sanos (8 hombres). Los sujetos sanos tenían una edad media  $\pm$  SD de  $33,2 \pm 12,4$  años (rango: 24-59 años), sin enfermedades neurológicas ni psiquiátricas. Los pacientes con EM tenían una edad media  $\pm$  SD de  $36,3 \pm 9,5$  años (rango: 29-59 años), todos ellos pertenecían a la Asociación de Esclerosis Múltiple de Toledo, España (ADEMTO).

Los pacientes fueron diagnosticados con EM clínicamente definida (Polman et al., 2005) y tenían suficiente función motora de la extremidad superior para realizar la tarea de agarre [Escala muscular del Consejo de Investigación Médica (MRC) (con calificación de 0 a 5) en los músculos flexores y extensores de la mano  $>3$ ]. La escala de estado de discapacidad ampliada (EDSS) se utilizó para evaluar el deterioro neurológico y la discapacidad de los pacientes con EM (Kurtzke, 1983). Ningún paciente tuvo una recaída clínica en los 3 meses anteriores al estudio.

Los criterios de inclusión fueron: (a) diagnóstico definitivo de EM; (b) duración de la enfermedad  $>3$  años; (c) ningún deterioro cognitivo o cualquier disminución sustancial en el estado de alerta, la comprensión del lenguaje o la atención que pueda interferir con la comprensión de las instrucciones para la prueba motora; (d) ausencia de patologías nerviosas periféricas que afecten a la extremidad superior; (e) sin afecciones neurológicas concomitantes, incluidos antecedentes de epilepsia y comorbilidades significativas; (f) sin apraxia; (g) sin dolor excesivo en ninguna articulación de los brazos; (h) ausencia de contraindicaciones para la TMS tales como implantes intracraneales de metal o marcapasos cardíacos; (i) sin enfermedad hepática, renal, cardíaca o pulmonar avanzada; (j) sin antecedentes de abuso significativo de alcohol o drogas; (k) sin depresión mayor o trastorno psiquiátrico grave; (l) practicar actividad física al menos 3 h / semana. Las características de los pacientes con EM se describen en la tabla 3.

**Tabla 3.** Características de los pacientes con EM.

Sujetos	EDAD	SEXO	Tipo EM	Años con EM	EDSS
1	50	Mujer	SP	25	7
2	59	Mujer	RR	15	1
3	54	Mujer	SP	24	6.5
4	54	Mujer	RR	20	4.5
5	35	Mujer	RR	19	3.5
6	36	Hombre	SP	20	6
7	58	Mujer	SP	15	6
8	48	Mujer	SP	22	8
9	40	Mujer	SP	21	6.5
10	50	Mujer	RR	9	2
11	50	Mujer	RR	27	5.5
12	29	Hombre	RR	5	5.5
13	53	Hombre	RR	8	4.5
14	56	Mujer	SP	5	5
15	41	Mujer	RR	3	2
16	44	Hombre	RR	6.5	6.5
17	30	Mujer	SP	6	6

(EM) Esclerosis Múltiple; (SP) Secundaria Progresiva; (RR) Remitente Recurrente; (EDSS) Escala del estado expandido de discapacidad.

Todos los participantes dieron su consentimiento informado (Anexo III) por escrito antes de participar y rellenaron una evaluación clínica (Anexo IV). Todos los controles y pacientes fueron diestros: el dominio de la mano se verificó mediante una entrevista (es decir, les preguntamos a los pacientes y a los sujetos sobre su dominio).

### **Artículo III. Exercise interventions for improving flexibility in people with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis.**

En este caso, la muestra del estudio no trata a sujetos, sino a estudios que proponen un programa de ejercicio físico en personas con EM incluyendo entre sus resultados alguna variable relacionada con la flexibilidad. Por lo tanto, las investigaciones se excluyeron si: a) la muestra incluía participantes con EM y otras condiciones y además, los datos para cada población no se informaron por separado; b) el ejercicio se incluyó como un tratamiento adicional o se realizó como parte de un programa de terapia combinada y sus efectos no pudieron aislarse; c) la intervención se basó en la realización de una sola sesión de entrenamiento; d) la investigación no se publicó en una revista revisada por pares escrita en inglés, francés, portugués o español.

Los estudios se examinaron de manera independiente, revisando la información que aparece en los títulos y resúmenes, clasificándolos como "seleccionados" o "eliminados". Los estudios que no

aportan suficiente información se registraron como "dudas" para una lectura posterior del texto completo.

Una vez terminada esta primera selección, con ayuda del resto de coautores se contrastó la información llevándose a cabo una segunda revisión. Así bien, se descartaron aquellos estudios con:  
a) Intervenciones de ejercicio combinado, que no incluyeran una medida de flexibilidad; b) Intervenciones donde incluyan tratamiento farmacológico junto con ejercicio.

Finalmente, se escogieron 7 artículos que cumplieron los requisitos y se relacionaban con el objeto de estudio de esta revisión.



*4.2.3. Instrumentación y variables utilizadas.***Artículo I. Evaluación de un programa de entrenamiento en personas con Esclerosis Múltiple.**

El material utilizado para la realización de los test de evaluación tanto en el pre-test, como del post-test fue:

- **Lunar iDXA** GE Healthcare (Shanghai, China): se trata de una máquina de absorción de rayos X-Dual, mediante la cual se realizaba la medición de la composición corporal, a primera hora de la mañana en estado de ayunas para los sujetos del estudio. Todos los datos fueron procesados a través de un software enCore 2010, versión 13.40 (GeHealthcare) (Imagen 2). Las variables que se midieron con dicho instrumento fueron: Masa Total (Kg), Masa Magra Total (Kg), Masa Grasa Total (Kg), Masa Grasa en porcentaje (%), Densidad Mineral Ósea ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ).



*Imagen 2. iDXA. Fuente Google imágenes.*

- **Dinamómetro Isocinético** Biodex System 3 Pro (Biodex Medical System, Inc. Shirley, New York): a través de este instrumento se tomaron los valores de fuerza isocinética en diferentes ángulos y velocidades de ejecución de forma continua (Imagen 3), teniendo en cuenta la variable Pico Par (N/m) en el tren superior e inferior.



*Imagen 3. Dinamómetro Isocinético. Fuente Propia.*

- **Plataforma de equilibrio/Biodex Balance System SD PRIM** (Biodex Medical System, Inc. Shirley, New York); como bien indica su nombre se llevaron a cabo los diferentes test de estabilidad postural (Imagen 4), usando el software Patient Data Collection para extraer los datos correspondientes, de las variables estudiadas: Puntuación del Índice de Estabilidad General, Puntuación del Índice Anterior/Posterior y Puntuación del Índice Medio/Lateral.



*Imagen 4.* Biodex Balance System. Fuente Propia.

- **EV PRO Isocontrol Dinámico 5.2** Quasar Control S.L. (Madrid): es un encoder rotatorio, de fácil manejo, se utilizó para la evaluación de la fuerza isotónica. El software mide cada milisegundo (ms), en este caso lo utilizamos para ver el 1RM de los participantes (Imagen 5), donde además se midieron las siguientes variables: Carga (Kg), Velocidad Media Total (m/s), Aceleración Media Total ( $m/s^2$ ), Fuerza Media Total (N), Potencia Media Total (W) y Fuerza Máxima (N).



*Imagen 5.* Isocontrol Dinámico. Fuente Google imágenes.

- **Cuestionario de calidad de vida “WHOQOL-BREF”:** se utilizó para aclarar el estado emocional y conocer la opinión de los sujetos con EM en lo referente a la percepción de su calidad de vida. Está compuesto de 26 ítems, 2 ítems generales sobre calidad de vida y satisfacción con el estado de salud, y 24 ítems agrupados en cuatro áreas/variables: salud física (7 ítems), salud psicológica (6 ítems), relaciones interpersonales (3 ítems) y ambiente/entorno (8 ítems). Utiliza una escala de tipo Likert del 1 (muy mal) al 5 (muy bien). (Anexo V).

## **Artículo II. Fatigue in Multiple Sclerosis: General and Perceived Fatigue Does Not Depend on Corticospinal Tract Dysfunction.**

La instrumentación utilizada durante el presente trabajo se compone principalmente en el equipamiento que analiza la fatiga central, la fatiga periférica, la fatigabilidad, así como la producción de fuerza. Así bien, los materiales utilizados fueron los siguientes:

- **Fatigue Severity Scale (FSS):** es un cuestionario de 9 ítems que mide la severidad de la fatiga habitual en diferentes situaciones con cada ítem que va de 1 a 7 (1 indica un fuerte desacuerdo y 7 de acuerdo), y con el puntaje final que representa el valor medio de los 9 ítems. La fatiga clínicamente significativa (LCR) se definió como un puntaje de la FSS mayor o igual a 4 (Lee, Miller, Townson, y Anton, 2010). (Anexo VI).
- **Escala analógica visual (calificación de fatiga - FR):** es una línea recta de 10cm, donde el paciente señala del 0 (sin fatiga) a 10 (fatiga extrema) la intensidad del síntoma. (Téllez, 2006). Nos proporciona la sensación de fatiga subjetiva del paciente. (Anexo VI).
- **Escala de Esfuerzo Percibido de Borg (BRPES):** escala que valora la percepción subjetiva del esfuerzo realizada durante una tarea o ejercicio, basada en un rango 6-20, donde 6 significa ningún esfuerzo y 20 significa esfuerzo máximo (Borg, 1982). (Anexo VII)
- **Estimulación Magnética Transcraneal (TMS):** Equipo Magstim 200 de alta potencia (Magstim Co., Whitland, Reino Unido), que suministra pulsos monofásicos junto con una bobina en forma de ocho (modelo D70mm Alpha, Magstim Co., Whitland, Reino Unido) (Imagen 6). Con ella conseguimos evaluar la excitabilidad cortical mediante la medición del potencial evocado motor (MEP) y el tiempo de conducción motor central (CMCT), antes y después del esfuerzo.



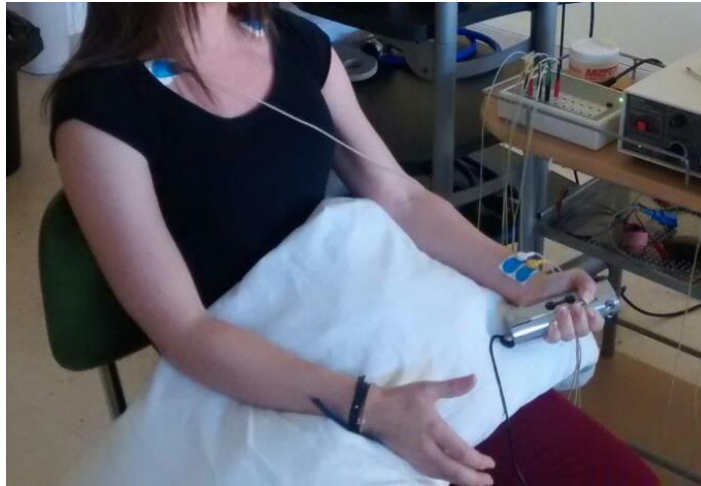
*Imagen 6.* Estimulador Magstim 200 con bobina magnética en forma de 8. Fuente: Google Imágenes.

- **Estimulador Eléctrico(Pes):** se trata de un estimulador de corriente constante (ancho de pulso 200  $\mu$ s, DS7A; Digitimer, Reino Unido). La estimulación eléctrica del nervio periférico (pES), se usó para evaluar la excitabilidad motora periférica mediante los potenciales de acción muscular compuesto (CMAP). (Imagen 7).



*Imagen 7.* Estimulador eléctrico (Digitimer). Fuente Propia.

- **Dinamómetro de mano** (Cibertec SA, España): Equipo para evaluar la contracción máxima voluntaria (CMV) isométrica continua (Imagen 8). La fuerza máxima de agarre (MHS) se definió como el punto máximo más alto en Newton (N), obtenido durante la tarea de agarre de 2 minutos para cada participante. La señal completa del dinamómetro (2 min) se analizó dividiéndola en bloques de 20 s (6 bloques en total, concretamente B1-B6).



*Imagen 8.* Presión manual en el dinamómetro. Fuente propia.

Pasando a la parte más mecanicista del estudio, en todos los experimentos los datos electrofisiológicos fueron almacenados y procesados con ayuda de un ordenador, conectado a un **amplificador Digitimer** (D360 client) con un paso de banda (3Hz-3kHz), un **convertidor de la señal analógica a digital CED (A-D1401)** de 32 canales. Las señales de los músculos diana se registraron mediante electrodos adhesivos de electromiografía de superficie (EMG). (Imagen 9). Posteriormente se analizaron las variables correspondientes a través del **software Spike-2, 7.0** (Cambridge Electronic Design, Cambridge, Reino Unido).



*Imagen 9.* Amplificador Digitimer (D360 client), Convertidor A-D1401 y Electromiograma Micromed. Fuente propia.

**Artículo III. Exercise interventions for improving flexibility in people with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis.**

En esta revisión bibliográfica, utilizamos diferentes escalas para valorar la calidad metodológica de los estudios seleccionados:

- **Escala de Physiotherapy Evidence Database (PEDro):** valora la calidad metodológica de los ensayos controlados aleatorios (RCTs). Se compone de 11 criterios y su puntuación va de 0 a 10, debido a que el criterio número 1 no puntúa dentro de esta escala.
- **Herramienta de evaluación de calidad para estudios antes y después sin grupo de control** (Quality Assessment Tool for Before–After Studies with No Control Group-NIH): valora los estudios no RCTs. Esta escala está compuesta de 12 criterios, por lo que su puntuación va desde 0 a 12.
- **Escala de consenso sobre el ejercicio** (Consensus on Exercise Reporting Template-CERT): valora la calidad de los programas de ejercicio/entrenamiento, reportada por los estudios, consta de 16 preguntas y su puntuación va desde 0 a 19.

*4.2.4. Procedimiento Metodológico.***Artículo I. Evaluación de un programa de entrenamiento en personas con Esclerosis Múltiple.**

Todos los sujetos realizaron una sesión previa de familiarización con los instrumentos de evaluación, realizando una vez el test sin llegar a finalizarlo para evitar que hubiese una adaptación a este entre el pre y el post.

De esta forma después de realizar la densitometría y seguidamente el test de calidad de vida, se pasó a realizar la prueba del Dinamómetro Isocinético, aquí el grupo ambulante realizó un ejercicio del miembro superior e inferior, en cambio, el grupo no ambulante solo realizó un ejercicio del tren superior, debido a la pérdida de funcionalidad en el tren inferior.

Los ejercicios realizados en el miembro superior fueron, una abducción/aducción de hombro y en el miembro inferior una flexo-extensión de rodilla, ambos ejercicios se realizaron con un Protocolo Isocinético Bilateral, con movimiento concéntrico/concéntrico, así bien, se realizaron 3 series de 4 repeticiones. Cada una de estas series se realizaba a distintas velocidades (300/300 %/s; 240/240 %/s; 180/180%/s) con 10 segundos de descanso entre serie y un frenado de 7, para obtener una menor tensión en la articulación al ejecutar el movimiento. El rango de movimiento (ROM) de la articulación implicada, era establecido según la funcionalidad de los pacientes, siendo imprescindible una perfecta alineación entre el eje de rotación de la articulación sometida a estudio y el eje de rotación del dinamómetro.

La posición del paciente en el dinamómetro se adaptó de forma óptima para aislar los grupos musculares que eran objeto de estudio, e impedir la posibilidad de compensación o implicación de otra musculatura distinta a la propia de estudio, realizando una fijación mediante cinchas lo más estables y seguras posibles a cada participante. Una vez colocado el sujeto en la posición correcta antes del inicio de la prueba, se ejecutó un calentamiento, siguiendo a Medina-Pérez, de Souza-Teixeira, Fernández-Gonzalo y de Paz-Fernández, (2014). Este consistía en realizar 10 repeticiones de forma lenta y progresiva, provocando así la adaptación de la musculatura de los pacientes con esclerosis múltiple, a continuación, se realizó el test de esfuerzo máximo dejando un descanso de 2 minutos entre el calentamiento y el inicio de este.

A continuación, pasamos a la plataforma de equilibrio, se llevaron a cabo dos pruebas, la primera con la plataforma fija y la segunda con la plataforma liberada, se realizaban 3 repeticiones de cada una, haciendo la media de las tres para obtener los resultados.

Por último, en el gimnasio de la Facultad de Ciencias de la Actividad Física y del Deporte, se utilizó el Isocontrol, para hacer un test de 1RM en sentadilla (Multipower) y press de banca en el grupo ambulante, en cambio en el grupo no ambulante el test de 1RM se ejecutó en una máquina de poleas realizando un ejercicio de extensión de hombro. El material utilizado durante el desarrollo de estos ejercicios fue en máquinas Innovate, Telju Fitnes. (Imagen 10)

Para formalizar este procedimiento, se realizó una pequeña prueba piloto para tener en cuenta el tiempo de duración de las pruebas en su conjunto, en la que participaron dos sujetos, uno de cada grupo para poder asignar los ejercicios adecuados dependiendo de la funcionalidad de los grupos, además de una velocidad media para ambos sin demasiada complejidad en el Dinamómetro Isocinético.



*Imagen 10.* Ejemplo de maquinaria utilizada para llevar a cabo los test. Fuente Propia.

## **Artículo II. Fatigue in Multiple Sclerosis: General and Perceived Fatigue Does Not Depend on Corticospinal Tract Dysfunction.**

Los sujetos llegaban al Hospital Nacional de Paraplégicos, se les entregaba la hoja de registro de información y el consentimiento informado, para seguidamente explicarle el protocolo experimental que iban a realizar. Todos los participantes, después de firmar el consentimiento informado, fueron entrevistados y evaluados clínicamente por un neurólogo para verificar si no existían signos graves de demencia, trastornos psiquiátricos y/o apraxia y déficit de atención. A continuación, se pidió a los pacientes y a los controles que cuantificaran su actividad física semanal en relación con la actividad recreativa: se les preguntó cuántos días a la semana y cuántas horas al día realizan una actividad recreativa vigorosa (como deporte, estado físico y otros deportes



aeróbicos), también completaron la Escala de gravedad de la fatiga (FSS) y la escala analógica visual (calificación de fatiga - FR), con la ayuda y supervisión de un Graduado en Ciencias de la Actividad Física y el Deporte.

Una vez realizado el proceso anterior, consistía en colocar todo el equipamiento y sincronizar los equipos de trabajo para poder realizar el diseño experimental. Siempre se realizaba en el mismo orden de encendido de equipos y con el mismo protocolo de implementación de electrodos. Seguidamente limpiábamos con crema exfoliante y alcohol la zona donde debíamos colocar los electrodos de registro, para reducir la impedancia entre estos y la piel, siendo así la calidad del registro mayor.

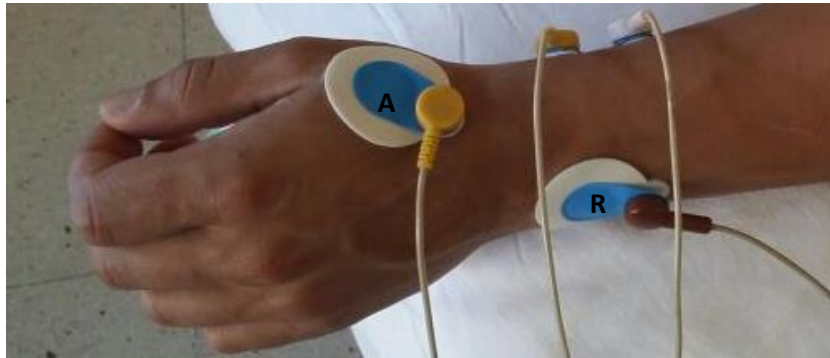
En este sentido, el músculo registrado fue el primer dorsal interóseo (FDI) que evaluó directamente la contracción máxima voluntaria (CMV) y que nos sirve de músculo control para saber en cada momento la contribución de fuerza que se genera a partir del dinamómetro.

Para medir las variables necesarias se recurrió a la colocación de electrodos, diferenciándolos entre activo (A), referencia (R) y tierra (T). El electrodo A de registro se sitúa sobre la máxima prominencia muscular, para ello R de FDI se situó sobre la prominencia del cúbito. Se eligió este punto para que carezcan de actividad electromiográfica y así poder registrar la diferencia de potencial entre ambos electrodos (activo y referencia). Por último, el electrodo T se sitúa sobre la clavícula izquierda, esto ayuda a reducir los ruidos.

En las siguientes imágenes podemos ver la colocación del electrodo T, como los electrodos A y R del FDI, siendo común su colocación en todos los participantes (Imagen 11 y 12).



*Imagen 11.* Electrodo T (Tierra). Fuente Propia.



*Imagen 12.* Electrodo A (Activo) y R (Referencia) colocados para el registro del FDI.  
Fuente Propia.

Una vez colocados los electrodos de registro, se procedía a colocar los electrodos correspondientes al estimulador eléctrico. Para ello, era necesario localizar la zona que corresponde al nervio cubital y calcular el umbral eléctrico en reposo (eRMT), explicándolo de manera más concreta en el siguiente apartado.

#### *I. Descripción del Método de Estimulación Eléctrica*

Los pulsos eléctricos, en nuestro caso, sirven para activar la musculatura del FDI, por lo que se procedía a localizar la zona correspondiente al nervio cubital, que es uno de los nervios que provee inervación motora a FDI provocando su activación. Posteriormente se calculaba el umbral motor de reposo eléctrico (eRMT), considerado este como la mínima intensidad necesaria para activar por vía externa la musculatura FDI con amplitud aproximada de  $50\mu\text{V}$ , registrando de esta forma la respuesta periférica del músculo antes y después del protocolo de isometría continuo.

Para buscar el umbral motor de reposo eléctrico (eRMT), la parte positiva del estimulador debía estar en dirección a la mano (Imagen 13). Nos asegurábamos de que en el monitor aparecían dos ventanas de información, una en la que se recogía la señal y otra en la que aparecía el umbral.



*Imagen 13.* Búsqueda del umbral en reposo con estimulador eléctrico del nervio cubital.  
Fuente Propia.

Una vez localizada la zona del nervio cubital y anotado el umbral de reposo eléctrico, marcábamos bien la zona para colocar los electrodos y volvíamos a comprobar que la intensidad de los pulsos eléctricos seleccionados correspondía con el umbral de reposo anterior (Imagen 14).

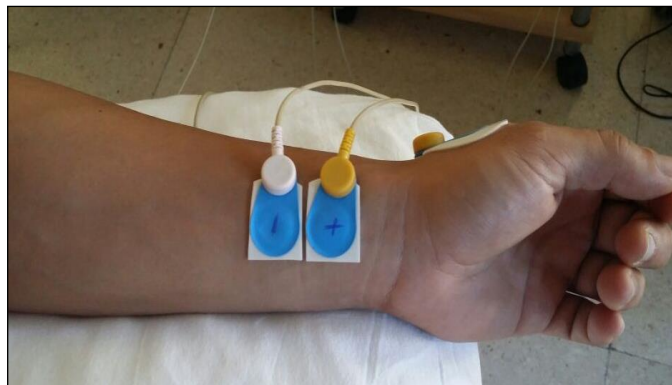


Imagen 14. Electrodo del nervio cubital. Fuente Propia.

A continuación, calculábamos la intensidad del estímulo que utilizaríamos para la prueba experimental, siendo establecido como el 150% del umbral de reposo. Este método se usa para garantizar que la respuesta tenga una amplitud mínima de 1mV, que refleje la excitabilidad o capacidad de respuesta (Thomas, Die y Schrafl-Alternatt, 2018).

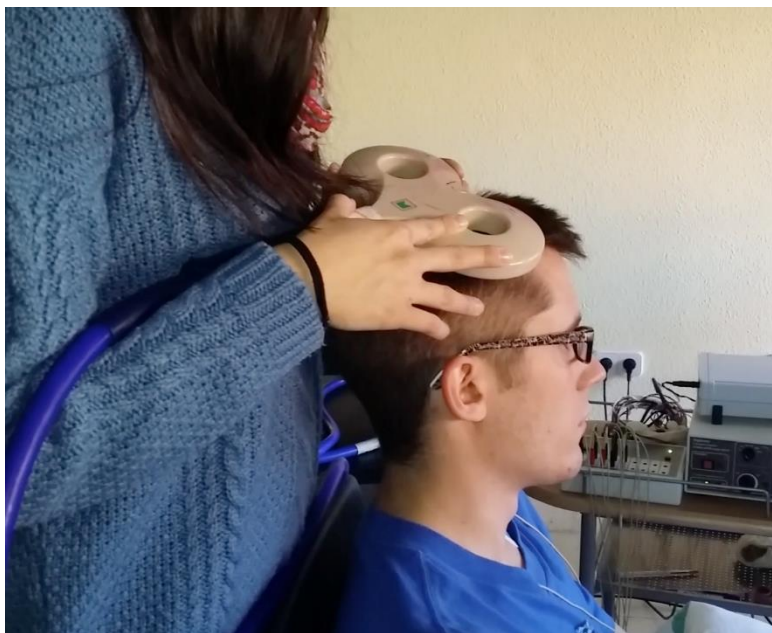
## II. Descripción del Método de Estimulación mediante TMS

A continuación, llevábamos a cabo un proceso parecido para la estimulación magnética transcraneal. El registro de los potenciales evocados motores del músculo primer dorsal interóseo se realizó mediante la aplicación de un pulso simple de estimulación magnética transcraneal (duración 300 $\mu$ s). Estos pulsos fueron inducidos por un estimulador magnético Magstim 200 (Magstim Company, Whiteland, Dyfed, Reino Unido) y una bobina magnética en forma de ocho. Para localizar el punto de estimulación o “hot spot” correspondiente a FDI, colocábamos la bobina tangencialmente al cráneo, a 6 cm del centro de la corteza motora y con una inclinación de 45° en el lado contrario al lado de la mano que vamos a analizar. Por ejemplo, si la mano analizada era la izquierda, la bobina la colocábamos en el lado derecho de corteza motora y al registrar la mano derecha, en el lado izquierdo de la corteza motora.

Para asegurarnos de que la bobina daba el pulso magnético en la zona correspondiente al músculo FDI, le pedíamos al sujeto que realizara un movimiento de contracción, sujetando por ejemplo un bolígrafo. Una vez localizado el “hot spot” se marcaba con un rotulador permanente sobre el cuero cabelludo.

Después de la identificación del “hot spot” calculábamos el umbral de reposo (RMT) y activo (AMT). Es importante no solo registrar el umbral de reposo, sino también el umbral activo, ya que al realizar una contracción voluntaria aumenta la excitabilidad de la corteza motora, variando la intensidad de la señal, por lo tanto, cuando damos un pulso de TMS con la musculatura de FDI activada, podemos observar que el MEP es mayor que cuando el músculo está en reposo.

Dichos umbrales se definieron como la intensidad mínima del estímulo necesario para evocar una respuesta motora de unos 50  $\mu$ V para el RMT y de unos 100  $\mu$ V para el AMT en el 50% de 10 intentos (Groppa et al., 2012; Rossini et al., 1994). A partir de aquí, calculábamos la intensidad de la TMS con la que llevamos a cabo nuestra prueba, donde la amplitud de la onda con la musculatura se estableció en el 120% del umbral de reposo (RMT). Igualmente nos asegurábamos de que en el monitor aparecían dos ventanas de información, una en la que se recogía la señal y otra en la que aparecía el umbral.



*Imagen 15.* Estimulación magnética transcraneal (TMS). Fuente Propia.

A partir de aquí, para poder comenzar con la prueba experimental se calculaba el 120% del umbral de reposo para la TMS y el 150% sobre el umbral de reposo del estimulador eléctrico, siendo estos los valores de intensidad que tendrían el pulso electromagnético y el eléctrico durante la prueba experimental.

Ej. TMS:  $50 \times 1,2 = 60$  // Eléctrico:  $12 \times 1,5 = 18$ .

**Artículo III. Exercise interventions for improving flexibility in people with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis.**

Para el procedimiento metodológico hemos adaptado la parte de extracción de datos de dicha revisión, ya que es necesario realizar este procedimiento para luego valorar los estudios seleccionados.

Por lo tanto, la información referente en cada investigación al tipo de diseño, características de la muestra, el programa de ejercicio a realizar, herramientas de valoración con respecto a la flexibilidad y efectos del programa sobre la misma, fue extraída por un investigador en una tabla de registro/características, siendo posteriormente revisada de manera independiente por un segundo investigador.

#### 4.2.5. Procedimiento Experimental.

### **Artículo I. Evaluación de un programa de entrenamiento en personas con Esclerosis Múltiple.**

Una vez realizados los test anteriores en el pre-test a cada uno de los participantes, se comenzó con el programa de preparación física enfocado a la fuerza resistencia progresiva siguiendo las pautas de la bibliografía revisada. Este programa se complementó con una sesión de fisioterapia impartida por los especialistas de ADEMTO, trabajando la movilidad articular y la espasticidad. Otro tipo de materiales que se utilizaron para el desarrollo de las sesiones de entrenamiento fueron: máquinas de gimnasio, colchonetas, gomas elásticas, pesas, toallas, balones y fitball.

Durante el programa de entrenamiento los pacientes realizaron 3 series de 6 repeticiones de cada uno de los siguientes ejercicios propuestos al 60% RM, (“Leg extensión, leg curl, prensa ½ squat, flexo-extensiones de gemelo, chest press y jalón polea) y de los miembros superiores (elevaciones laterales, frontales, remo con mancuerna, curl alterno y simultáneo). Con objeto de ajustar las cargas de entrenamiento durante el programa de intervención se realizó una revalorización del test 1RM a las 5 semanas de entrenamiento. Las sesiones comenzaban con 5’ de ejercicio cardiovascular en tapiz rodante o cicloergómetro, seguida de los ejercicios planificados para toda la intervención. Al finalizar la sesión para la vuelta a la calma se realizaron estiramientos de la musculatura implicada.

En ambos grupos sus sesiones se dividieron en calentamiento, parte principal y estiramientos, además se realizaba un seguimiento de la fatiga que acumulaban los sujetos durante el desarrollo de la sesión y al final de esta de manera verbal. La diferencia es que el grupo ambulante se centraba mucho más en ejercicios específicos de fuerza y tenían una parte cardiovascular en el calentamiento y vuelta a la calma y el grupo no ambulante, además, de realizar ejercicios con peso, se centraban más en ejercicios de movilidad para la parte más afectada del cuerpo.

## **Artículo II. Fatigue in Multiple Sclerosis: General and Perceived Fatigue Does Not Depend on Corticospinal Tract Dysfunction.**

La premisa principal de la prueba fue generar fatiga en el sujeto de estudio a través de un protocolo isométrico continuo de prensión manual para evaluar la fatiga central y la fatiga periférica. El protocolo de experimentación que utilizamos en todo momento fue el validado en los trabajos de Di Lazzaro et al. (2003b; 1999a; 1999b). Evaluamos la mano izquierda en el grupo control mientras que, en dos sesiones separadas, fueron evaluadas ambas manos en pacientes con EM.

Durante el registro completo, en la fase PRE-fatiga se alternaban un total de 20 estímulos generados a través de pulsos eléctricos y magnéticos de forma que se registró la amplitud del potencial evocado motor (MEP) y la activación muscular en reposo del FDI antes de la fatiga. Los pulsos se alternaban durante tres minutos y medio que duraba la primera parte del protocolo. Una vez finalizada la fase PRE-FATIGA, los equipos de estimulación eléctrica y TMS dejaban de emitir pulsos por completo.

A partir de aquí, se llevaba a cabo una tarea de CMV isométrica continua con el dinamómetro manual durante dos minutos seguidos, donde se le pedía al sujeto que realizara la máxima fuerza posible para intentar provocar la fatiga, durante este proceso se les alentó verbalmente. Para dicha tarea, los sujetos recibieron instrucciones de flexionar los dedos, mientras que estaban sentados con el hombro abducido y rotado neutralmente, el codo flexionado a 90 °, el antebrazo en posición neutral y la muñeca entre 0 y 30 ° dorsiflexión y entre 0 y 15 ° desviación cubital.

Tras los dos minutos de CMV, se llevó a cabo una fase POST-FATIGA que consistió en 3 bloques de registro de tres minutos y medio, iguales al bloque de pulsos de la fase PRE-FATIGA, con un minuto y medio de recuperación entre cada uno de ellos. Antes, durante y después de la CMV se obtuvieron los registros de electromiografía (EMG) en el primer dorsal interóseo (FDI). Una vez finalizada la prueba, se mostraba al sujeto la BRPE (Borg, 1982), para saber la percepción/valor de fatiga de cada sujeto.

En todas las sesiones, los sujetos se sentaron cómodamente y se les indicó que se abstuvieran de hablar y que permanecieran despiertos, en un estado tranquilo y relajado hasta el comienzo de la tarea de agarre, al igual que después del final de la tarea de agarre.

**Artículo III. Exercise interventions for improving flexibility in people with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis.**

Para el procedimiento experimental hemos adaptado la parte de la valoración metodológica, ya que es el proceso que hay que realizar para analizar los estudios seleccionados para esta revisión.

Así bien, la calidad metodológica de los estudios seleccionados como ensayos controlados aleatorios (RCTs) se extrajo directamente de Physiotherapy Evidence Database (PEDro) (Morton, 2009). En caso de que el estudio no estuviese registrado en la misma, se procedió a aplicar la escala PEDro por dos autores de manera independiente. Los puntos de corte sugeridos para clasificar los estudios por calidad fueron excelentes (9–10), buenos (6–8), regulares (4–5) y pobres (<3) (Foley, Teasell, Bhogal y Speechley, et al., 2003).

Para los estudios no RCTs se aplicó la “Herramienta de evaluación de calidad para estudios antes y después sin grupo de control” (NIH) (NHLBI, 2019), por dos autores de forma independiente. Esta herramienta incluye 12 preguntas, y los autores deben definir la calidad de cada estudio ("pobre", "justo" o "bueno") de acuerdo con el riesgo de sesgo que consideran que existe. En ambos procedimientos, en caso de desacuerdo, se solicitó el asesoramiento de un tercer autor.

La calidad de la información reportada al respecto de las características de los programas realizados se valoró mediante la escala Consensus on Exercise Reporting Template (CERT) (Slade, Dionne, Underwood, y Buchbinder, 2016), aplicada por un único autor. La escala contiene 16 ítems, considerando de “baja” calidad metodológica una puntuación < 9 y “alta” una puntuación ≥ 9.



# CAPÍTULO 5: ARTÍCULOS QUE COMPONEN LA TESIS

---



**Artículo I. Evaluación de un programa de  
entrenamiento en personas con Esclerosis  
Múltiple.**



## **Evaluación de un programa de entrenamiento de fuerza en personas con esclerosis múltiple.**

### **Evaluation of resistance training program patients with multiple sclerosis.**

Marta Torres Pareja<sup>1</sup>, Diego Peinado Palomino<sup>2</sup>, Jesús Vaquerizo García<sup>3</sup>, Daniel Juárez Santos<sup>4</sup>, Paula Esteban García<sup>5</sup> y Nuria Mendoza Laiz<sup>6</sup>

Facultad de Ciencias del Deporte, Universidad de Castilla La Mancha<sup>1,2,3,4,5,6</sup>

#### **Resumen**

*Objetivo:* Evaluar los efectos de un programa de 10 semanas de entrenamiento de fuerza muscular en pacientes con Esclerosis Múltiple.

*Métodos:* Se utilizó un solo grupo de investigación, con un diseño de pre-post. Participaron once sujetos (7 mujeres y 4 hombres) con esclerosis múltiple con un rango en la puntuación en la escala "Expanded disability status scale" entre 6 y 8, con una edad media de  $46,45 \pm 6,89$  años. Se llevaron a cabo mediciones de fuerza, equilibrio, composición corporal y calidad de vida. Las sesiones tuvieron lugar dos veces en semana siendo complementadas con una sesión fisioterapéutica.

*Resultados:* Se encontraron diferencias significativas en las variables de carga (kg), fuerza media total (N), fuerza máxima (N), potencia media total (W), y en las variables de relaciones interpersonales, salud física y psicológica, en el cuestionario "WHOQOL-BREF". No se observaron diferencias significativas en las variables de equilibrio y composición corporal.

*Conclusiones:* El programa de entrenamiento de fuerza de 10 semanas de duración, en pacientes con esclerosis múltiple con una puntuación entre 6 y 8 en la escala "Expanded disability status scale", consiguió mejoras a nivel, psicológico, social y físico, en ambos grupos, atendiendo al cuestionario de calidad de vida. Con respecto a la fuerza, encontramos mejoras en la prueba press de banca y sentadilla, en el grupo ambulante y en el grupo no ambulante en test de extensión de hombro, por tanto, su fuerza mejoró para la realización de las actividades de la vida diaria. Por otro lado, no encontramos diferencias en el test del equilibrio y tampoco en la composición corporal de ambos grupos.

**Palabras Clave:** Entrenamiento de fuerza, equilibrio, composición corporal y calidad de vida.

#### **Abstract**

*Objective:* To evaluate the effects of a 10-week power training program in patients with Multiple Sclerosis for 10 weeks.

*Methodology:* Only one research group was used with a pre-post design. Ten subjects (7 women-3 men) participated in this investigation, with an average of  $46.45 \pm 6.89$  years. It was carried out measurements of strength, balance, body composition and quality of life. The sessions took place twice a week, being complemented with a physiotherapy session.

*Results:* Significant differences were found in the variables load (kg), total medium strength (N), maximum strength (N), total medium power (W), and interpersonal relationships, physical and psychological health, by the application of "WHOQOL -BREF" questionnaire. There were no significant differences in balance and body composition variables.

*Conclusion:* The 10-week strength training program, in patients with multiple sclerosis with a score between 6 and 8 on the scale "Expanded disability status scale", achieved improvements at a psychological, social and physical level, in both groups, attending to the quality of life questionnaire. With respect to strength, we found improvements in the bench press and squat, in the traveling group

and in the non-ambulatory group in shoulder extension test, therefore, its strength improved for the performance of activities of daily life. On the other hand, we did not find differences in the balance test and also not in the body composition of both groups.

**Keywords:** Resistance training, balance, body composition and quality of life.

### Introducción

La Esclerosis Múltiple (EM), es una enfermedad autoinmune, con carácter crónico y degenerativo del Sistema Nervioso Central (SNC), que afecta al cerebro y médula espinal (Ng, Miller, Gelinas, & Kent-Braun, 2004; Rampello et al., 2007), provocando la inflamación y desmielinización de la materia blanca (Carvalho et al., 2003). Esta pérdida de mielina dificulta la transmisión neurológica provocando una reducción o pérdida de función. (Klonoff, Clark, Oger, Paty & Li, 1991), afectando principalmente a la población adulta joven, normalmente entre los 20 y 40 años, más en mujeres que en hombres, teniendo unas posibilidades de 1,9 a 3,1 de desarrollar la enfermedad (Hernández, Romero & Izquierdo, 2011).

En la actualidad, en España, podemos encontrar a 47.000 personas que sufren esta enfermedad, 600.000 en Europa y 2.500.000 en todo el mundo, siendo el 70% de estos casos mujeres. Es una de las causas más frecuentes de la discapacidad neurológica en adultos jóvenes. Su curso no se puede pronosticar, y puede variar mucho de una persona a otra, pero el 50% de los afectados es incapaz de caminar de forma autónoma a los 15 años después del inicio.

La causa concreta por la que se produce la enfermedad aun es desconocida, aunque se piensa que puede ser desencadenada por una respuesta autoinmune o incluso se apuntan a posibles causas medioambientales, virales y genéticas (Burks y Jhonson, 2000), la esclerosis múltiple a excepción de los traumatismos es la causa más frecuente de discapacidad en adultos jóvenes y de mediana edad (Hafler, 2004).

En el curso de la enfermedad se ven afectados la mayor parte de los sistemas funcionales neurológicos (Páramo & Izquierdo, 2007), siendo las principales limitaciones en los pacientes de esclerosis múltiple las alteraciones motoras y la fatiga, aunque existen otros síntomas que a menudo pueden alterar indirectamente la actividad física como trastornos visuales, oculomotores, alteraciones genéticas e intestinales (Calero, Hernández, López & Zafra, 2002).

Específicamente la inflamación, desmielinización y daño axonal provoca una transmisión inadecuada del impulso nervioso dificultando así la contracción muscular, esto a su vez reduce la capacidad de producir de fuerza (Gallien et al., 2007) especialmente en el tren inferior (Lanzetta et al., 2004; Freeman et al., 2012), lo cual a su vez desemboca en una pérdida global del equilibrio que se manifiestan especialmente en la marcha (Martin et al., 2006). Los cambios que se producen debido a la enfermedad se pueden disminuir con los efectos del tipo de entrenamiento que realizamos en este estudio sobre los parámetros neuromusculares relacionados con la producción de fuerza en poco tiempo como puede ser el incremento del reclutamiento de las unidades motoras, de la ratio de descarga y de la sincronización de fibras musculares (Rice & Keogh, 2009). En base a esto, teniendo en cuenta, que los pacientes con EM muestran una mayor reducción de potencia del tren inferior que de fuerza máxima (Cruickshank, Reyes, y Ziman, 2015), y que esta parece más relacionada con deterioro de la función ambulatoria (Medina-Pérez et al., 2014), parece lógico pensar que dicho entrenamiento puede aportar beneficios similares o mejores para la mejora de las actividades de la vida diaria y del equilibrio.

Durante muchos años, se recomendaba a los pacientes de esclerosis múltiple evitar la actividad física por la fatiga y los trastornos térmicos que pudiesen ocasionar (De Souza-Teixeira et al., 2009; Petajan et al., 1996). Sin embargo, hoy en día existe evidencia científica sobre la frecuencia de actividad física demostrando ser un factor importante para obtener una mejora de la calidad de vida y de condición física, entre otros beneficios (Motl & Pilutti, 2012), llevándose a cabo programas

de entrenamiento adecuados para personas con EM, atendiendo a diferentes parámetros (Solari et al., 1999 citado en Pérez, Sánchez, De Souza-Teixeira, & Fernández, 2007).

Dentro de las variables que podemos medir en la composición corporal, la más importante en la esclerosis múltiple es la densidad mineral ósea (DMO), debido a que la DMO total es menor que en personas sanas, aumentando el riesgo de fractura (Dobson, Ramagopalan, & Giovannoni, 2012). Debido al aumento de sedentarismo de estas personas provocado por su enfermedad conduce a cambios en su composición corporal (Rietberg, 2005), implicando así pérdidas de masa magra y densidad mineral ósea (DMO) o aumento de masa grasa (MG). Estas personas con EM tienen un alto grado de sufrir osteoporosis, sin embargo, la discapacidad física es el principal impulsor en la pérdida de masa ósea junto con la duración de la enfermedad y dosis de tratamiento (Huang, et al., 2015).

Según Pilutti et al. (2014), los efectos de la actividad física vía online en la que incluye un seguimiento mediante podómetro y monitorización de la intensidad de la actividad realizada, se observaron aumentos tanto en el contenido mineral óseo como en la DMO siendo en esta un incremento del 0,9%. Actualmente existen evidencias recientes sobre la mejora de la fuerza muscular y la DMO con entrenamiento en plataforma vibratoria (Yang, et al., 2018). Si hablamos del trabajo de equilibrio en la esclerosis múltiple, la debilidad y rigidez muscular, junto con la descoordinación provocada por la espasticidad, llevan a la pérdida de estabilidad teniendo que modificar la postura corporal y el patrón de marcha (Ayán, 2006).

Otro factor asociado es la fuerza muscular, la investigación científica sobre esta materia ha demostrado que los pacientes con esclerosis múltiple muestran menores niveles de fuerza isométrica, isocinética e isotónica, en comparación con personas sanas, siendo esta debilidad mayor en las extremidades inferiores (Petajan et al., 1996). Según Kent-Braun, Sharma, Weiner & Miller (1994), la disminución de fuerza en los pacientes de EM se debe a trastornos metabólicos musculares, por lo tanto, se debe intentar mejorar la fuerza, sobre todo de los grupos musculares no afectados, con objeto de compensar las deficiencias.

Actualmente aquellas metodologías encaminadas a mejorar la producción de fuerza parecen mostrar los mejores resultados para reducir el deterioro de la contracción muscular provocado por la enfermedad (Dalgas et al., 2013; Kjølhed et al., 2012). Concretamente, este entrenamiento se ha mostrado eficaz para mejorar la actividad muscular observada mediante electromiografía de superficie (Dalgas et al., 2013). Estas mejoras en la contracción muscular pueden suponer incrementos de la fuerza muscular de hasta un 36% dependiendo de la metodología de entrenamiento empleada (Jørgensen et al., 2017). Existen también estudios en los cuales, como resultados de un entrenamiento de fuerza los pacientes alcanzan un mayor equilibrio, coordinación y confianza en sí mismos (Summers, McCubbin & Manns, 2000).

Autores como Skjerbæk et al. (2013) han observado que los entrenamientos de fuerza de carácter progresivo con cargas submáximas provocan un menor aumento de la temperatura corporal en comparación con los entrenamientos aeróbicos o de resistencia, por lo que en pacientes en los que el aumento de calor suponga una pérdida de rendimiento, ánimo, etc., este tipo de entrenamiento sería el más recomendado. El programa de entrenamiento consiste en realizar 3 series de 6 repeticiones de cada uno de los siguientes ejercicios propuestos al 60% RM, (Leg extension. Leg curl, Prensa ½ squat, flexo-extensiones de gemelo, press banca y jalón polea) y de los miembros superiores (elevaciones laterales, frontales, remo con mancuerna, curl alterno y simultáneo).

Debido a todos los síntomas que presenta esta enfermedad relacionados con la fuerza como son la rigidez, descoordinación y la debilidad muscular, los propósitos del presente estudio son evaluar los efectos de un programa de entrenamiento de 10 semanas de fuerza en pacientes con esclerosis múltiple. Planteando la hipótesis de que el trabajo realizado de fuerza en ese periodo de

tiempo mejora los niveles de fuerza, equilibrio y calidad de vida, manteniendo el nivel de DMO en personas con EM.

### **Metodología**

#### *Diseño de la investigación.*

La investigación se realizó a través de una metodología experimental, con un diseño preexperimental, basándose en un Pre – Tratamiento – Post de un solo grupo, debido a la complejidad de captar a una gran muestra de estas características, al igual que en los estudios de De Souza-Teixeira et al. (2011), Dodd, Taylor, Denisenko, & Prasad (2006), entre otros que no utilizan grupo control.

#### *Participantes.*

El estudio está compuesto por un grupo experimental (n= 11), formado por 7 mujeres y 4 hombres con EM. Todos pertenecían a la Asociación de Esclerosis Múltiple de Toledo (ADEMTO) y asistían una vez a la semana a una sesión de fisioterapia de manera complementaria al entrenamiento donde realizaban sesiones de movilidad articular y tratamientos para la mejora de la espasticidad.

Debido a los diversos factores de la enfermedad, la muestra se divide dos grupos, denominándolos grupo ambulante (n=7) y no ambulante (n=4), motivado por su clasificación en la escala EDSS. Para captar a dichos participantes desarrollamos algunos criterios de exclusión; operación o fractura en alguno de los miembros superiores o inferiores en el último año, presentar alguna condición médica de gravedad, como pueden ser dolencias cardiovasculares o pulmonares y padecer úlceras por presión (en el caso de los no ambulantes).

Todos los sujetos realizaron el programa de entrenamiento de forma voluntaria, además los propios participantes firmaron una hoja de consentimiento, para tener presente la información de los riesgos que podía producir la actividad y para permitir publicar los datos en este estudio.

#### *Procedimiento*

El material utilizado para la realización de los test de evaluación tanto en el pre-test, como del post-test fue: Lunar iDXA GE Healthcare (Shanghai, China) mediante el cual se realizaba la medición de la composición corporal tanto el pre como en el post a primera hora de la mañana a los sujetos del estudio, el Dinamómetro Isocinético Biodex System 3 Pro (Biodex Medical System, Inc. Shirley, New York) a través de este instrumento se tomaron los valores de fuerza isocinética, con la Plataforma de equilibrio o Biodex Balance System SD PRIM (Biodex Medical System, Inc. Shirley, New York) como bien indica su nombre se llevaron a cabo los diferentes test de estabilidad. Para medir la fuerza isotónica de los pacientes utilizamos el EV PRO Isocontrol Dinámico 5.2 Quasar Control S.L. (Madrid) y un cuestionario de calidad de vida “WHOQOL-BREF” para aclarar el estado emocional de nuestros sujetos. Todos los sujetos realizaron una sesión previa de familiarización con los instrumentos de evaluación, realizando una vez el test sin llegar a finalizarlo para evitar que hubiese una adaptación a este entre el pre y el post.

De esta forma después de realizar la densitometría y seguidamente el test de calidad de vida, se pasó a realizar la prueba del Dinamómetro Isocinético, aquí el grupo ambulante realizó un ejercicio del miembro superior e inferior, en cambio, el grupo no ambulante solo realizó un ejercicio del tren superior, debido a la pérdida de funcionalidad en el tren inferior.

Los ejercicios realizados en el miembro superior fueron, una abducción/aducción de hombro y en el miembro inferior una flexo-extensión de rodilla, ambos ejercicios se realizaron con un Protocolo Isocinético Bilateral, con movimiento concéntrico/concéntrico, así bien, se realizaron 3 series de 4 repeticiones. Cada una de estas series se realizaba a distintas velocidades (300/300 %/s; 240/240 %/s; 180/180%/s) con 10 segundos de descanso entre serie y un frenado de 7, para obtener una menor tensión en la articulación al ejecutar el movimiento. El rango de movimiento (ROM) de



la articulación implicada, era establecido según la funcionalidad de los pacientes, siendo imprescindible una perfecta alineación entre el eje de rotación de la articulación sometida a estudio y el eje de rotación del dinamómetro.

La posición del paciente en el dinamómetro se adaptó de forma óptima para aislar los grupos musculares que eran objeto de estudio, e impedir la posibilidad de compensación o implicación de otra musculatura distinta a la propia de estudio, realizando una fijación mediante cinchas lo más estables y seguras posibles a cada participante. Una vez colocado el sujeto en la posición correcta antes del inicio de la prueba, se ejecutó un calentamiento, siguiendo a Medina-Pérez et al. (2014). Este consistía en realizar 10 repeticiones de forma lenta y progresiva, provocando así la adaptación de la musculatura de los pacientes con esclerosis múltiple, a continuación, se realizó el test de esfuerzo máximo dejando un descanso de 2 minutos entre el calentamiento y el inicio de este.

A continuación, pasamos a la plataforma de equilibrio, se llevaron a cabo dos pruebas, la primera con la plataforma fija y la segunda con la plataforma liberada, se realizaban 3 repeticiones de cada una, haciendo la media de las tres para obtener los resultados.

Por último, en el gimnasio de la Facultad se utilizó el Isocontrol, para hacer un test de 1RM en sentadilla (Multipower) y press de banca en el grupo ambulante, en cambio en el grupo no ambulante el test de 1RM se ejecutó en una máquina de poleas realizando un ejercicio de extensión de hombro. El material utilizado durante el desarrollo de estos ejercicios fue en máquinas Innovate, Telju Fitnes.

Para formalizar este procedimiento, se realizó una pequeña prueba piloto para tener en cuenta el tiempo de duración de las pruebas en su conjunto, en la que participaron dos sujetos, uno de cada grupo para poder asignar los ejercicios adecuados dependiendo de la funcionalidad de los grupos, además de una velocidad media para ambos sin demasiada complejidad en el Dinamómetro Isocinético.

### *Procedimiento Experimental*

Una vez realizados los test anteriores en el pre-test a cada uno de los participantes, se comenzó con el programa de preparación física enfocado a la fuerza resistencia progresiva siguiendo las pautas de la bibliografía revisada. Este programa se complementó con una sesión de fisioterapia impartida por los especialistas de ADEMTO, trabajando la movilidad articular y la espasticidad. Otro tipo de materiales que se utilizaron para el desarrollo de las sesiones de entrenamiento fueron: máquinas de gimnasio, colchonetas, gomas elásticas, pesas, toallas, balones y fitball.

Durante el programa de entrenamiento los pacientes realizaron 3 series de 6 repeticiones de cada uno de los siguientes ejercicios propuestos al 60% RM, (“Leg extensión, leg curl, prensa ½ squat, flexo-extensiones de gemelo, chest press y jalón polea) y de los miembros superiores (elevaciones laterales, frontales, remo con mancuerna, curl alterno y simultáneo). Con objeto de ajustar las cargas de entrenamiento durante el programa de intervención se realizó una revalorización del test 1RM a las 5 semanas de entrenamiento. Las sesiones comenzaban con 5’ de ejercicio cardiovascular en tapiz rodante o cicloergómetro, seguida de los ejercicios planificados para toda la intervención. Al finalizar la sesión para la vuelta a la calma se realizaron estiramientos de la musculatura implicada. En ambos grupos sus sesiones se dividieron en calentamiento, parte principal y estiramientos, además se realizaba un seguimiento de la fatiga que acumulaban los sujetos durante el desarrollo de la sesión y al final de esta de manera verbal. La diferencia es que el grupo ambulante se centraba mucho más en ejercicios específicos de fuerza y tenían una parte cardiovascular en el calentamiento y vuelta a la calma y el grupo no ambulante, además, de realizar ejercicios con peso, se centraban más en ejercicios de movilidad para la parte más afectada del cuerpo.

### *Análisis de Datos.*

Para llevar a cabo el análisis de datos de este estudio se utilizó el paquete estadístico SPSS ® V. 21.0 para Windows 7 (SPSS Inc., Chicago, IL, EE.UU.). En primer lugar, se realizó la prueba

de Shapiro-Wilk, debido al tamaño y características de la muestra con el fin de analizar la distribución de los datos y verificar su normalidad. Aquellas variables que seguían una distribución normal se les aplicó la Prueba T de Student para muestras relacionadas, con un intervalo de confianza del 95%.

En cambio, a aquellas variables que presentaron una distribución no paramétrica se utilizó la prueba de Wilcoxon para muestras relacionadas, estableciendo un nivel de significación de  $p \leq 0,05$ . Para cada variable se calculó la media, la desviación estándar (SD), el error típico de la media (ET) y el tamaño del efecto (ES) como estadísticos descriptivos.

## Resultados

A continuación, se realiza un análisis clínico-funcional de la muestra del estudio.

**Tabla 1.** *Análisis clínico-funcional de la muestra.*

Sujeto (n)	Edad (años)	Peso (kg)	Talla (cm)	Años con EM	Tipo de EM	Lado Afectado	Ambulante
1	48	84	184	12	RR	Izquierdo	SI
2	42	51	160	24	RR	Derecho	SI
3	38	60	175	3	RR	Derecho	SI
4	58	58	160	12	PP	Igual	SI
5	53	58	163	15	RR	Izquierdo	SI
6	49	73	165	18	RR	Izquierdo	SI
7	52	58	160	20	SP	Derecho	SI
8	35	71	170	17	SP	Izquierdo	NO
9	49	63	164	22	SP	Izquierdo	NO
10	38	68	165	18	SP	Derecho	NO
11	49	75	165	22	SP	Izquierdo	NO
<b>Media ±</b>	46,45 ±	65,36 ±	166,45 ±				
<b>DS</b>	6,89	9,70	7,37				

n (muestra); kg (kilogramos); cm (centímetros); EM (Esclerosis Múltiple)

### *Resultados obtenidos en la evaluación del Dinamómetro Isocinético.*

En la tabla 2 se representan las variables correspondientes al Dinamómetro Isocinético con mayor relevancia para el estudio de la fuerza en parámetros isocinéticos, midiendo el pico par en newton/metro (N/m), así bien, se valoró el movimiento del miembro superior en todos los participantes con la abducción y aducción en brazo derecho e izquierdo. En cambio, solo hacemos referencia al miembro inferior en grupo ambulante, donde se observó el movimiento de extensión y flexión en pierna derecha e izquierda, diferenciando en cada caso las velocidades utilizadas en la prueba (300/300; 240/240; 180/180°/s).

Tabla 2. Prueba realizada con el Dinamómetro Isocinético.

n	Variable	PRE media	SD	ET	ES	POST media	SD	ET	ES	SIG. <sup>b</sup>	IC 95% Inf.	IC 95% Sup.
11	Pico Par Brazo Abducción Derecho 300	27,06	16,16	5,39	-1,73	40,01*	22,29	7,43	-1,79	0,014	-22,51	-3,40
11	Pico Par Brazo Aducción Derecho 300	26,54	13,93	4,64	-0,69	43,04	37,08	12,36	-1,98	0,201	-43,78	10,78
11	Pico Par Brazo Abducción derecho 240	30,54	19,35	6,45	-2,01	39,96	26,64	8,88	-1,74	0,084	-20,40	1,58
11	Pico Par Brazo Aducción Derecho 240	37,41	25,15	8,38	-1,83	44,00	30,91	10,30	-1,89	0,058	-18,64	-0,54
11	Pico Par Brazo abducción Derecho 180	30,38	21,23	7,08	-2,11	38,96*	24,12	8,04	-1,77	0,037	-16,48	-0,68
11	Pico Par Brazo aducción Derecho 180	32,59	22,09	7,36	-1,88	39,20	27,87	9,29	-1,91	0,163	-16,53	3,31
11	Pico Par Brazo abducción Izquierdo 300	28,78	13,87	4,62	-1,60	42,10*	19,00	6,33	-0,57	0,035	-25,45	-1,19
11	Pico Par Brazo aducción Izquierda 300	31,06	13,72	4,57	-1,26	41,74	27,09	9,03	-0,86	0,061	-28,63	-0,75
11	Pico Par Brazo abducción Izquierda 240	31,57	18,84	6,28	-1,53	46,77	21,72	7,24	-0,40	0,072	-32,11	1,71
11	Pico Par Brazo aducción izquierdo 240	29,90	22,77	7,59	-1,41	40,17	25,08	8,36	-0,85	0,120	-23,86	3,33
11	Pico Par Brazo Abducción Izquierdo 180	31,90	19,60	6,53	-1,51	43,19	20,53	6,84	-0,49	0,105	-25,55	2,98
11	Pico Par Brazo Aducción Izquierdo 180	28,56	19,26	6,42	-1,26	38,01	22,54	7,51	-0,68	0,076	-20,17	1,26
7	Pico Par Pierna derecha extensión 300	54,98	23,79	9,71	-2,38	69,97	36,42	14,87	-1,98	0,154	-37,94	7,97
7	Pico Par Pierna derecha flexión 300	34,23	23,75	9,70	-2,29	37,00	22,68	9,26	-2,18	0,367	-9,94	4,41
7	Pico Par Pierna Derecha extensión 240	60,98	40,07	16,36	-2,34	66,63	38,82	15,85	-2,23	0,471	-24,29	12,99
7	Pico Par Pierna Derecha flexión 240	34,88	25,22	10,30	-2,27	35,90	24,01	9,80	-2,21	0,818	-11,81	9,78
7	Pico Par Pierna Derecha extensión 180	65,72	40,78	16,65	-2,36	70,28	46,50	18,98	-2,35	0,529	-21,95	12,81
7	Pico Par Pierna Derecha flexión 180	35,18	22,78	9,30	-2,33	37,13	25,22	10,29	-2,35	0,662	-12,75	8,85
7	Pico Par Pierna Izquierda extensión 300	55,55	30,67	12,52	-1,91	49,88	23,57	9,62	-2,21	0,314	-7,35	18,69
7	Pico Par Pierna Izquierda flexión 300	31,45	27,76	11,33	-2,04	35,82	23,06	9,42	-1,74	0,347	-15,18	6,45
7	Pico Par Pierna Izquierda extensión 240	55,95	36,97	15,09	-2,19	50,88	29,25	11,94	-2,29	0,304	-6,31	16,44
7	Pico Par Pierna Izquierda flexión 240	34,00	26,15	10,68	-2,22	32,58	21,49	8,77	-1,49	0,829	-14,60	17,43
7	Pico Par Pierna Izquierda extensión	63,23	46,58	19,02	-2,20	61,37	36,39	14,86	-2,22	0,815	-17,57	21,30
7	Pico Par Pierna Izquierda flexión 180	35,40	25,05	10,23	-2,17	34,47	23,80	9,72	-1,91	0,872	-13,16	15,03

Diferencias significativas entre el pre y el post \* p≤0,05/\*\*p≤0,01.

n (muestra); SD (Desviación estándar); ET (Error típico de la media); ES (Tamaño del efecto); SIG<sup>b</sup> (Significación bilateral); IC (Intervalo de confianza).

*Resultados obtenidos en la evaluación del Isocontrol.*

El test de 1RM en press de banca aparece en la tabla 3 y el test de sentadilla aparece en la tabla 4, estos fueron realizados por el grupo ambulante, encontrando en ambos casos diferencias significativas. Se observaron diferencias significativas como se muestra en la tabla 3 por ejemplo en fuerza media o en fuerza máxima al comparar el pre y el post.

**Tabla 3.** *Test 1RM-Press de banca.*

n	Variable	PRE	SD	ET	ES	POST	SD	ET	ES	SIG. <i>b</i>	IC 95% Inf.	IC 95% Sup.
7	Carga (kg) (MS)	24,42	16,2	6,61	-1,55	30,50**	19,01	7,76	-1,93	0,004	-15,27	-5,02
7	Vm (m/s) (MS)	0,18	0,01	0,00	-0,65	0,18	0,01	0,01	-0,78	0,741	-0,013	0,010
7	FmT (N) (MS)	240,2	159,34	65,05	-1,25	299,86**	187,64	76,6	-1,79	0,005	-91,39	-27,91
7	PmT (W) (MS)	39,9	31,58	12,89	-2,38	55,40**	30,02	12,26	-2,38	0,003	-22,81	-8,18
7	Fmáx (N) (MS)	324,78	190	77,57	-2,39	419,34**	220,92	90,19	-2,37	0,001	-130,32	-58,79

Diferencias significativas entre el pre y el post \*  $p \leq 0,05$  / \*\*  $p \leq 0,01$ .

n (muestra); SD (Desviación estándar); ET (Error típico de la media); ES (Tamaño del efecto); SIG<sub>b</sub> (Significación bilateral); IC (Intervalo de confianza); Miembro superior (MS); V (Velocidad); m (media); F (Fuerza); T (Total); P (Potencia); máx. (máxima); kg (Kilogramos); m/s (metros/segundo) N (Newton); W (Wattios).

**Tabla 4.** *Test 1RM-Sentadilla.*

n	Variable	PRE	SD	ET	ES	POST	SD	ET	ES	SIG. <i>b</i>	IC 95% Inf.	IC 95% Sup.
7	Carga (kg) (MI)	28,25	20,96	8,56	-2,28	41,75**	24,74	10,1	-2,24	0,002	-19,15	-7,84
7	Vm (m/s) (MI)	0,38	0,05	0,02	0,01	0,39	0,03	0,01	-0,36	0,585	-0,05	0,03
7	FmT (N) (MI)	279,14	205,42	83,86	-2,27	422,76**	248,5	101,45	-2,21	0,002	-206,08	-81,15
7	PmT (W) (MI)	105,51	78,22	31,93	-2,34	170,39**	97,19	39,68	-2,27	0,002	-91,45	-38,29
7	Fmáx. (N) (MI)	352,14	256,47	104,7	-2,27	544,67**	342,51	139,83	-2,29	0,005	-295,58	-89,46

Diferencias significativas entre el pre y el post \*  $p \leq 0,05$  / \*\*  $p \leq 0,01$ .

n (muestra); SD (Desviación estándar); ET (Error típico de la media); ES (Tamaño del efecto); SIG<sub>b</sub> (Significación bilateral); IC (Intervalo de confianza); Miembro inferior (MI). V (Velocidad); m (media); F (Fuerza); T (Total); P (Potencia); máx. (máxima); kg (Kilogramos); m/s (metros/segundo) N (Newton); W (Wattios).

El grupo no ambulante llevo a cabo el test de 1RM en extensión de hombro, en el que podemos observar diferencias significativas en la tabla 5.

**Tabla 5.** Test 1RM-Extensión de hombro.

n	Variable	PRE	SD	ET	ES	POST	SD	ET	ES	SIG. <sup>b</sup>	IC 95% Inf.	IC 95% Sup.
4	Carga (kg) (MS)	23,75	11,09	5,54	-1,55	40,00*	15,81	7,91	-1,93	0,023	-28,18	-4,31
4	Vm (m/s) (MS)	0,51	0,03	0,01	-0,65	0,46	0,05	0,02	-0,78	0,122	-0,021	0,111
4	AmT (m/s <sup>2</sup> ) (MS)	1,86	0,12	0,06	-0,22	1,8	0,31	0,15	-1,24	0,8	-0,55	-0,66
4	FmT (N) (MS)	196,06	36,59	18,3	-1,25	366,77*	93,53	46,77	-1,79	0,014	-276,4	-64,93

Diferencias significativas entre el pre y el post \*  $p \leq 0,05$ /\*\* $p \leq 0,01$ .

n (muestra); SD (Desviación estándar); ET (Error típico de la media); ES (Tamaño del efecto); SIGb (Significación bilateral); IC (Intervalo de confianza); Miembro superior (MS). V (Velocidad); m (media); F (Fuerza); T (Total); A (Aceleración); kg (Kilogramos); m/s (metros/segundos) N (Newton).

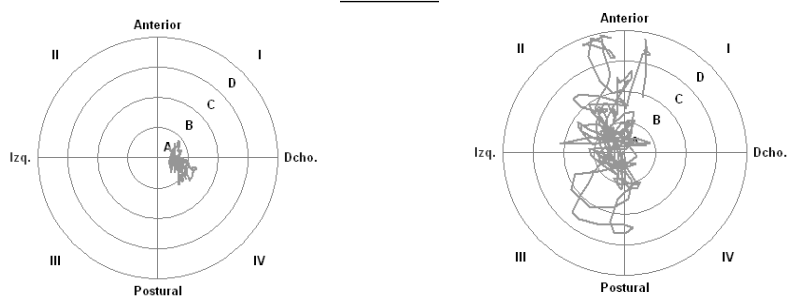
*Resultados obtenidos en la evaluación del equilibrio.*

En el equilibrio al comparar el pre y post no se observaron diferencias significativas, en la tabla 6 se representa el test con la plataforma en estático en las tres primeras filas de variables y el test con la plataforma liberada en las tres siguientes, estos test únicamente fueron realizados por el grupo ambulante. En este caso, debemos considerar que cuanto menor sea la puntuación, mayor es la estabilidad del sujeto, tomando el centro de la diana como puntuación 0, podemos observar el desplazamiento que se produce durante el test, tomando de ejemplo la figura 1.

**Tabla 6.** Pruebas en la plataforma de equilibrio.

n	Variable	PRE	SD	ET	ES	POST	SD	ET	ES	SIG. <sup>b</sup>	IC 95% Inf.	IC 95% Sup.
7	IEG	1,57	1,03	0,42	0,66	2,63	2,08	0,85	1,11	0,165	-2,75	0,618
7	IAP	1,05	0,82	0,33	0,37	1,53	1,19	0,49	0,84	0,078	-1,04	0,07
7	IML	0,88	0,77	0,31	0,60	1,65	1,73	0,71	1,01	0,237	-2,23	0,70
7	LEG	3,37	1,53	0,63	-0,65	3,3	2,46	1,00	1,37	0,945	-2,30	2,43
7	LAP	2,12	1,25	0,51	-1,14	1,7	0,99	0,40	1,58	0,475	-0,97	1,80
7	LML	2,12	0,88	0,36	0,16	2,48	2,14	0,87	1,28	0,636	-2,24	1,50

Diferencias significativas entre el pre y el post \*  $p \leq 0,05$ /\*\* $p \leq 0,01$ . I (Índice); n (muestra); SD (Desviación estándar); ET (Error típico de la media); ES (Tamaño del efecto); SIGb (Significación bilateral); IC (Intervalo de confianza); I (Índice); L (liberada).EG (estabilidad general); AP (anteroposterior); ML (medio-lateral).



**Figura 1.** Desplazamiento en la plataforma de equilibrio. Estática (izquierda)/Liberada (derecha).

Resultados obtenidos en la evaluación de la composición corporal.

Los resultados que se presentan en la tabla 7 están relacionados con la medición de la composición corporal de ambos grupos, no se han encontrado diferencias significativas en ninguna de las variables establecidas.

**Tabla 7.** Prueba de composición corporal.

n	Variable	PRE	SD	ET	ES	POST	SD	ET	ES	SIG. <sub>b</sub>	IC 95% Inf.	IC 95% Sup.
11	MasaT (kg)	66,44	10,36	3,28	-0,93	66,71	11,5	3,64	-0,97	0,652	-1,59	1,05
11	Masa MT(kg)	40,34	7,64	2,41	-1,59	40,35	8,64	2,73	-1,63	0,968	-1,01	0,46
11	Masa GT (kg)	23,87	6,22	1,97	0,46	24,18	7,24	2,29	0,48	0,491	-0,94	0,80
11	Masa G%	37,09	7,05	2,23	1,34	37,27	8,37	2,65	1,27	0,709	-0,54	1,18
11	DMO (g/cm <sup>2</sup> )	1,09	0,15	0,05	-1,01	1,09	0,14	0,05	-1,03	0,933	-0,01	0,01

Diferencias significativas entre el pre y el post \*  $p \leq 0,05$  / \*\*  $p \leq 0,01$ .

n (muestra); SD (Desviación estándar); ET (Error típico de la media); ES (Tamaño del efecto); SIG<sub>b</sub> (Significación bilateral); IC (Intervalo de confianza); T (Total); M (Magra); G (Grasa); % (porcentaje); kg (Kilogramo); g/cm (gramos/centímetros).

Resultados obtenidos en la evaluación de la calidad de vida.

En la tabla 8 y figura 2 representa los resultados relacionados con el cuestionario de calidad de vida realizado al grupo ambulante y no ambulante, en el que podemos destacar que existen cambios significativos en las variables de salud física, salud psicológica y en las relaciones interpersonales, teniendo en cuenta que el entrenamiento no ha tenido ninguna influencia relevante sobre el entorno de los participantes, mostrando en la siguiente figura las barras de error y encima de estas la desviación típica.

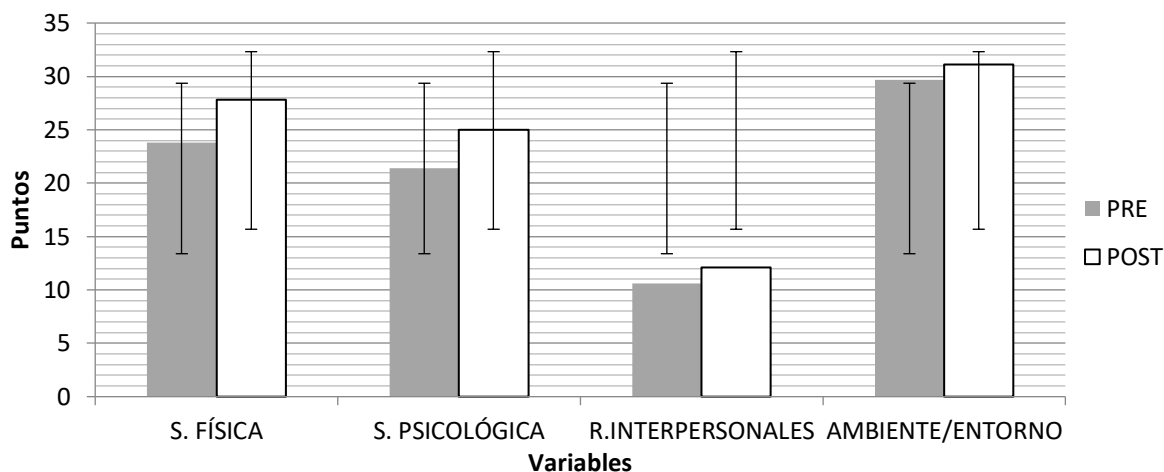
**Tabla 8.** Datos sobre la prueba del cuestionario de calidad de vida.

n	Variable	PRE	SD	ET	ES	POST	SD	ET	ES	SIG. <sub>b</sub>	IC 95% Inf.	IC 95% Sup.
11	S. Física	23,80	7,13	2,25	0,96	27,80**	5,47	1,73	0,82	0,002	-6,78	-1,22
11	S. Psicológica	21,40	6,28	1,98	0,47	25,00**	3,53	1,12	0,54	0,009	-6,60	-0,59
11	R. Interpersonales	10,60	3,34	1,06	-0,17	12,10**	2,88	0,91	0,05	0,002	-2,77	-0,23

11	Ambiente/Entorno	29,70	5,89	1,86	0,25	31,10	6,51	2,06	0,75	0,084	-5,52	2,72
----	------------------	-------	------	------	------	-------	------	------	------	-------	-------	------

Diferencias significativas entre el pre y el post \*  $p \leq 0,05$  / \*\*  $p \leq 0,01$ .

n (muestra); SD (Desviación estándar); ET (Error típico de la media); ES (Tamaño del efecto): SIGb (Significación bilateral); IC (Intervalo de confianza); S (Salud); R (Relaciones).



**Figura 2.** Cuestionario de calidad de vida “WHOQOL-BREF” en el grupo ambulante y no ambulante en el pre/post. S.(Salud); R. (Relaciones)

### Discusión

Los principales hallazgos de este estudio tras un programa de entrenamiento de fuerza realizado en pacientes con esclerosis múltiple son las diferencias significativas en las variables de carga (kg), fuerza media total (N), fuerza máxima (N), potencia media total (W), y en las variables de relaciones interpersonales, salud física y psicológica, en el cuestionario “WHOQOL-BREF”, a través de los distintos test llevados.

Si bien existen una gran variedad de entrenamientos físicos que han sido aplicados con éxito en esta población, actualmente aquellas metodologías encaminadas a mejorar la producción de fuerza parecen mostrar los mejores resultados para reducir el deterioro de la contracción muscular provocado por la enfermedad (Dalgas et al., 2013; Kjølhed et al., 2012).

#### Fuerza

En este estudio, aparecen diferencias significativas en la evaluación del Dinamómetro Isocinético, solo en la medición de abducción de brazo, a la velocidad de 300°/s (derecho e izquierdo) y a la velocidad de 180°/s (derecho) como se reflejó en la tabla 2, es decir, al no encontrarse diferencias significativas en el tren superior a la velocidad de 240°/s, ni en el tren inferior en estas mismas velocidades, puede indicar además de, una adaptación al instrumento a la hora de realizar el post-test, que el trabajo realizado en las sesiones de entrenamientos no lleva a mejorar el tipo de fuerza que se trabaja en este caso.

En el estudio de Dalgas et al. (2010) , en el que se realizaron 12 semanas de entrenamiento de fuerza isotónica, tampoco se encontraron mejoras en la medición de la fuerza isocinética al igual que nuestro estudio. Por tanto, quizás encontraríamos mejoras en todas las variables si realizásemos el entrenamiento con el dinamómetro isocinético.

Con la evaluación del Isocontrol sí que encontramos diferencias significativas en todas las variables medidas, excepto en la velocidad media total, como significante de

fiabilidad y reproducibilidad a la hora de realizar el test en el pre y post. Estas mejoras en la contracción muscular pueden suponer incrementos de la fuerza muscular de hasta un 36% dependiendo de la metodología de entrenamiento empleada (Cruickshank et al., 2015; Jørgensen et al., 2017).

La mayoría de los estudios publicados solamente realizan un trabajo de fuerza isotónica en el tren inferior, encontrando diferencias significativas entre el pre y el post (Dalgas et al., 2010; De Souza-Teixeira et al., 2009; Gutiérrez et al., 2005; White et al., 2004 citado en Pérez et al., 2007). Aun así podemos comparar nuestro estudio con el de Dodd et al. (2006), Dodd et al. (2011) y Taylor et al. (2006), ya que el procedimiento establecido es similar al nuestro, realizando un entrenamiento de 10-15 repeticiones máximas, en el que aparecen diferencias significativas, en ambos miembros.

Estudios como los de Fimland et al. (2010), Medina-Pérez et al. (2014) o Pérez et al. (2007), observaron diferencias significativas en la fuerza muscular de sus participantes, utilizando otros programas de entrenamiento diferentes a los de este estudio, como bandas elásticas o trabajo isométrico. Aunque todos los estudios están desarrollados en un periodo de entre 6 y 12 semanas de entrenamiento, no todos obtienen resultados satisfactorios en la medición de la fuerza como es en el caso de dos estudios (De Souza-Teixeira et al., 2011; Sabapathy et al., 2011) en el que no se encontró diferencias significativas en la fuerza muscular, pero si en la funcionalidad de los participantes.

### *Equilibrio*

Según Summers et al. (2000), el entrenamiento de fuerza mejora el equilibrio, encontrando estudios afines a este hecho y otros contradictorios. En el estudio de Gutiérrez et al. (2005), se observaron diferencias significativas en el equilibrio después de un entrenamiento de fuerza durante 8 semanas. También se encontraron diferencias en el estudio de Sabapathy et al. (2011), en el que se realizó un trabajo combinado (aeróbico y fuerza) durante 8 semanas, pero en dicho estudio asimilan las mejoras del equilibrio a los ejercicios de condición aeróbica.

En nuestro estudio, la medición del equilibrio puede observarse una tendencia a empeorar la estabilidad, sin saber con certeza si esto puede ser indicativo del entrenamiento de fuerza, o debido a las elevadas temperaturas climatológicas que hubo durante las mediciones del post, ya que debido a la sintomatología que tiene las personas con esclerosis múltiple afectan directamente a su movilidad.

En cambio, haciendo mención del estudio de Pérez et al. (2007), obtiene resultados similares a los nuestros, al no observar diferencias significativas entre el pre y post en la medición del equilibrio. Por lo tanto, quizás fuese necesario añadir al programa de entrenamiento ejercicios aeróbicos o propios del equilibrio para la mejora de este.

### *Composición Corporal*

En nuestro estudio, tras el programa de entrenamiento, no encontramos diferencias en la composición corporal, como ocurre con el estudio de Dalgas et al. (2010), que utilizaron como medición los pliegues cutáneos y la bioimpedancia de mano. Hay que tener en cuenta la DMO, esta es menor en personas con EM que en personas sanas, estando el índice normal entre 1,14 - 1,15 g/cm<sup>2</sup> (Batista et al., 2012), siendo la media de nuestros participantes de 1,09 ± 0,14 g/cm<sup>2</sup>. Aunque no hemos encontrado estudios en los que se realicen una medición de DMO antes y después de un trabajo de fuerza, podemos decir que esta se ha mantenido durante las 10 semanas de trabajo, siendo esto positivo para nuestra muestra.



### *Calidad de vida*

Por último, hacer mención a lo que puede llegar a tener mayor relevancia en este tipo de población, la calidad de vida. Este aspecto es importantísimo en las personas con cualquier tipo de discapacidad, ya que a partir de él desempeñan con mayor o menor dificultad las actividades de la vida diaria. La literatura actual revela que el 54% de las personas con esclerosis múltiple ven limitadas sus actividades diarias, y en el 83% de los casos sus síntomas han afectado en el rendimiento laboral mostrando también un impacto positivo sobre otros síntomas de la enfermedad, tales como la fatiga percibida (8,2%) y la calidad de vida (8,3%) (Cruickshank, et al., 2015).

En nuestro estudio podemos observar que el hecho de formar y trabajar en grupo da resultados positivos y significativos tras el programa de entrenamiento, en las variables de salud física, salud psicológica y relaciones interpersonales, resultados muy similares a los estudios Dodd et al. (2006) y Dodd et al. (2011).

Finalizar enfatizando que, los participantes concluyeron el estudio con unas sensaciones muy positivas hacia la actividad física, además de mejorar factores motivacionales, de autoconcepción y confianza en sí mismos para realizar las actividades de la vida diaria.

Algunas de las limitaciones relacionadas con el estudio pueden ser qué; el tamaño de la muestra sea demasiado pequeño, existen una gran variedad de entrenamientos que han sido aplicados a este tipo de población, pero ningún entrenamiento estandarizado aunque actualmente aquellas metodologías encaminadas a mejorar la producción de fuerza parecen mostrar los mejores resultados para reducir el deterioro de la contracción muscular provocado por la enfermedad (Dalgas et al., 2013; Kjølhedde et al., 2012) y sobre todo el no tener un grupo control, pero si tenemos en cuenta la revisión bibliográfica realizada sobre el tema, muchos de los estudios no utilizan grupo control (De Souza-Teixeira et al., 2011; Dodd, Taylor, Denisenko, & Prasad, 2006; Gutiérrez et al., 2005; Pérez et al., 2007; Sabapathy, Minahan, Turner, & Broadley, 2011; Taylor, Dodd, Prasad, & Denisenko, 2006;) y los estudios que si lo utilizan, la muestra nunca tiende a mejorar, al no realizar ningún tipo de intervención por las características de la enfermedad (Dalgas et al., 2010; Fimland, Helgerud, Gruber, Leivseth, & Hoff, 2010; Medina-Pérez, De Souza-Teixeira, Fernandez-Gonzalo, & de Paz-Fernández, 2014), así bien tener un solo grupo no sería un inconveniente para el desarrollo del estudio.

### **Conclusiones**

- Tras el programa de entrenamiento de fuerza realizado en pacientes con esclerosis múltiple, los resultados muestran que este tipo de trabajo contribuye a la mejora de la fuerza muscular, manteniendo su densidad mineral ósea.
- Existen transferencias positivas del trabajo físico realizado en el programa de entrenamiento con la mejora de la calidad de vida de los participantes mejorando aspectos psicológicos y sociales.
- El programa de entrenamiento no responde a mejoras en el equilibrio, ni a la totalidad de todas las variables de fuerza isocinética.

Teniendo en cuenta las anteriores conclusiones se pueden crear protocolos de entrenamiento de fuerza para las personas con EM en el intervalo 6-8 según la escala EEDSS, actualmente inexistentes, con el objetivo de ayudar en el tratamiento multidisciplinar de este colectivo para reducir la sintomatología que padecen.

**Referencias bibliográficas**

- Ayán, C.L. (2006). *Esclerosis Múltiple y Ejercicio Físico*. Sevilla: Wanceulen.
- Batista, S., Teter, B., Sequeira, K., Josyula, S., Hoogs, M., Ramanathan, M. et al. (2012). Cognitive impairment is associated with reduced bone mass in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 18(10), 1459-1465. Doi:10.1177/1352458512440206
- Burks, J.S. & Jhonson, K.P. (2000). *Multiple Sclerosis: Diagnosis, Medical Management and Rehabilitation*. Demos Publication. New York.
- Calero, M.D., Hernández, I., López, E. & Zafra, I. (2002). *Actuación del fisioterapeuta en esclerosis múltiple*. Granada: Alcalá.
- Carvalho, A., Sant'Anna, G., Santos, C.S., Frugulhetti I.P. León, S.A. & Quirico-Santos, T. (2003). Determinação de autoanticorpos para antígenos de mielina no soro de pacientes HLA-DQB1\*0602 com esclerose múltipla. *Arquivo de neuro-psiquiatria*, 61 (4), 968-973.
- Cruickshank, T. M., Reyes, A. R., & Ziman, M. R. (2015). A systematic review and meta-analysis of strength training in individuals with multiple sclerosis or Parkinson disease. *Medicine*, 94(4), e411.
- Dalgas, U., Stenager, E., Jakobsen, J., Petersen, T., Overgaard, K., & Ingemann-Hansen, T. (2010). Muscle fiber size increases following resistance training in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 16(11), 1367-1376. Doi:10.1177/1352458510377222
- Dalgas, U., Stenager, E., Lund, C., Rasmussen, C., Petersen, T., Sorensen, H., Overgaard, K. (2013). Neural drive increases following resistance training in patients with multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, 260(7), 1822-1832. doi: 10.1007/s00415-013-6884-4
- De Souza-Teixeira, F., Costilla, S., Ayán, C., García-López, D., Gonzalez-Gallego, J., & De Paz-Fernández, J. (2009). Effects of resistance training in multiple sclerosis. *International Journal of Sports Medicine*, 30(4), 245-250. Doi: 10.1055/s-0028-1105944
- De Souza-Teixeira, F., Gonzalo, R. F., Murúa, J. A. H., Bresciani, G., Gutierrez, A. J., & Fernández, J. A. D. P. (2011). Elastic band training for multiple sclerosis patients: a pilot study. *Journal of Physical Therapy Science*, 23(2), 307-311. Doi: 10.1589/jpts.23.307
- Dobson, R., Ramagopalan, S., & Giovannoni, G. (2012). Bone health and multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 18(11), 1522-1528. Doi: 10.1177/1352458512453362
- Dodd, K., Taylor, N., Denisenko, S., & Prasad, D. (2006). A qualitative analysis of a progressive resistance exercise programme for people with multiple sclerosis. *Disability & Rehabilitation*, 28(18), 1127-1134. Doi: 10.1080/09638280500531842
- Dodd, K., Taylor, N., Shields, N., Prasad, D., McDonald, E., & Gillon, A. (2011). Progressive resistance training did not improve walking but can improve muscle performance, quality of life and fatigue in adults with multiple sclerosis: a randomized controlled trial. *Multiple Sclerosis Journal*, 17(11), 1362-1374. Doi: 10.1177/1352458511409084
- Enrat Prim (SD). Biodex Balance System. Revisado el 2 de junio de 2014.
- Federación Internacional de Esclerosis Múltiple (MSIF). Revisado el 5 de mayo de 2014; Disponible en: <http://www.msif.org/es/>.
- Fimland, M., Helgerud, J., Gruber, M., Leivseth, G., & Hoff, J. (2010). Enhanced neural drive after maximal strength training in multiple sclerosis patients. *European journal of applied physiology*, 110(2), 435-443. Doi: 10.1007/s00421-010-1519-2.
- Freeman, J., Fox, E., Gear, M. & Hough, A. (2012). Pilates based core stability training in ambulant individuals with multiple sclerosis: protocol for a multi-centre randomised controlled trial. *BMC neurology*, 12-19.

- Gallien, P., Nicolas, B., Robineau, S., Pétrilli, S., Houedakor, J., & Durufle, A. (2007, July). Physical training and multiple sclerosis. In *Annales de réadaptation et de médecine physique* (Vol. 50, No. 6, pp. 373-376). Elsevier Masson.
- GE Healthcare. Lunar iDXA. Revisado el 2 de junio de 2014.
- Gutiérrez, G., Chow, J., Tillman, M., McCoy, S., Castellano, V., & White, L. (2005). Resistance training improves gait kinematics in persons with multiple sclerosis. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 86(9), 1824-1829. Doi: 10.1016/j.apmr.2005.04.008
- Hafler, D. (2004). Multiple Sclerosis. *Journal of clinical investigation*, 113(6), 788-794.
- Hernández, F.J., Romero, J.M. & Izquierdo, G. (2011). ¿Está aumentando la incidencia de la esclerosis múltiple a nivel mundial? *Revista Española de Esclerosis Múltiple*, 3(19), 5-12.
- Huang, Z., Qi, Y., Du, S., Chen, G., & Yan, W. (2015). BMI levels with MS Bone mineral density levels in adults with multiple sclerosis: a meta-analysis. *International Journal of Neuroscience*, 125(12), 904-912.
- Jørgensen, M. L. K., Dalgas, U., Wens, I., & Hvid, L. G. (2017). Muscle strength and power in persons with multiple sclerosis—A systematic review and meta-analysis. *Journal of the neurological sciences*, 376, 225-241
- Kjølhede, T., Vissing, K., & Dalgas, U. (2012). Multiple sclerosis and progressive resistance training: a systematic review. *Multiple Sclerosis Journal*, 18(9), 1215-1228.
- Kent-Braun, J.A., Sharma, K.R., Weiner, M.W. & Miller, R.G. (1994). Effects of exercise on muscle activation and metabolism in multiple sclerosis. *Muscle Nerve*, 17(10), 1162-1169. Doi: 10.1002/mus.830171006
- Klonoff, H., Clark, C., Oger, J., Paty, D. & Li, D. (1991). Neuropsychological performance in patients with mild multiple sclerosis. *Journal Nervous Mental Disease*, 179 (3), 127-131.
- Lanzetta, D., Cattaneo, D., Pellegatta, D., & Cardini, R. (2004). Trunk control in unstable sitting posture during functional activities in healthy subjects and patients with multiple sclerosis. *Archives Physical Medicine Rehabilitation*, 85(2), 279-283.
- López, L.M. (2013). Esclerosis múltiple y ejercicio físico. En: J. López-Chicharro & A. Fernández, (Ed.), *Fisiología del Ejercicio*, (3º Reimpresión, pp. 939-947). Madrid: Médica Panamericana.
- Marcus, J.F., Shalev, S.M., Harris, C.A., et al. (2012). Severe hypercalcemia following vitamin D supplementation in a patient with multiple sclerosis: a note of caution. *Archives Neurology*, 69, 129–132. Doi: 10.1001/archneurol.201101199
- Martínez, E.G. (2010). Composición corporal: Su importancia en la práctica clínica y algunas técnicas relativamente sencillas para su evaluación. *Revista Científica Salud Uninorte*, 26(1), 98-116. Doi: 81715089011.
- Martin, C. L., Phillips, B. A., Kilpatrick, T. J., Butzkueven, H., Tubridy, N., McDonald, E., & Galea, M. P. (2006). Gait and balance impairment in early multiple sclerosis in the absence of clinical disability. *Multiple Sclerosis Journal*, 12(5), 620-628.
- Medina-Pérez, C., De Souza-Teixeira, F., Fernandez-Gonzalo, R., & de Paz-Fernandez, J.A. (2014). Effects of a resistance training program and subsequent detraining on muscle strength and muscle power in multiple sclerosis patients. *NeuroRehabilitation*, 20, 10-20. Doi: 10.3233/NRE-141062
- Motl, R., & Pilutti, L. (2012). The benefits of exercise training in multiple sclerosis. *Nature Reviews Neurology*, 8(9), 487-497. Doi: 10.1038/nrneuro.2012.136
- Ng, A.V., Miller, R.G., Gelinas, D. & Kent-Braun, J.A. (2004). Functional relationships of central and peripheral muscle alterations in multiple sclerosis. *Muscle Nerve*, 29(6), 843-852. Doi: 10.1002/mus.20038

- Páramo, M.D. & Izquierdo-Ayuso, G. (2007). Fatiga en la esclerosis múltiple. *Revista Española de Esclerosis Múltiple*, 1(5), 19-27.
- Pérez, C., Sánchez, V., De Souza-Teixeira, F. & Fernández, J. (2007). Effects of a resistance training program in multiple sclerosis Spanish patients: a pilot study. *Journal of sport rehabilitation*, 16(2), 143-152.
- Petajan, J.H., Gappmaier, E., White, A.T., Spencer, M.K., Mino, L. & Hicks, R.W. (1996). Impact of aerobic training on fitness and quality of life in multiple sclerosis. *Ann Neurology*, 39, 432 – 441. Doi: 10.1002/ana.470390405
- Pilutti, L. A., Dlugonski, D., Sandroff, B. M., Klaren, R. E., & Motl, R. W. (2014). Internet-delivered lifestyle physical activity intervention improves body composition in multiple sclerosis: preliminary evidence from a randomized controlled trial. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 95(7), 1283-1288.
- Rampello, A., Franceschini, M., Piepoli, M., Antenucci, R., Lenti, G., Olivieri, D. & Chetta, A. (2007). Effect of aerobic training on walking capacity and maximal exercise tolerance in patients with multiple sclerosis: randomized crossover controlled study. *Physical Therapy*, 87 (5), 545-555. Doi: 10.2522/ptj.20060085
- Rice, J., & Keogh, J. W. (2009). Power training: can it improve functional performance in older adults? A systematic review. *Int J Exerc Sci*, 2(2), 131-151.
- Rietberg, M. B., Brooks, D., Uitdehaag, B. M., & Kwakkel, G. (2005). Exercise therapy for multiple sclerosis. *The Cochrane Library*.
- Sabapathy, N., Minahan, C., Turner, G., & Broadley, S. (2011). Comparing endurance- and resistance-exercise training in people with multiple sclerosis: a randomized pilot study. *Clinical rehabilitation*, 25(1), 14-24. Doi: 10.1177/02692155110375908
- Skjerbæk, A. G., Møller, A. B., Jensen, E., Vissing, K., Sørensen, H., Nybo, L., ... & Dalgas, U. (2013). Heat sensitive persons with multiple sclerosis are more tolerant to resistance exercise than to endurance exercise. *Multiple Sclerosis Journal*, 19(7), 932-940
- Solari, A., Filippini, G., Gasco, P., Colla, L., Salmaggi, A., La Mantia, L., Farinotti, M., Eoli, M. & Mendozzi, L. (1999). Physical rehabilitation has a positive effect on disability in multiple sclerosis patients. *Neurology*, 52, 57-62.
- Summer, L.S., McCubbin, J.A. & Manns, P.J. (2000). The effects of resistance exercise on balance and gait speed in adults with multiple sclerosis. *Medical Science Sports Exercise*, S263.
- Taylor, N., Dodd, K., Prasad, D., & Denisenko, S. (2006). Progressive resistance exercise for people with multiple sclerosis. *Disability & Rehabilitation*, 28(18), 1119-1126. Doi: 10.1080/09638280500531834
- White, L.J., McCoy, S.C., Castellano, V., Gutiérrez, G., Stevens, J. et al. (2004). Resistance training improves strength and functional capacity in persons with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 10, 668-674. Doi: 10.1191/1352458504ms1088oa.
- Yang, F., Finlayson, M., Bethoux, F., Su, X., Dillon, L., & Maldonado, H. M. (2018). Effects of controlled whole-body vibration training in improving fall risk factors among individuals with multiple sclerosis: A pilot study. *Disability and rehabilitation*, 40(5), 553-560

**Artículo II. Fatigue in Multiple  
Sclerosis: General and Perceived  
Fatigue Does Not Depend on  
Corticospinal Tract Dysfunction.**

**[Fatiga en la esclerosis múltiple: la fatiga general y percibida  
no depende de la disfunción del tracto corticoespinal]**





# Fatigue in Multiple Sclerosis: General and Perceived Fatigue Does Not Depend on Corticospinal Tract Dysfunction

Laura Mordillo-Mateos<sup>1</sup>, Vanesa Soto-Leon<sup>1</sup>, Marta Torres-Pareja<sup>1,2</sup>, Diego Peinado-Palomino<sup>1,2</sup>, Nuria Mendoza-Laiz<sup>3</sup>, Carlos Alonso-Bonilla<sup>1</sup>, Michele Dileone<sup>4</sup>, Mario Rotondi<sup>5</sup>, Juan Aguilar<sup>6</sup> and Antonio Oliviero<sup>6\*</sup>

<sup>1</sup>FENNSI Group, Hospital Nacional de Paraplégicos, SESCAM, Toledo, Spain, <sup>2</sup>Facultad de Ciencias del Deporte, UCLM, Toledo, Spain, <sup>3</sup>CAFYD, Universidad Francisco de Vitoria, Madrid, Spain, <sup>4</sup>Advanced Neurorehabilitation Unit, Hospital Los Madroños, Madrid, Spain, <sup>5</sup>Unit of Internal Medicine and Endocrinology, Laboratory for Endocrine Disruptors, ICS Maugeri I.R.C.C.S., University of Pavia, Pavia, Italy, <sup>6</sup>Department of Neurophysiology, Hospital Nacional de Paraplégicos, SESCAM, Toledo, Spain

## OPEN ACCESS

### Edited by:

Lezlie Leocani,  
San Raffaele Hospital (IRCCS), Italy

### Reviewed by:

Moussa Antoine Chahh,  
Hôpitaux Universitaires Henri  
Mondor, France  
Giuseppe Lanza,  
Associazione Oasi Maria SS. Onlus  
(IRCCS), Italy

### \*Correspondence:

Antonio Oliviero  
antonio@sescam.jccm.es

### Specialty section:

This article was submitted to  
Multiple Sclerosis and  
Neuroimmunology,  
a section of the journal  
Frontiers in Neurology

Received: 11 May 2018

Accepted: 19 March 2019

Published: xx March 2019

### Citation:

Mordillo-Mateos L, Soto-Leon V,  
Torres-Pareja M, Peinado-Palomino D,  
Mendoza-Laiz N, Alonso-Bonilla C,  
Dileone M, Rotondi M, Aguilar J and  
Oliviero A (2019) Fatigue in Multiple  
Sclerosis: General and Perceived  
Fatigue Does Not Depend on  
Corticospinal Tract Dysfunction.  
Front. Neurol. 10:339.  
doi: 10.3389/fneur.2019.00339

**Background:** Multiple sclerosis (MS) is an autoimmune disorder of the CNS in which inflammation, demyelination, and axonal damage of the central nervous system coexist. Fatigue is one of the most disabling symptoms in MS and little is known about the neurophysiological mechanisms involved.

**Methods:** To give more mechanistic insight of fatigue in MS, we studied a cohort of 17 MS patients and a group of 16 age-matched healthy controls. Baseline Fatigue Severity Scales and Fatigue Rating were obtained from both groups to check the level of fatigue and to perform statistical correlations with fatigue-induced neurophysiologic changes. To induce fatigue we used a handgrip task. During the fatiguing task, we evaluated fatigue state (using a dynamometer) and after the task we evaluated the Borg Rating of Perceived Exertion Scale. Transcranial magnetic stimulation and peripheral electric stimulation were used to assess corticospinal tract and peripheral system functions before and after the task.

**Results:** Clinically significant fatigue and central motor conduction time were greater in patients than in controls, while motor cortex excitability was decreased and maximal handgrip strength reduced in patients. Interestingly, fatigue state was positively correlated to perceived fatigue in controls but not in patients. Furthermore, in the presence of similar fatigue state over time, controls showed a significant fatigue-related reduction in motor evoked potential (a putative marker of central fatigue) whereas this effect was not seen in patients.

**Conclusions:** in MS patients the pathogenesis of fatigue seems not driven by the mechanisms directly related to corticospinal function (that characterize fatigue in controls) but seems probably due to other "central abnormalities" upstream to primary motor cortex.

**Keywords:** fatigue, motor evoked potential, compound motor action potential, multiple sclerosis, motor cortex



## INTRODUCTION

Multiple sclerosis (MS) is an immuno-mediated disorder of the central nervous system (CNS) in which inflammation, demyelination, and axonal damage coexist (1). MS prevalence and incidence have increased progressively over time (2). Importantly, MS is commonly diagnosed between 20 and 40 years of age, affecting the early stages of working lives and leading to a further increase in social costs (3, 4). MS is characterized by sensory and motor symptoms, bladder and bowel problems, cognitive impairment and fatigue. Fatigue trait in MS was defined, by the Multiple sclerosis council for clinical practice guidelines, as "a subjective lack of physical and/or mental energy that is perceived by the individual or caregiver to interfere with usual and desired activities" (5). It occurs frequently and is considered one of the most disabling symptom since it interferes with the performance of daily activities (6). However, the pathophysiology of fatigue and the mechanisms involved are still poorly understood (7–11); Jaeger et al., 2018; Finke et al., 2015).

On the other hand, fatigue state, can be defined as the decline in peak force (torque) after performing an exercise intervention (Kluger et al., 2013). Generally, fatigue triggered by overstrain in healthy subjects, is mediated by muscular factors even if changes in the peripheral and central nervous system as well as lack of self-motivation (12) or a subjective decrease in mental/physical energy (13) are also involved (7, 14–16).

In this line, in healthy subjects it was demonstrated that the development of fatigue depends on the changes affecting several structures such as spinal cord, cerebral cortex and subcortical structures (14, 17, 18). Accordingly, it was recently shown that fatigue in MS patients depends on the changes of functionality of CNS (10, 11, 18–21), Silverman et al., 2010; Newland et al., 2016]. Since the impact of fatigue in daily life of MS patients is high and since 80–90% of MS patients present with fatigue (Newland et al., 2016), a more profound knowledge of the mechanisms involved in the fatigue development could help to better evaluate patients and ultimately could help to find new treatments.

Although several works seem to suggest that MS fatigue is associated to corticospinal dysfunction, other works did not confirm this causal link (10, 18, 20). Moreover, in healthy subjects not-fatiguing tasks did not lead to reduction in Motor Evoked Potentials (MEP) (i.e., post exercise depression) (22), while studies evaluating post-exercise depression of MEP amplitude in MS patients demonstrated variable results (increased in one study, reduced in another and similar to healthy subjects in 3 studies) and that the amount of post-exercise depression was not related to self-reported fatigue in MS (Yusuf and Koski, 2013).

In the present study, we aimed to give more mechanistic insights about the lack of post exercise depression in fatigued MS patients, by studying the effects of a fatiguing hand task on motor cortex and peripheral nerve functions and by looking for any correlation between neurophysiological parameters of central and peripheral fatigue, maximal handgrip strength (MHS) and subjective perception of fatigue. We hypothesized that the lack of post exercise depression in fatigued MS patients could be explained by different

neurophysiological alterations in motor cortex and peripheral nervous system functions.

## METHODS

### Participants

We enrolled 17 consecutive MS patients (4 males) and 16 healthy controls (8 males). The study protocol was approved by the Ethical Committee for Clinical Research (Toledo) and was performed according to the Declaration of Helsinki. All participants gave written informed consent prior to participation. Patients and controls were asked to quantify their weekly physical activity referring to recreational activity: they were asked for how many days a week and for how many hours a day they perform vigorous recreational activity (such as sport, fitness and other aerobic sports). Subjects that did not perform at least 3 h/week did not enter the study. All controls and patients were right-handed; handedness was checked by means of an interview (i.e., we asked the patients and subjects about their dominance).

Healthy subjects had a mean age ( $\pm$  SD) of  $33.2 \pm 12.4$  years (range: 24–59 years), with no neurologic or psychiatric diseases.

Patients were diagnosed with clinically definite MS (21) and had sufficient upper limb motor function to perform the handgrip task [Medical Research Council (MRC) muscle scale (rated from 0 to 5) in flexor and extensor hand muscles > 3]. MS patients (mean age  $\pm$  SD:  $36.3 \pm 9.5$  years; range: 29–59 years; controls vs. patients:  $p = 0.42$ ) were enrolled from the ADEMPTO (The Multiple Sclerosis Patients' Association of Toledo, Spain). No significant differences were found for male/female ratio ( $p = 0.114$ ). Expanded Disability Status Scale (EDSS) were used to evaluate neurological impairment and disability of the MS patients (19). No patients had clinical relapse in the 3 months preceding the study. All patients had clinical evidence of pyramidal signs (i.e., hyposthenia, augmented tendon reflexes, Babinski sign, etc.). Inclusion criteria were: (a) definite MS diagnosis; (b) disease duration > 3 years; (c) no cognitive impairment or any substantial decrease in alertness, language reception, or attention that might interfere with understanding instructions for motor testing (d) no known peripheral nerve pathologies affecting upper limb; (e) no concomitant neurological conditions, including any history of epilepsy and significant comorbidities; (f) no apraxia; (g) no excessive pain in any joint of the arms; (h) no contraindications to TMS such as metal head implants or cardiac pace-makers; (i) no advanced liver, kidney, cardiac or pulmonary disease; (j) no history of significant alcohol or drug abuse; (k) no major depression or severe psychiatric disorder; (l) practicing physical activity at least 3 h/week.

Clinical and demographic data of MS patients are described in Table 1.

All participants, after signing the informed consent, were interviewed and clinically evaluated by a neurologist to check for no gross signs of dementia, psychiatric disorders and/or apraxia and deficit of attention and completed the Fatigue Severity Scale (FSS). FSS is a self-administered 9-items-questionnaire that measures the severity of habitual fatigue in different situations with each item ranging from 1 to 7 (1 indicates



TABLE 1 | Clinical and demographic data of MS patients.

Subject	Clinical course	Disease duration (years)	EDSS	Pharmacological treatment				
				DMD	Spasticity	Pain	Fatigue	Others
1	SP	25	7		Baclofen		Fampidine	
2	RR	15	1					
3	SP	24	6.5	Azathioprine	Cannabidiol		Modafinil	
4	RR	20	4.5	Interferon beta-1a				Tolerodine Tartrate, Escitalopram, Venlafaxine
5	RR	19	3.5	Dimethyl-fumarate	Clobazepam			
6	SP	20	6	Interferon beta-1a	Baclofen		Amantadine	
7	SP	15	6	Fingolimod	Cannabidiol			Fluoxetine
8	SP	22	8		Baclofen			
9	SP	21	6.5		Clobazepam		Amantadine, Fampidine	
10	RR	9	2	Dimethylfumarate				
11	RR	27	5.5	Interferon beta-1a			Fampidine,	Escitalopram
12	RR	5	5.5	Rituximab		Pregabalin		ASA, Simvastatin, Trazodone
13	RR	8	4.5					
14	SP	5	5			Gabapentin		Latanoprost, Melatonin
15	RR	3	2	Interferon beta-1a				
16	RR	6.5	6.5	Interferon beta-1a	Baclofen			
17	SP	6	6	Azathioprine	Baclofen, Cannabidiol	Pregabalin		Omeprazol

EDSS, Expanded Disability Status Scale; DMD, disease modifying drugs; SP, Secondary Progressive; RR, Relapsing/Remitting

strong disagreement and 7 strong agreement), and with the final score representing the mean value of the 9 items. Clinically significant fatigue (CSF) was defined as FSS scores greater than or equal to 4 (23).

Moreover, participants were asked to rate fatigue (fatigue rating – FR) from 0 (no fatigue) to 10 (extreme fatigue) by means of a visual analog scale.

## MOTOR TASK

To study fatigue state, we used a handgrip task of 2 min in which subjects were asked to squeeze a hand dynamometer to produce maximal voluntary contraction: subjects were asked to maintain their maximal strength during the whole duration of the task and were verbally encouraged to provide maximum contractions. We a priori decided to evaluate the left hand in control group while both hands, in two separated sessions, were evaluated in MS patients.

Handgrip task was performed by using a hand-held dynamometer (Cibertec SA, Spain) while the subjects were seated with their shoulder adducted and neutrally rotated, elbow flexed at 90°, forearm in neutral position, and wrist between 0 and 30° dorsiflexion and between 0 and 15° ulnar deviation. During grasping, subjects were instructed to flex their fingers. Data were recorded on computer for later analysis using a CED 1401 A/D converter and Spike software (Cambridge Electronic Design, Cambridge, UK). Maximal handgrip strength (MHS) was defined as the highest peak torque (Newton, N) obtained

during the 2 min handgrip task for each participant. The entire dynamometer signal (2 min) was analyzed by dividing it in 20 s blocks (6 blocks in total, namely B1-B6). For each block, the modulus of the handgrip strength (HS) was quantified and data were expressed as Newton per seconds (N\*s). Force decay (i.e., modulus decay; FD) over the 2 min was considered as a marker of fatigue trait (last 20 s/first 20 s\* 100). Modulus is defined as area over the zero baseline but with all absolute values.

## EVALUATION OF PERCEIVED FATIGUE

At the end of each session, all subjects were asked to report their level of perceived intensity during handgrip using the Borg Rating of Perceived Exertion Scale (BRPES, range 6–20, where 6 means no exertion at all and 20 means maximal exertion). Although this is a subjective measure, a person's exertion rating may provide a fairly good estimate of physical activity (24). The total HS modulus of the whole task (THS- N\*s) was also calculated to quantify the total effort of each subject/patient. The ratio between the whole task modulus (root squared to reduce variability) and BRPES were also calculated. This indicates the effort perception relative to the continuous motor activity.

## NEUROPHYSIOLOGICAL STUDY

We aimed to study the effects of an isometric handgrip-fatiguing task on peripheral and central motor excitability of controls and MS participants (case-control study design).

For this reason we used Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) to evaluate central motor excitability and peripheral nerve stimulation for peripheral motor excitability.

TMS was performed to evaluate central motor excitability by assessing MEP modulus and central motor conduction time (CMCT) (see below for details) of both upper limbs in MS patients and of left upper limb in controls; these parameters were used as putative markers of corticospinal integrity (25).

Peripheral nerve electrical stimulation (pES) of the ulnar nerve was used to evaluate peripheral motor excitability by assessing compound muscle action potentials (CMAP) of the first dorsal interosseous (FDI) muscle (amplitude and latency) and the F wave latency (see below for details), again for both hands in MS patients and for left hand in controls.

Central motor excitability and peripheral nerve excitability were evaluated before and after a 2-min handgrip task both in MS patients and healthy controls.

### Transcranial Magnetic Stimulation

TMS recordings were performed while subjects at rest, with arm relaxed, elbow flexed at 90 degrees with the forearm and supinated hand lying on an armrest. Focal TMS of the hand area of right primary motor cortex (M1) was performed with a high-power Magstim 200 (Magstim Co., Whitland, UK), which delivers monophasic pulses. A figure-of-eight coil (model D70mm Alpha, Magstim Co., Whitland, UK) was held over the optimum scalp position to elicit motor responses in the FDI. Intensities were expressed as a percentage of the maximum output of the stimulator. Throughout all the experiments, TMS was applied with the handle of the coil pointing backwards, with the induced current flowing in a posterior-anterior (PA) direction. The optimum coil position was defined as the site where TMS consistently resulted in the largest MEP. Surface electromyography (EMG) was recorded from the FDI using adhesive electrodes in a belly-tendon montage. EMG signals were band-pass filtered (3Hz–3kHz) (Digitimer D360 amplifiers) and single trials were digitized (sampling rate 10kHz) and recorded on computer for later analysis using a CED 1401 A/D converter and Spike software (Cambridge Electronic Design, Cambridge, UK).

Resting motor threshold (RMT) was defined as the minimum stimulus intensity that produced a liminal MEP ( $>50 \mu\text{V}$  in 50% of 10 trials) with the tested muscle at rest (26, 27). MEPs were obtained by recording the responses from the relaxed FDI to 20 single-pulse TMS stimuli (5 s inter-stimulus interval).

Both for patients and controls, MEPs were obtained by recording the responses from the relaxed FDI to 20 single-pulse TMS and 20 peripheral nerve stimuli (5 s inter-stimulus interval). TMS intensity was set at 120% RMT and the same intensity was used at all-time points after fatiguing task. Modulus of MEPs ( $\text{MEP}_{\text{mod}}$ ) were off-line calculated ( $\text{mV} \cdot \text{sec}$ ) and utilized as the value of the dependent variable. Those that exceeded 2 standard deviations from the session average or that were preceded by clear EMG activation were manually rejected.  $\text{MEP}_{\text{mod}}$  decrement after fatiguing task at T1 was also calculated as percentage of baseline value ( $T1/T0 \cdot 100$ ). We will refer to this variable as

motor system fatigability (MF); the smaller the resulted value the bigger the MF.

Minimal MEP latency was measured to calculate CMCT (see below).

### Peripheral Electrical Stimulation

The ulnar nerve was stimulated via electrodes placed  $\sim 4 \text{ cm}$  apart along the ulnar side of the wrist. Stimuli were delivered to the electrodes from a constant current stimulator (pulse width  $200 \mu\text{s}$ , DS7A; Digitimer, UK) controlled by Spike-2 7.0 software (Cambridge Electronic Design Limited). EMG signals were obtained with the same parameters than used for TMS and from the same muscle (FDI).

Electrical RMT (eRMT) was defined as the minimum stimulus current required to evoke a CMAP of amplitude of approximately  $50 \mu\text{V}$  and this parameter was used to set stimulation intensity for the experimental session. Then, stimulation intensity was set at 150% eRMT for peripheral stimulation (Thomas et al., 2018) and then the same intensity was used at all-time points after the fatiguing task.

Modulus of the CMAPs were off-line calculated ( $\text{mV} \cdot \text{s}$ ) and utilized as the value of the dependent variable.

Furthermore, only in baseline condition, 10 supramaximal stimuli were delivered to obtain an F wave (and M wave) to allow CMCT calculation (see below). To obtain supramaximal stimulation, the stimulus intensity was increased in 5–10 mA to a level 10% higher than the point where the resultant CMAP did not increased in modulus.

### Central Motor Conduction Time

MEP latency (ms) provides evidence of the integrity of corticospinal tract; particularly the latency of the MEP reflects the conduction time for neural impulses from the cortex to muscles (28) and was determined as the minimum time recorded between TMS shock and MEP onset during the entire baseline recording block. MEP latency was used to calculate the CMCT by subtracting the peripheral conduction time (PCT) to the MEP latency. Peripheral conduction time was calculated using F wave approach and the following formula:  $(\text{minimal F wave latency} + \text{M wave latency})/2$  (29).

### Experimental Design: Effects of Induced Fatigue on Central and Peripheral Nervous System

Only in baseline condition we evaluated CMCT, F wave and M wave to supramaximal stimuli (bilaterally in patients and in the left hand in controls) for neurophysiological measures and FSS and FR for the evaluation of fatigue.

On the other hand, we aimed to study the effects of an isometric fatiguing hand task on peripheral and central motor excitability of control and MS participants (case-control study design).

Hence, we recorded 4 blocks of 40 trials each (20 MEPs and 20 CMAPs in a random order), one before the fatiguing task and 3 after it, as follows: baseline/T0 (before fatiguing task), T1 (immediately after the end of the task), T2 (1 min and 40 s after T1) and T3 (1 min and 40 s after T2). At the end of each session,



all subjects were asked to report their level of perceived intensity during handgrip using the BRPES.

In all sessions, subjects were seated comfortably and were instructed to refrain from speaking and to remain awake while in a calm, relaxed state till the beginning of handgrip task (and after the end of the handgrip task); the level of muscle contraction was continuously checked by means an audio-visual EMG feedback. The EMG background was measured in the 100ms preceding both TMS and electric pulses to test the level of muscle relaxation along the experiment. Experimental design is represented in Figure 1.

## STATISTICAL ANALYSIS

Before entering ANOVA data were checked for normality by means of Kolmogorov-Smirnov test. Data presented are uncorrected for multiple comparisons.

### Healthy and MS Group Comparison.

Male/female ratio was compared using a  $\chi^2$  test. FSS of both groups were compared using Mann-Whitney test. Moreover, a  $\chi^2$  test was used to compare CSF of both groups. Mean age and FR of both groups were compared using *t*-test for unpaired data. As left hand is concerned, CMCT, PCT, RMT, eRMT, MEP<sub>mod</sub> and CMAP<sub>mod</sub> of both groups were compared by means of *t*-test for unpaired data. To disclose any difference between dominant and non-dominant side, right hand data (CMCT, PCT, RMT, eRMT, MEP<sub>modulus</sub>, and CMAP<sub>modulus</sub>) from MS group were compared with the MS group left hand data (Table 2) using unpaired *t*-test. As five patients were taking drugs to treat fatigue, we compared the FSS and FR of MS patients receiving anti-fatigue drugs with those not receiving.

### Fatiguing Task

As left hand concerns, MHS and FD of both groups were compared using an unpaired *t*-test. Right hand data (MHS and FD) from MS group were compared with the MS group left hand data (Table 2) using unpaired *t*-test. BRPES were compared between MS patients and healthy subjects (and between hands in MS group) by means of Mann-Whitney test. FD was compared between groups (and in MS group between hands). Dynamometer signal over time was analyzed by dividing it in 6 20-sec-blocks: the modulus of each block was normalized to the MHS. Normalized data were entered into separate repeated-measures ANOVA, with BLOCK (B1, B2, B3, B4, B5, B6) as within-subject's factors and GROUP (MS, controls) as between-subject's factors. Fisher's Least significant difference (LSD) test was used for *post-hoc* comparisons.

### Effects of Fatiguing Task on Nervous System Excitability

Baseline MEP, CMAP and MF of both groups were compared using unpaired *t*-test. MEP and CMAP moduli were normalized to group-average baseline values before entering ANOVA. Note that this normalization, reduces between-group variability (imposing mean baseline values equal to 1), while maintaining the original within-group variability (scaling the variances), thus

respecting the homostaticity assumption of the ANOVA (the variance in baseline is not zero after the normalization) (30). Afterwards, normalized values were entered into two separate repeated measures ANOVAs (GROUP x TIME) for MEP and CMAP. LSD significant difference test was used for *post-hoc* comparisons. Right hand data from MS group were compared with the MS group left hand data. All results were considered significant at  $p < 0.05$ .

In order to exclude the effects of changes in peripheral system, MEP data were normalized to the baseline Maximal M-wave (CMAP data) and these values were entered into two separate repeated measures ANOVAs (GROUP x TIME) for MEP and CMAP.

### Correlation Analysis

Both in patients and controls, we performed Spearman test between FSS and FR vs. maximal handgrip strength (MHS) and force decay (FD), between BRPES vs. FD and MF to explore the influence of fatigue trait on the handgrip task and the influence of fatigue state vs. force decay and the change in MEP<sub>mod</sub> recorded after the task.

Only for MS patients, Spearman correlations between EDSS vs. FSS and FR and between FSS and FR vs. CMCT were performed to evaluate the impact of general fatigue on disability and the impact of corticospinal function on fatigue trait, respectively.

## RESULTS

All the participants tolerated the whole experimental procedure and none experienced TMS related side effects. One MS participant had no recordable MEPs in the left FDI muscle and this side was excluded from final analysis of the neurophysiological variables. Kolmogorov-Smirnov test showed that data had normal distribution.

Data are summarized in Table 2.

### Healthy and MS Group Comparison: Baseline Condition

FSS scores, FR, CMCT, RMT, and MEP<sub>mod</sub> were significantly different between groups (Table 2). Moreover, the CMAP<sub>mod</sub> was smaller in MS group (Table 2). Clinically significant fatigue was present in 11/17 MS patients and in 3/16 of healthy subjects ( $p < 0.05$ ). On the other hand, PCT, and eRMT were similar in both groups (Table 2). In MS group, no differences were observed between left and right hand (Table 2). No differences were observed between the MS patients taking and not taking anti-fatigue drugs in FSS, Fatigue Rating and Borg scale of both hands (all  $p > 0.5$ ). Figure 2 shows single MEP and CMAP in a representative control and a representative patient.

### Fatiguing Task

Maximal Handgrip Strength was significantly lower in MS group than in the control group, while force decay and Borg Scale were similar in both groups. Recordings from a

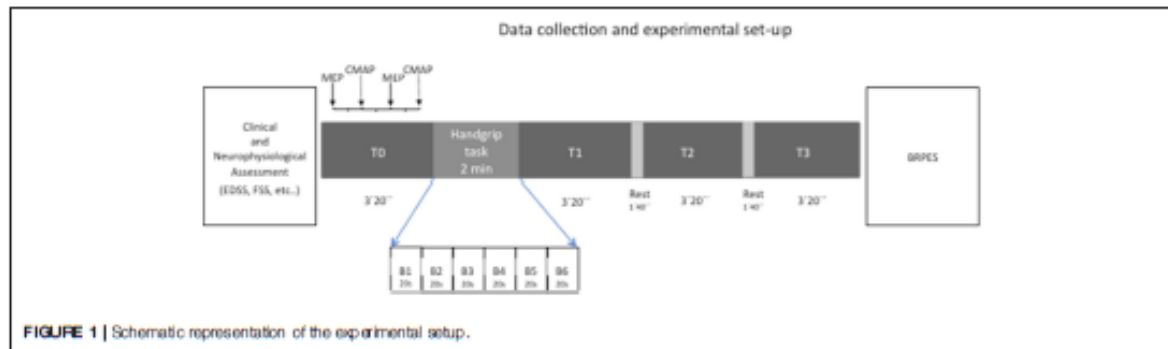


FIGURE 1 | Schematic representation of the experimental setup.

TABLE 2 | Summarized data of principle findings: comparison between healthy subjects and MS patients.

Variable	Healthy subjects (left hand)	Multiple sclerosis (left hand)	p MS vs. HS (left hand)	Multiple sclerosis (right hand)	p MS left vs. right
<b>CLINICAL VARIABLES</b>					
N	16	17			
EDSS		5.06 ± 1.93			
FSS	2.98 ± 0.91	4.67 ± 1.75	<b>0.0014**</b>	-----	-----
CSF (FSS≥4) n	3	11	<b>0.0076**</b>	-----	-----
FR	1.46 ± 1.22	4.92 ± 2.45	<b>&lt;0.0001*</b>	-----	-----
<b>NEUROPHYSIOLOGICAL VARIABLES</b>					
N	16	16		17	
CMGT (ms)	4.6 ± 1.0	7.7 ± 4.1	<b>0.0093*</b>	8.7 ± 3.8	0.4796*
PCT (ms)	15.2 ± 0.7	15.4 ± 0.5	0.4296*	15.5 ± 0.7	0.6311*
RMT (% MSO)	44.9 ± 9.9	62.8 ± 24.7	<b>0.0139*</b>	69.8 ± 22.7	0.5239*
eRMT (mA)	12.46 ± 3.70	12.17 ± 3.34	0.8134*	12.25 ± 3.37	0.9143*
MEP (mVs) 120%RMT	0.0129 ± 0.0070	0.0052 ± 0.0032	<b>0.0007*</b>	0.0077 ± 0.0083	0.1479*
CMAP (mVs) 150%eRMT	0.0237 ± 0.0150	0.0141 ± 0.0030	<b>0.0241*</b>	0.0122 ± 0.0034	<b>0.0000*</b>
MF (T1/T0) (%)	72.916 ± 39.3	113.943 ± 51.1	<b>0.0161*</b>	99.102 ± 33.5	0.3299*
MF (T2/T0) (%)	84.856 ± 29.51	107.90 ± 40.42	<b>0.0763*</b>	105.493 ± 39.4	0.8685*
<b>MOTOR TASK AND PERCEIVED FATIGUE</b>					
N	16	16		17	
MHS (N)	239.485 ± 139.742	107.65 ± 43.898	<b>0.0021*</b>	125.253 ± 46.487	0.110*
FD (%)	73.562 ± 17.409	81.914 ± 29.49	0.3399*	80.216 ± 20.08	0.897*
BRPES	14.6 ± 1.7	13.7 ± 2.2	0.196**	13.6 ± 1.8	0.973**
POWER (N%)	15492.26 ± 9832.35	5641.26 ± 3096.91	<b>0.001*</b>	7057.76 ± 3379.89	0.153*
POWER/BRPES	0.0013 ± 0.0008	0.013 ± 0.041	<b>0.005*</b>	0.0023 ± 0.001	0.222*

\*, T-test; \*\*,  $\chi^2$ ; \*\*\*, Mann-Whitney

EDSS, Expanded Disability Status Scale; FSS, Fatigue Severity Scale; CSF, Clinically Significant Fatigue; FR, Fatigue Rating; CMGT, Central Motor Conduction Time; PCT, Peripheral Conduction Time; RMT, Resting Motor Threshold; eRMT, electrical Resting Motor Threshold; MEP, Motor Evoked Potential; CMAP, Compound Motor Action Potential; MF, Motor System Fatigability; MHS, maximal handgrip strength; FD, Force decay; BRPES, Borg Rating of Perceived Exertion Scale. Bold values indicate significant difference between groups.

representative control and a representative patient are shown in Figure 3.

When comparing force decay and Borg Scale in dominant and non-dominant side in MS patients, no differences were found (Table 2). In few words, both patients and controls evaluated the muscular effort produced during handgrip as "somewhat hard." Moreover, no differences were observed in Borg Scale when comparing left to right hand in patients (Table 2).

We compared force decay between groups (and in MS group between hands). Normalized data showed a progressive, significant decrement of the modulus over time [ANOVA, TIME:  $F_{(5,150)} = 68.489, p < 0.001$ ] in both groups without any significant difference between MS and control groups [ANOVA, TIME x GROUP:  $F_{(5,150)} = 1.125, p = 0.35$ ]. Similar results were obtained when left and right hand were compared in MS group [ANOVA, TIME:  $F_{(5,155)} = 100.09, p < 0.001$ ; TIME x HAND:  $F_{(5,155)} = 1.35, p = 0.25$ ].

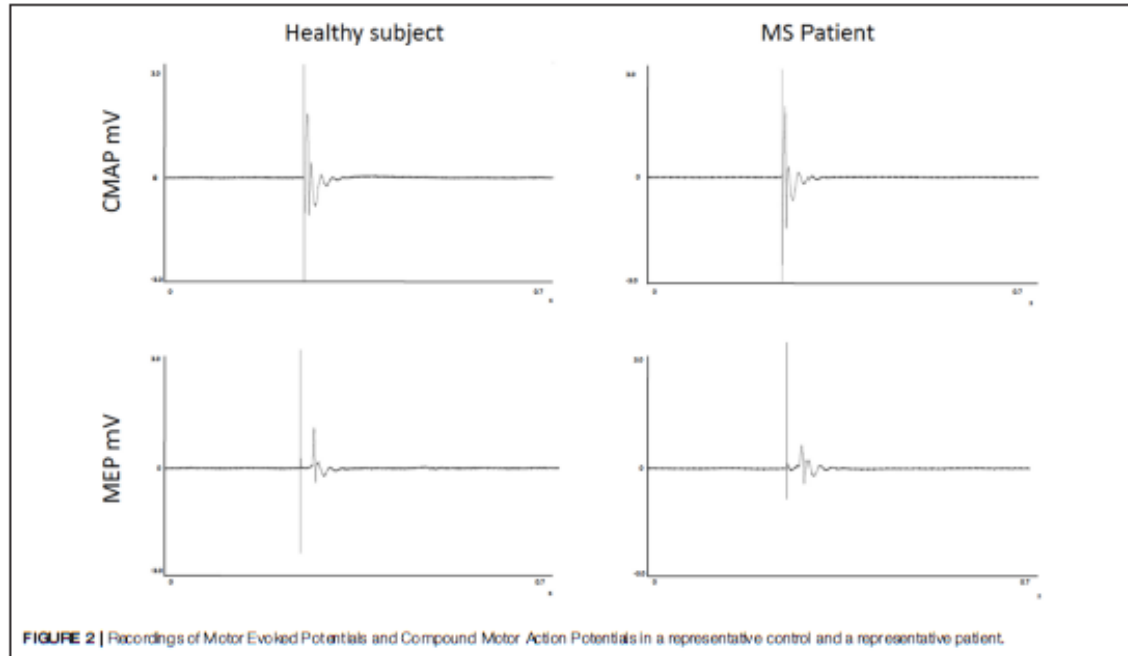


FIGURE 2 | Recordings of Motor Evoked Potentials and Compound Motor Action Potentials in a representative control and a representative patient.

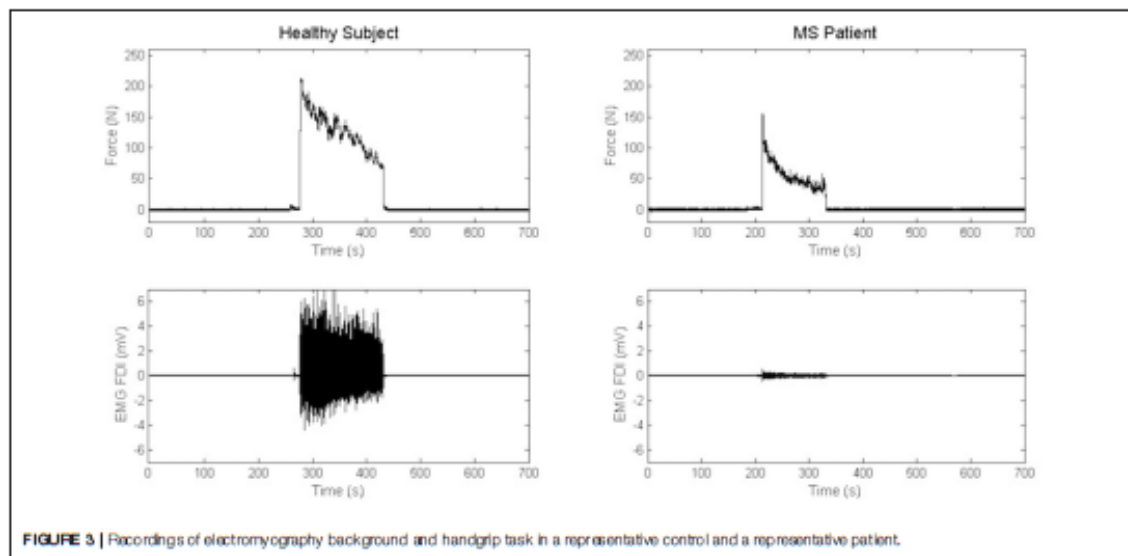


FIGURE 3 | Recordings of electromyography background and handgrip task in a representative control and a representative patient.

### Effects of Fatiguing Task on Nervous System Excitability

The effects of fatiguing task on a normalized  $MEP_{mod}$  to baseline were significantly different between the two groups [ANOVA, TIME x GROUP:  $F(3,90) = 2.729, p = 0.048$ ]. Particularly,

normalized  $MEP_{mod}$  significantly decreased immediately after the fatiguing task (Fisher's LSD: T0 vs. T1;  $p = 0.0019$ ) in the control group and then slightly recovered (Fisher's LSD: T0 vs. T2;  $p = 0.201$  T0 vs. T3;  $p = 0.545$ ). Particularly, immediately after the end of fatiguing task, MEP modulus was reduced with



799 27% in the control group while no changes were observed in  
800 the MS group over time (Figure 4). MF was different between  
801 MS and control groups (T1/T0,  $p = 0.0161$ ; T2/T0,  $p = 0.0763$ )  
802 with bigger MF in controls than in patients (Table 2). No  
803 differences were observed between left and right hands in MS  
804 group (Table 2).

805 The effects of fatiguing task on normalized MEP<sub>mod</sub> to  
806 baseline maximal M-wave were significantly different between  
807 the two groups [ANOVA, TIME x GROUP:  $F_{(3,90)} = 5.123, p =$   
808  $0.002$ ]. Particularly, normalized MEP<sub>mod</sub> significantly decreased  
809 after the fatiguing task (Fisher's LSD: T0 vs. T1,  $p < 0.001$ ; T0 vs.  
810 T2,  $p = 0.018$ ) in the control group and then slightly recovered  
811 (Fisher's LSD: T0 vs. T3,  $p = 0.268$ ).

812 Furthermore, significant differences were observed after  
813 fatiguing task on the normalized CMAP<sub>mod</sub> to baseline [ANOVA,  
814 TIME x GROUP:  $F_{(3,90)} = 3.701, p = 0.015$ ]. More in details,  
815 normalized CMAP<sub>mod</sub> significantly decreased immediately after  
816 the fatiguing task (Fisher's LSD: T0 vs. T1;  $p = 0.0038$  T0 vs. T2;  
817  $p = 0.0005$  T0 vs. T3;  $p = 0.0069$ ) in the control group whereas  
818 no changes were observed in the MS group over time.

819 The effects of fatiguing task on normalized CMAP<sub>mod</sub> to  
820 baseline maximal M-wave were significantly different between  
821 the two groups [ANOVA, TIME x GROUP:  $F_{(3,90)} = 2.943, p =$   
822  $0.037$ ]. Particularly, normalized MEP<sub>mod</sub> significantly decreased  
823 after the fatiguing task (Fisher's LSD: T0 vs. T1,  $p = 0.008$ ; T0 vs.  
824 T2,  $p = 0.001$ ; T0 vs. T3,  $p = 0.014$ ) in the control group whereas  
825 no changes were found in the MS group over time.

826 The EMG background was similar in both groups over time  
827 [ANOVA: TIME:  $F_{(3,90)} = 66.54, p < 0.001$ ; TIME x GROUP:  
828  $F_{(3,30)} = 0.5692, p = 0.6367$ ]. The EMG background registered  
829 over the FDI significantly increase in the first time point after the  
830 fatiguing task in both groups (Fisher's LSD: T0 vs. T1;  $p < 0.001$   
831 in healthy subjects and T0 vs. T1;  $p < 0.001$  in MS patients).

832  
833 **Correlation Analysis**

834 Positive correlation was found between FSS and force decay  
835 (Spearman:  $\rho = 0.544, p = 0.029$ ), FR and FD (Spearman:  
836  $\rho = 0.828, p < 0.001$ ), and a negative correlation was found  
837

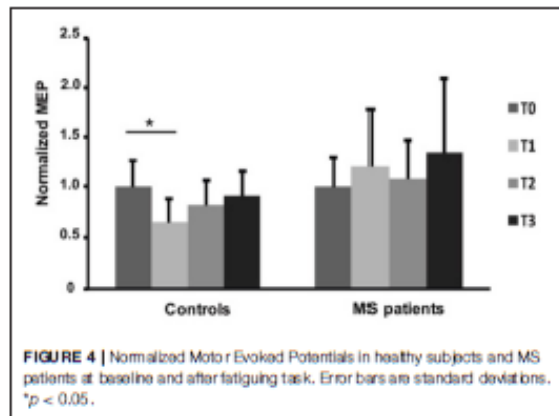


FIGURE 4 | Normalized Motor Evoked Potentials in healthy subjects and MS patients at baseline and after fatiguing task. Error bars are standard deviations. \* $p < 0.05$ .

856 between Borg scale and force decay (Spearman:  $\rho = -0.604, p$   
857  $= 0.013$ ) just in healthy subjects

858 Correlation analysis results are summarized in Table 3.

859  
860  
861 **DISCUSSION**

862  
863 Our data confirmed the expected baseline differences between  
864 MSPatients and controls: particularly we found a reduced CMAP  
865 and MEP modulus and an increased RMT in MS patients  
866 when compared to controls. Our data fits well with those of  
867 previous studies demonstrating an impairment of corticospinal  
868 tract in MS (28, 29, 31, 32). On the other hand, we found a  
869 reduction of baseline CMAP modulus in MS patients. Although  
870 MS affects CNS, the existence of a subclinical involvement  
871 of the peripheral nervous system, thought to be associated to  
872 MS or induced by muscular non-use or disability in general,  
873 was previously demonstrated (33). In this scenario, we cannot  
874 exclude that MEP modulus reduction depends on the subclinical  
875 impairment of peripheral nerve targeting FDI. On the other  
876 hand, the absence of an impairment of the latency excludes gross  
877 peripheral conduction abnormalities and severe axonal damage  
878 in the studied peripheral nerve (see also study limitations).  
879 Furthermore, the reduction of MEP modulus in MS patients  
880 could be drug-dependent since the patients included in the  
881 present study were taking several CNS active drugs, as shown  
882 in Table 1. However, when the pharmacological treatments of  
883 our patients was reviewed, it could be shown that 2 patients  
884 were taking donazepam (a GABA-A agonist), 5 patients were  
885 taking baclofen (a GABA-B agonist), 2 patients were taking  
886 pregabalin, 1 patient gabapentine, 2 patients amantadine, 1  
887 patient modafinil, 3 patients cannabidiol, and only 4 patients  
888 were taking anti-depressant drugs (1 Venlafaxine 1 Fluoxetine  
889 and 2 Escitalopram). In this context, just GABA-A agonist  
890 could affect motor threshold (i.e., increasing it) and MEP  
891 amplitude (i.e., reducing it) whereas the other mentioned  
892 drugs did not substantially reduce motor cortex excitability as  
893 reported by Ziemann (2013). When we take into account these  
894 observations we can suppose that the reduction of motor cortex  
895 excitability in the MS patients group was not primarily due to a  
896 pharmacological effect.

897 MS patients showed clinically significant fatigue in 2/3 of  
898 the patients (11/17), even considering that a few patients were  
899 receiving anti-fatigue drugs. Only four patients were taking anti-  
900 depressant drugs and none of the patients or subjects referred  
901 significant mood disorders during baseline clinical interview. It is  
902 demonstrated that mood as well as sleep disorders are common  
903 in MS and could participate in the perception of fatigue in daily  
904 live activities (Paparigopoulos et al., 2010). We did not formally  
905 screened for sleep disorders, which in any case were not reported  
906 by the participants in the general interview.

907 As expected, patients presented diminished maximal handgrip  
908 strength and corticospinal dysfunction (prolonged CMCT).  
909 Moreover, there was a tendency to negative correlation between  
910 these latter parameters (the longer the CMCT the less the  
911 maximal handgrip strength). On the other hand, fatigue state  
912 shown by the motor decay that subjects experienced during

913 **TABLE 3 |** Correlational analysis: Evaluation of the influence of habitual fatigue  
914 level on the handgrip task and the influence of perceived task-related fatigue vs.  
915 FD and MF and the impact of general fatigue on disability as well as the impact of  
916 corticospinal function on general fatigue.

917	Correlation	MS patients	Healthy subjects
918	FSS and MHS	Left hand	Rho = 0.059, p = 0.827
919		Rho = -0.017, p = 0.948	
920	FR and MHS	Right hand	Rho = 0.273, p = 0.307
921		Rho = -0.020, p = 0.937	
922	FSS and FD	Left hand	<b>Rho = 0.544, p = 0.029</b>
923		Rho = 0.140, p = 0.606	
924	FR and FD	Right hand	<b>Rho = 0.825, p &lt; 0.001</b>
925		Rho = 0.153, p = 0.557	
926	BRPES and FD	Left hand	<b>Rho = -0.604, p = 0.013</b>
927		Rho = 0.054, p = 0.841	
928	MF (T1/T0*100) and BRPES	Right hand	Rho = -0.377, p = 0.712
929		Rho = -0.060, p = 0.819	
930	MF (T2/T0*100) and BRPES	Left hand	Rho = -0.009, p = 0.973
931		Rho = 0.079, p = 0.774	
932	EDSS and FSS	Right hand	Rho = -0.190, p = 0.464
933		Rho = -0.124, p = 0.636	
934	EDSS and FR	Left hand	Rho = 0.164, p = 0.526
935		Rho = 0.317, p = 0.231	
936	FSS and CMCT	Right hand	Rho = 0.219, p = 0.366
937		Rho = -0.059, p = 0.823	
938	FR and CMCT	Left hand	Rho = 0.297, p = 0.247
939		Rho = 0.384, p = 0.142	
940	MHS and CMCT	Right hand	Rho = 0.225, p = 0.402
941		Rho = 0.294, p = 0.252	
942	MHS and CMCT	Left hand	Rho = -0.26, p = 0.33;
943		Right hand	

940 Spearman test was conducted for correlational analysis.  
941 EDSS, Expanded Disability Status Scale; FSS, Fatigue Severity Scale; CSF, Clinically  
942 Significant Fatigue; FR, Fatigue Rating; CMCT, Central Motor Conduction Time; MF,  
943 Motor System Fatigability; MHS, maximal handgrip strength; FD, Force decay; BRPES,  
944 Borg Rating of Perceived Exertion Scale. Bold values indicate significant difference  
945 between groups.

946 the isometric fatiguing task was similar in both MS patients  
947 and healthy controls (of course MS patients started the task  
948 with much less strength). Both patients and controls had also

970 similar perceived fatigue state of the executed task, but whilst  
971 in controls there was a correlation between the force decay and  
972 both for general fatigue trait (scores FSS and FR) and fatigue state  
973 (Borg scale), in the MS group this correlation was not present.  
974 In other words, fatigue trait and fatigue state in MS patients  
975 are independent from handgrip strength as well as fatigue state  
976 is independent from fatigue trait. Moreover, FSS and force  
977 decay were independent from the corticospinal tract dysfunction  
978 (CMCT). As FSS concerns, we have to take into account that is  
979 a multidimensional scale used for a gross evaluation of fatigue in  
980 daily life, so its relationship with the corticospinal tract can be  
981 tiny. Furthermore, lack of correlation between corticospinal tract  
982 dysfunction and force decay suggests that force decay induced by  
983 an isometric task does not depend on corticospinal dysfunction  
984 in MS. Differently from control group, we were unable to detect  
985 clear MF (by TMS after the handgrip task) or a clear reduction in  
986 peripheral nerve excitability in MS. Previous studies reported a  
987 lower decay in cortical excitability (Scheidegger et al., 2012) or  
988 an increase (i.e., compensatory) in central motor drive in MS  
989 patients [20]; Thickbroom et al., 2008] even if these authors  
990 reported also a similar reduction of peripheral nerve excitability  
991 in MS and controls. This discrepancy was probably due to the  
992 normality of CMCT in MS patients found in previous studies  
993 (Scheidegger et al., 2012), while patients included in our study  
994 were characterized by CMCT alteration. This suggests that in  
995 our MS patients, the dysfunction in corticospinal connection  
996 (i.e., increased CMCT), reduced the torque realized during the  
997 task (MHS lower than controls), impeded, together with the  
998 subclinical alteration in peripheral nervous system demonstrated  
999 in patients, a reduction in peripheral nerve excitability and  
1000 induced a compensatory increase in motor cortex excitability,  
1001 that prevented MEP reduction after fatiguing task.

1002 Following correction, taking in consideration the real total  
1003 effort performed by the subjects (THS/BRPES), we can note that  
1004 the perceived fatigue is much more in the MS group. Based  
1005 on these data, a number of considerations could be suggested  
1006 with proper caution: (1) Fatigue trait does not depend on  
1007 corticospinal dysfunction in MS; (2) force decay induced by an  
1008 isometric task does not depend on corticospinal dysfunction in  
1009 MS; (3) maximal handgrip strength depends on corticospinal  
1010 dysfunction in MS; (4) Perceived fatigue in MS is higher than in  
1011 controls (similar perceived fatigue with much less THS); (5) MEP  
1012 and CMAP changes after 2-min isometric fatiguing task are not  
1013 able to measure fatigue in MS, probably due to a central motor  
1014 drive compensation.

1015 **CENTRAL FATIGUE GENERATION**

1016 MEP amplitude indirectly measures the descending corticospinal  
1017 drive and, in healthy subjects, fatigue affects this descending  
1018 activity (26).

1019 In our experiment, healthy subjects showed a reduction in  
1020 MEP modulus in line with other previous results that report an  
1021 increase during the fatiguing task and a post-fatigue reduction  
1022 in MEP amplitude (14). However, as elegantly described by  
1023 Gandevia, MEP amplitude increased after 2 min of MVC just  
1024



for the first 30 s and after 60 s began to decrease (17), so it is not surprising that our data demonstrated a MEP reduction in healthy subjects in the first minutes recording block as facilitation prevails just for the first 30 s. The post-exercise facilitation is probably due to the difficulty to keep the muscle fully relaxed after the fatiguing task (17). Our data on EMG background confirm the reduced relaxation immediately after the task. On the other hand, in the first block after the fatiguing task we observed similar values of the EMG background for controls and MS subjects, suggesting that the difference in MEP changes could not be explained by different muscle relaxation capacity between the two groups.

This point could further suggest that controls show a reduction in corticospinal output, after fatiguing task, while MS patients do not. In this context, it could be considered that fatigue state in MS patients also depends on connectivity changes in motor and non-motor basal ganglia, including motivation and reward circuits (Finke et al., 2014; Morgante et al., 2011; Russo et al., 2017) and could be also due to adaptive changes that take place in MS pathological process along with the whole duration of the illness, related to clinical and subclinical neuropsychiatric changes, as well as depression and cognitive impairment (34,35). Furthermore, fatigue-induced cortical hyperexcitability was already described in MS patients [(20), Thickbroom et al., 2008]. The two phenomena could indicate a cortical reorganization that might serve to compensate for progressive tissue damage by MS (Trapp et al., 1998) and could contribute to fatigue pathophysiology in multiple sclerosis (i.e., the more the reorganization the more central fatigue).

## LIMITATIONS OF THE STUDY

It is important to note that the present study presents some limitations that could affect result interpretation.

We recruited the MS study participants in a consecutive manner from a patient association, and for this reason the cohort of the MS group was not homogeneous. Patients were taking different disease-modifying drugs and symptomatic medications that may affect our findings. Unfortunately, due to the limited number of patients included in the study, we could not perform further analysis to differentiate the effects of each drug on our results. For example, it should be considered that interferon could affect fatigue itself, directly but also indirectly, by means of a drug-induced worsening of sleep duration, quality, and stability (36). Moreover, we did not formally screen patients for sleep disorders, so that we cannot quantify and evaluate the sleep-induced effects on fatigue.

Another limitation is the lack of further neurophysiological work-up in our study; particularly we did not evaluate other TMS protocols that can provide information about GABA-A and GABA-B circuits or plasticity. However, our main objective was

## REFERENCES

1. Carassiti D, Altmann DR, Petrova N, Pakkenberg B, Scarsilli E, Schiener K. Neuronal loss, demyelination and volume change in the multiple sclerosis neocortex. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* (2017). doi:10.1111/naa.12405

to observe and study the changes in fatigue induced by a handgrip and its relationship with corticospinal tract, so we considered that paired-pulse TMS and protocols to evaluate plasticity were beyond the main objective of the present study.

Furthermore, we did not analyze the neuroradiological findings at the moment of the study (or close by the study). Similarly, we do not have a formal clinical neurophysiological assessment of the peripheral nervous system (motor and sensory nerve conduction studies, F-waves, H-reflexes, and needle EMG). Obviously, the lack of these kinds of information prevented the execution of further correlations' analysis that could have been provided further relevant details about the phenomena observed.

## CONCLUSIONS

Since MS patients and healthy subjects present important neurophysiological differences in baseline conditions, also fatigue generation mechanisms were different between the two groups. In healthy subjects, isometric fatiguing task induces a central fatigue that involves corticospinal functions as demonstrated by MEP reduction and confirmed by analyzing data normalized to M-wave excluding by this way a possible effect over the peripheral nervous system. In MS patients, the pathogenesis of fatigue seems not driven by the mechanisms directly related to corticospinal function (that characterize fatigue in controls) but seems probably due to other "central abnormalities" upstream to primary motor cortex (11).

## ETHICS STATEMENT

This study was carried out in accordance with the recommendations of Toledo Area Ethical Committee. The protocol was approved by the Toledo Area Ethical Committee. All subjects gave written informed consent in accordance with the Declaration of Helsinki.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

LM-M, NM-L, MD, MR, JA, and AO conceived of the study and designed the experimental paradigm. VS-L, MT-P, DP-P, and CA-B performed the experiments and analyzed the data. LM-M and AO wrote the manuscript. LM-M, NM-L, MD, MR, and JA provided feedback and edited the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

## FUNDING

This research was funded by the Department of Economy, Industry and Competitiveness and Co-financed by the European Union (FEDER) A way to make Europe (SAF2016-80647-R). LM-M receipt research support from Roche Farma.

2. Gryten N, Torkildsen Ø, Myhr K-M. Time trends in the incidence and prevalence of multiple sclerosis in Norway during eight decades. *Acta Neurol Scand.* (2015) 132:29–36. doi:10.1111/ane.12428
3. Campbell JD, Ghushchyan V, Brett McQueen R, Cahoon-Metayer S, Livingston T, Vollmer T, et al. Burden of multiple sclerosis on



- 1141 direct, indirect costs and quality of life: National US estimates. *Mult Scler Relat Disord.* (2014) 3:27–36. doi: 10.1016/j.msard.2013.09.004
- 1142
- 1143 4. Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Fredrikson S, Jönsson B. Costs and quality of life of patients with multiple sclerosis in Europe. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* (2006) 77:918–26. doi: 10.1136/jnnp.2006.090865
- 1144
- 1145 5. Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice (1998). *Fatigue and Multiple Sclerosis: Evidence-Based Management Strategies for Fatigue in Multiple Sclerosis*. Washington D.C.: Paralyzed Veterans of America
- 1146
- 1147 6. Chaudhuri A, Behan PO. Fatigue in neurological disorders. *Lancet.* (2004) 363:978–88. doi: 10.1016/S0140-6736(04)15794-2
- 1148
- 1149 7. Bigland-Ritchie B, Woods JJ. Changes in muscle contractile properties and neural control during human muscular fatigue. *Muscle Nerve.* (1984) 7:691–9. doi: 10.1002/mus.880070902
- 1150
- 1151 8. Colombo B, Martinelli Boneschi F, Rossi F, Rovaris M, Maderna L, Filippi M, et al. MRI and motor evoked potential findings in nondisabled multiple sclerosis patients with and without symptoms of fatigue. *J Neurol.* (2000) 247:506–9.
- 1152
- 1153 9. Lecani L, Colombo B, Coni G. Physiopathology of fatigue in multiple sclerosis. *Neurol Sci.* (2000) 29 (Suppl 2):S241–S243. doi: 10.1007/s10072-008-0950-1
- 1154
- 1155 10. Liepert J, Mingers D, Heesen C, Baumer T, Weiller C. Motor cortex excitability and fatigue in multiple sclerosis: a transcranial magnetic stimulation study. *Mult Scler.* (2005) 11:316–21. doi: 10.1191/1352458505ms11630a
- 1156
- 1157 11. Sheean GL, Murray NM, Rothwell JC, Miller DH, Thompson AJ. An electrophysiological study of the mechanism of fatigue in multiple sclerosis. *Brain.* (1997) 120 (Pt 12):299–315.
- 1158
- 1159 12. Chaudhuri A, Behan PO. Fatigue and basal ganglia. *J Neurol Sci.* (2000) 179:34–42. doi: 10.1016/S0022-510X(00)00411-1
- 1160
- 1161 13. Benedict RBH, Wahlig E, Bakshi R, Fishman I, Munschauer F, Zivadinov R, et al. Predicting quality of life in multiple sclerosis: Accounting for physical disability, fatigue, cognition, mood disorder, personality, and behavior change. *J Neurol Sci.* (2005) 231:29–34. doi: 10.1016/j.jns.2004.12.009
- 1162
- 1163 14. Gandevia SC, Allen GM, Butler JE, Taylor JL. Supraspinal factors in human muscle fatigue: evidence for suboptimal output from the motor cortex. *J Physiol.* (1996a) 490:529–36. doi: 10.1113/jphysiol.1996.sp021164
- 1164
- 1165 15. Latash M, Kalugina E, Nicholas J, Orpelt C, Stefanski D, Davis F. Myogenic and central neurogenic factors in fatigue in multiple sclerosis. *Mult Scler.* (1996) 12:36–41.
- 1166
- 1167 16. Taylor JL, Gandevia SC. Transcranial magnetic stimulation and human muscle fatigue. *Muscle Nerve.* (2001) 24:18–29. doi: 10.1002/1097-4598(200101)24:1<18::AID-MUS2>3.0.CO;2-D
- 1168
- 1169 17. Gandevia SC. Spinal and supraspinal factors in human muscle fatigue. *Physiol Rev.* (2001) 81:1725–89. doi: 10.1152/physrev.2001.81.4.1725
- 1170
- 1171 18. Petajan JH, White AT. Motor-evoked potentials in response to fatiguing grip exercise in multiple sclerosis patients. *Clin Neurophysiol.* (2000) 111:2188–95. doi: 10.1016/S1388-2457(00)00469-7
- 1172
- 1173 19. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology.* (1983) 33:1444–1444. doi: 10.1212/WNL.33.11.1444
- 1174
- 1175 20. Perretti A, Balbi P, Orefice G, Trojano L, Marcantonio L, Brescia-Morra V, et al. Post-exercise facilitation and depression of motor evoked potentials to transcranial magnetic stimulation: a study in multiple sclerosis. *Clin Neurophysiol.* (2004) 115:2128–33. doi: 10.1016/j.clinph.2004.03.028
- 1176
- 1177 21. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 Revisions to the “McDonald Criteria.” *Ann Neurol.* (2005) 58:840–846. doi: 10.1002/ana.20703
- 1178
- 1179 22. Brasil-Neto JR, Pascual-Leone A, Valls-Solé J, Cammarota A, Cohen LG, Hallett M. Postexercise depression of motor evoked potentials: a measure of central nervous system fatigue. *Exp Brain Res.* (1993) 93, 181–184. doi: 10.1007/BF00227794
- 1180
- 1181 23. Lee AKY, Miller WC, Townson AE, Anton HA. Medication use is associated with fatigue in a sample of community-living individuals who have a spinal cord injury: a chart review. *Spinal Cord.* (2010) 48:429–33. doi: 10.1038/sc.2009.145
- 1182
- 1183 24. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc.* (1982) 14:377–81. doi: 10.1249/00005768-198205000-00012
- 1184
- 1185 25. Udupa K, Chen R. Central motor conduction time. *Hirosh Clin Neurol.* (2013) 11:375–86. doi: 10.1016/B978-0-444-53497-2.00031-0
- 1186
- 1187 26. Groppa S, Oliviero A, Eisen A, Quartarone A, Cohen LG, Mall V, et al. A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation: Report of an IFCN committee. *Clin Neurophysiol.* (2012) 123:858–82. doi: 10.1016/j.clinph.2012.01.010
- 1188
- 1189 27. Rosini PM, Baker AT, Berardelli A, Caramia MD, Caruso G, Cracco RQ, et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* (1994) 91:79–92. doi: 10.1016/0013-4694(94)90029-9
- 1190
- 1191 28. Bestmann S, Krakauer JW. The uses and interpretations of the motor-evoked potential for understanding behaviour. *Exp Brain Res.* (2015) 233:679–80. doi: 10.1007/s00221-014-4183-7
- 1192
- 1193 29. Di Lazzaro V, Oliviero A, Profice P, Ferrara L, Saturno E, Pilato F, et al. The diagnostic value of motor evoked potentials. *Clin Neurophysiol.* (1999) 110:1297–307. doi: 10.1016/S1388-2457(99)00660-7
- 1194
- 1195 30. Oliviero A, Mordillo-Mateos L, Arias P, Panyavin I, Foffani G, Aguilar J. Transcranial static magnetic field stimulation of the human motor cortex. *J Physiol.* (2011) 589:4949–58. doi: 10.1113/jphysiol.2011.211953
- 1196
- 1197 31. Boniface SJ, Mills KR, Schubert M. Responses of single spinal motoneurons to magnetic brain stimulation in healthy subjects and patients with multiple sclerosis. *Brain.* (1991) 114:643–62. doi: 10.1093/brain/114.1643
- 1198
- 1199 32. Thickbroom GW, Byrnes ML, Archer SA, Kermede AG, Mastaglia FL. Corticomotor organization and motor function in multiple sclerosis. *J Neurol.* (2005) 252:765–71. doi: 10.1007/s00415-005-0728-9
- 1200
- 1201 33. Pogorzelski R, Banikiewicz E, Drodowski W. Subclinical lesions of peripheral nervous system in multiple sclerosis patients. *Neurol Neurochir Pol.* (2004) 38:257–64.
- 1202
- 1203 34. Cantone M, Bramanti A, Lanza G, Pennisi M, Bramanti P, Pennisi G, et al. Cortical plasticity in depression: A neurochemical perspective from transcranial magnetic stimulation. *ASN Neuro.* (2017) 9. doi: 10.1177/1759091417711512
- 1204
- 1205 35. Pennisi G, Bella R, Lanza G. Motor cortex plasticity in subcortical ischemic vascular dementia: What can TMS say? *Clin Neurophysiol.* (2015) 126:851–2. doi: 10.1016/j.clinph.2014.09.001
- 1206
- 1207 36. Lanza G, Ferri R, Bella R, Ferini-Strambi L. The impact of drugs for multiple sclerosis on sleep. *Mult Scler.* (2017) 23:5–13. doi: 10.1177/1352458516664034
- 1208
- 1209 **Conflict of Interest Statement:** The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.
- 1210
- 1211
- 1212
- 1213
- 1214
- 1215
- 1216
- 1217
- 1218
- 1219
- 1220
- 1221
- 1222
- 1223
- 1224
- 1225
- 1226
- 1227
- 1228
- 1229
- 1230
- 1231
- 1232
- 1233
- 1234
- 1235
- 1236
- 1237
- 1238
- 1239
- 1240
- 1241
- 1242
- 1243
- 1244
- 1245
- 1246
- 1247
- 1248
- 1249
- 1250
- 1251
- 1252
- 1253
- 1254



**Artículo III. Exercise interventions  
for improving flexibility in people  
with multiple sclerosis: a systematic  
review and meta-analysis.**

**[Intervenciones de ejercicio para mejorar la flexibilidad en personas  
con esclerosis múltiple: una revisión sistemática y un meta-análisis]**



**Title:**

Exercise interventions for improving flexibility in people with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis.

***Author names and affiliations:***

Marta Torres-Pareja <sup>a</sup>, Miguel A. Sánchez-Lastra <sup>b</sup>, Laura Iglesias <sup>c</sup>, David Suarez Iglesias <sup>d</sup>, Nuria Mendoza <sup>e</sup>, Carlos Ayán <sup>f</sup>.

<sup>a</sup> Research Group DEPORSALUD (Physical Activity and Health. Studies in Sports Performance, Disability and Gender), Faculty of Sports Sciences, University of Castilla La-Mancha, A Carlos III s/n, E-45071 Toledo, Spain.

<sup>b</sup> HealthyFit Research Group, Department of Special Didactics, Faculty of Educational Sciences and Sports, University of Vigo, Campus A Xunqueira s/n, E-36005. Pontevedra, Spain.

<sup>c</sup> Faculty of Education and Sport Science, University of Vigo.

<sup>d</sup> Department of Physical Education and Sport & VALFIS Research Group, Institute of Biomedicine (IBIOMED) - University of León, León, Spain.

<sup>e</sup> University of Francisco de Vitoria (UFV), Faculty of Healthy Sciences, Ctra Pozuelo a Majadahonda 11-515 KM 1.800, 28223 Pozuelo de Alarcón, Madrid, Spain.

<sup>f</sup> Well-Move Research Group, Department of Special Didactics, Faculty of Educational Sciences and Sports, University of Vigo, Campus A Xunqueira s/n, E-36005. Pontevedra, Spain.

***Corresponding author:*** Marta Torres Pareja

***Email:*** marta\_torres\_39@hotmail.com

***Address:*** C/Bailén, nº12, 23600. Martos (Jaén).

**List of abbreviations.**

<b>CD</b>	Cannot Determine
<b>CERT</b>	Consensus on Exercise Reporting Template
<b>CG</b>	Control Group
<b>CI</b>	Confidence Interval
<b>EDSS</b>	Expanded Disability Status Scale
<b>ES</b>	Effect Size
<b>IG</b>	Intervention Group
<b>MS</b>	Multiple Sclerosis
<b>NA</b>	Not Applicable
<b>NIH</b>	Quality Assessment Tool for Before–After Studies with no Control Group
<b>NR</b>	No Reported
<b>PEDro</b>	Physiotherapy Evidence Database
<b>PP</b>	Primary Progressive
<b>PROM</b>	Passive Range of Motion
<b>RCT</b>	Randomized Controlled Trials
<b>ROM</b>	Range of Motion
<b>RPE</b>	Rating of Perceived Exertion;
<b>RR</b>	Relapsing-Remitting
<b>S1</b>	Frist Sacral Vertebrae
<b>SD</b>	Standard Deviation
<b>SMD</b>	Standardized Mean Differences
<b>SP</b>	Secondary Progressive
<b>ThSp1</b>	First Thoracic Vertebrae

## **Abstract**

### **Background**

People with multiple sclerosis (MS) often experience limitations in articular movement, which is linked to spasticity and continued inactivity. Reduced levels of muscular flexibility have been linked to postural problems and muscular pain in this population. Physical exercise can help to improve flexibility levels in MS. Therefore, the purpose of this study was to conduct a systematic review and a meta-analysis aimed at identifying the characteristics and methodological quality of the investigations that have studied the effects of exercise interventions on the flexibility levels of people with MS.

### **Methods**

Three electronic databases (MEDLINE/PubMed, SPORTDiscuss and Scopus) were systematically searched up to May 2019 for intervention studies focused on the effects of exercise on the flexibility levels of people with MS. A meta-analysis including randomized controlled trials (RCT) which reported information regarding the effects of exercise on flexibility, both before and after the intervention. The methodological quality of the studies finally included was performed by means of the Physiotherapy Evidence Database and the Quality Assessment Tool for Before–After Studies with No Control Group. The quality of the information reported with regard the programs conducted was assessed by means of the Consensus on Exercise Reporting Template scale.

### **Results**

Seven studies, four RCTs and and three uncontrolled investigations, were finally selected. The methodological quality of the RCTs was considered “poor” in one study and “good” and “excellent” in one and two investigations respectively. The three uncontrolled studies showed a methodological quality between “fair” and “poor. Following the CERT scale, four studies were graded as “high” and three as “low”. The meta-analysis performed showed no significant effects on hamstring flexibility, and hip, knee and ankle range of motion.

### **Conclusions**

There is preliminary scientific evidence from individual studies which would indicate that persons affected with MS can improve their level of lower limb flexibility following participation in physical exercise programs, but the meta-analysis did not confirm these findings. Future quality studies are necessary to verify the results, and these should take

into account the effect that this type of programs has on upper limbs in order to be able to elaborate solid prescriptions.

### **Key Words**

Multiple Sclerosis, Range of Motion, Flexibility, Stretching.

### **Highlights**

- Flexibility can be improved in people with MS through exercise
- Most of the existing interventions are focused on lower-limb flexibility.
- Scant research has analysed the effects of stretching programs on people with MS.

## **1. INTRODUCTION**

Multiple sclerosis is a complex condition characterized by an inflammation of the central nervous system, causing axonal or neuronal loss, demyelination and astrocytic gliosis<sup>1</sup>. It is one of the most common neurological disorders worldwide, given that an estimated 2.3 million people live with MS<sup>2</sup>. In many countries it is the main cause of non-traumatic neurological disability in young adults<sup>2</sup> and has a higher incidence among women and in the Northern Hemisphere<sup>3</sup>. The course of the disability cannot be predicted and its clinical presentation may vary greatly from patient to patient, with no known definitive cure for MS<sup>4</sup>. Current management focuses on the treatment of exacerbations, therapies which modify the illness and symptomatic therapies<sup>4</sup>. Although these have been successful in the last 25 years<sup>5</sup>, the individual with MS still experiences an enormous impact on a functional level, which has a considerable effect on their quality of life.

Physical exercise has been postulated as one of the non-pharmacological strategies of greater interest among this population, given the low cost and the positive effects it has on the physical and mental health of this group<sup>6</sup>.

In general, the majority of the types of exercise researched among this group focus mainly on training programs which aim to improve cardiovascular and muscular fitness, given the effects that these generally have on two symptoms of great prevalence, namely fatigue and muscular weakness<sup>7</sup>. Given the importance of identifying basic guidelines for the prescription of physical exercise for people with MS, the main review studies on this subject have basically focused on analyzing the effects of aerobic exercise and muscle training.



In this regard, it should be mentioned that, with the purpose of prescribing physical exercise for persons with MS, a training pyramid has been proposed, the basis of which is formed by passive range of motion exercises and which progresses towards active flexibility exercises<sup>8</sup>. This is due to the fact that persons with MS often experience limitations in articular movement, which is linked to spasticity and continued inactivity<sup>9</sup>. It should be added that reduced levels of muscular flexibility have been linked to postural problems and muscular pain in this population<sup>10</sup>. Therefore, taking into particular account that flexibility is considered to be one of the basic components of a healthy physical condition, it is rather surprising that systematic reviews which contribute information on the effects of exercise programs on the flexibility of persons with MS have not been published, nor so the basic guidelines to be observed when prescribing these programs. A study of this type is clearly necessary, as it would provide scientific evidence regarding the type of programs which specialists in neurorehabilitation should prescribe to persons with MS, as well as describe the expected benefits of these programs. Under these circumstances, the objective of this study is to carry out a review and critical analysis of the existing scientific evidence related to the effects and characteristics of exercise programs published to date, and amongst whose objectives can be found that of the improvement of flexibility in persons with MS.

## **2. METHODS**

### ***2.1. Search process***

The search strategy was selected and designed in order to find research studies which informed of the effects of physical exercise on the flexibility of persons with MS. Three electronic databases were used for the search, (*Medline/PubMed, SPORTDiscus and Scopus*) up to May 2019, using the key words and Boolean operators “Multiple Sclerosis” AND “Range of Motion” OR “Flexibility” OR “Stretching”.

### ***2.2. Selection procedure and eligibility criteria***

Those studies which, having proposed a physical exercise program for persons with MS, included variables relating to flexibility amongst their outcomes, were considered eligible. Investigations were excluded if: a) the sample included participants with MS and other conditions and data for each population was not reported separately; b) Exercise was included as an additional treatment arm or it was performed as part of a combined therapy program and its effects could not be isolated; c) the intervention was based on the

performance of a single exercise training session; d) the research was not published in a peer-reviewed journal written in English, French, Portuguese or Spanish.

The studies were examined independently, by reviewing the information which appeared in the titles and summaries and classifying them as “selected” or “eliminated”. The studies which did not provide sufficient information were registered as “doubtful” pending a subsequent reading of the complete text.

Once this first selection was complete, the information was contrasted and a second review was carried out with the assistance of the other co-authors. Thus, the studies which were rejected were those which included a) combined exercise interventions which did not include a measure of flexibility; b) interventions which included pharmacological treatment together with exercise. Finally, seven articles were chosen which fulfilled the requirements and which were related to the object of study of this review.

### ***2.3. Data extraction***

The information in each research regarding design type, characteristics of the sample, the exercise program to be carried out, flexibility assessment tools and effects of the program on flexibility, was extracted by a researcher onto a data log grid. The information was subsequently revised independently by a second researcher.

### ***2.4. Assessment of methodological quality***

The methodological quality of the studies considered randomized controlled trials (RCTs) was extracted directly from Physiotherapy Evidence Database (PEDro)<sup>11</sup>. If a study was not registered in this database, the PEDro scale was applied by two authors independently. The suggested cut off points to categorize studies by quality were as follows: excellent (9–10), good (6–8), fair (4–5), and poor (<3)<sup>12</sup>.

For the studies with no control groups, the “Quality Assessment Tool for Before–After Studies with No Control Group” (NIH) tool was applied by two authors independently. This tool includes 12 questions, and authors must define the quality of each study (“poor”, “fair” or “good”) according to how much risk of bias they consider exists. In either procedure, in case of disagreement, advice was sought from a third author.

The quality of the information reported with regard to the characteristics of the programs conducted was assessed by means of the Consensus on Exercise Reporting Template (CERT) scale, applied by a single author<sup>14</sup>. The scale contains 16 questions with a score

of between 1 and 19. A score of  $<9$  is considered “low” methodological quality and a score of  $\geq 9$  considered “high”.

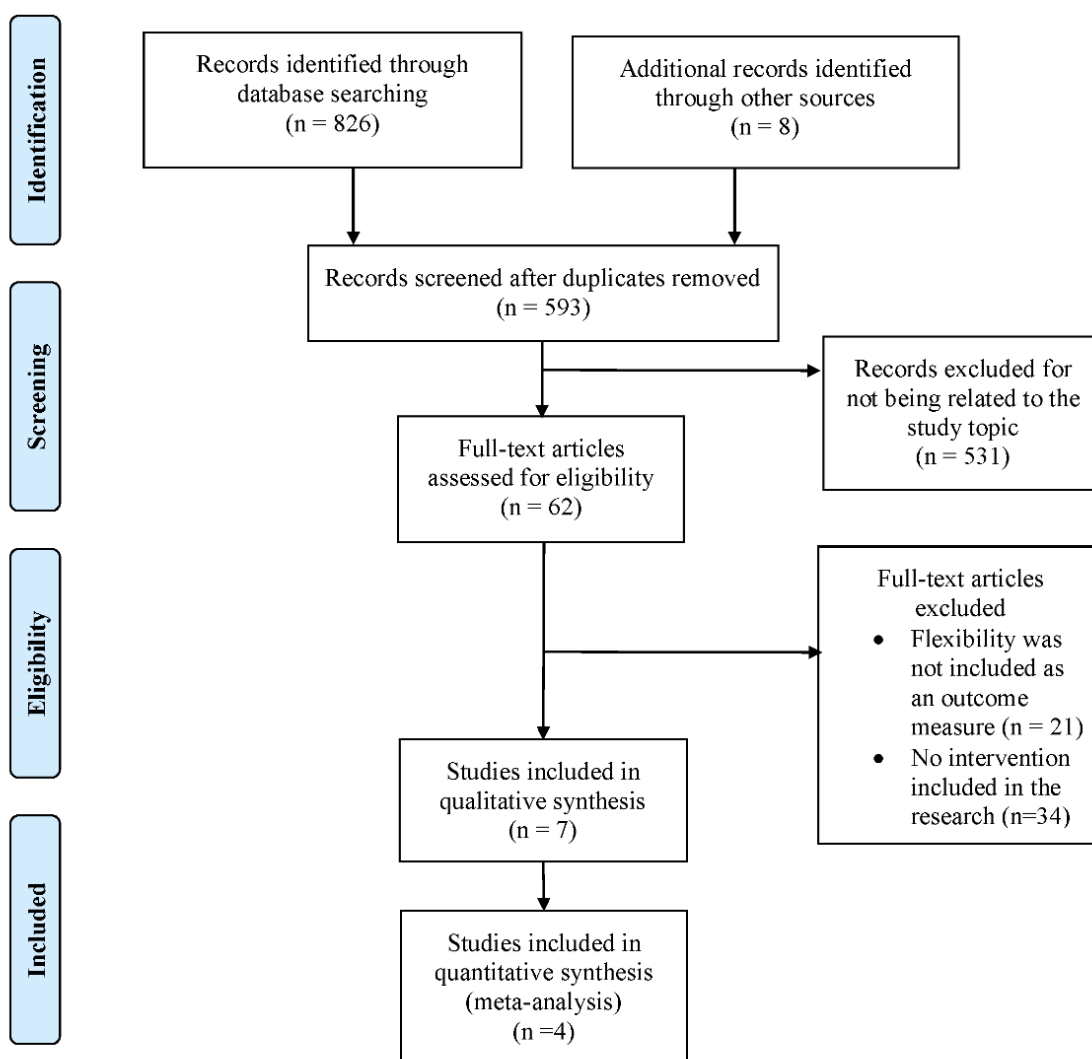
### **2.5. Data analysis**

A meta-analysis including RCTs which reported information regarding the effects of exercise on flexibility, both before and after the intervention, was performed when the same outcomes had been assessed in at least two studies in a comparable manner<sup>15</sup>. Pre- and post-intervention data was presented for the control and intervention groups as mean  $\pm$  standard deviation (SD). In order to do this, standardized mean differences (SMD) and their 95% confidence intervals (CIs) were calculated to assess the change for each selected variable. The SMD is the mean divided by the SD, and its calculation incorporated control and intervention sample sizes, pre- and post-intervention means, and SDs for each of the selected outcome measures. To obtain the pooled effects, a fixed-effects model was used. In the event of a heterogeneity level ( $I^2$ ) over 30%, a random-effects model was also applied<sup>16</sup>. This same procedure was conducted in order to also analyze the pooled effects of the programs in the intervention groups, taking into account only the data from these groups. Forest plots displaying SMD and 95% CIs were used to compare these effects between the pre- and post-intervention measurements in the intervention groups. SMDs were significant when their 95% CIs excluded zero, while pooled SMD values of less than  $\pm 0.2$ , or ranging from  $\pm 0.2$  to  $\pm 0.8$ , or greater than  $\pm 0.8$  indicated the existence of small, medium, or large effects, respectively. In all of the studies, the relative effect size (ES), by means of Cohen’s  $d$ , was calculated for all of the flexibility outcomes by analyzing the intra-group pre- and post-intervention measurements. In addition, the absolute ES comparing the groups in the study was also calculated. These calculations incorporated the post-intervention sample sizes as well as pre- and post-intervention means and SDs for each of the selected outcome measures. Following Cohen’s classification,<sup>17</sup> ESs were divided into trivial ( $d \leq 0.2$ ), small ( $d > 0.2$ ), moderate ( $d > 0.5$ ), large ( $d > 0.8$ ), and very large ( $d > 1.3$ ). If the studies to be potentially included did not report the required data, the authors were contacted in order to request it. All statistical analyses were performed using Stata 13.

### 3. RESULTS

#### 3.1. Designs and Samples

Of the 834 references located, 62 were initially selected. Following the reading of the full text, a total of 7 studies (four RCTs<sup>18,19,20,21</sup> and three uncontrolled investigations<sup>22,23,24</sup>) were included in the final analysis (Figure 1). In accordance with the studies which included information regarding the characteristics of the sample, a total of 163 participants (64.42% women), with an average age of 49.5±5.5 participated in the proposed interventions. The general characteristics of the studies included are shown in Table 1.



**Figure 1.** Flow chart of the systematic review process.

**Table 1.** Characteristics of the studies included in this review.

First author, year, design	PARTICIPANTS	INTERVENTIONS	OUTCOMES (TEST)	RESULTS
McAuley, 2015 <sup>18</sup> (RCT)	<p>n= 48 (75% women)  <b>Score EDSS:</b> &lt; 6.5</p> <p><u>IG:</u> n=24 (75% women)  <b>Score EDSS:</b> N/R  <b>Age:</b> 59.62±1.43 years  <b>Disease duration:</b> 18.10±9.42 years  <b>MS type:</b>                      RR: n=16 (66.7%)                      SP: n=3 (12.5%)                      PP: n= 1 (4.2%)                      N/R: n=4 (16.6%)</p> <p><u>CG:</u> n=24 (75% women)  <b>Score EDSS:</b> N/R  <b>Age:</b> 59.78±1.50 years  <b>Disease duration:</b> 19.85±9.42 years  <b>MS type:</b>                      RR: n=16 (66.7%)                      SP: n=2 (8.3%)                      PP: n= 0                      N/R n=6 (25%)</p>	<p><b>Combined Exercises Program: “FlexToBa DVDs”</b>                      (balance, strength and flexibility).</p> <p><b>Duration:</b> 6 months  <b>Development:</b>                      -The first two weeks of each month:  <u>Volume:</u> 1 to 2 sets of 8 to 10 reps.  <u>Intensity:</u> Scale of Borg (RPE) of 10-12                      -The last two weeks of the month:  <u>Volume:</u> 2 sets of 10 to 12 reps  <u>Intensity:</u> RPE of 13-15</p> <p><i>Volume:</i> 6 progressive exercise sessions/Each session containing two sets of 11 to 12 different exercises.  <i>Frequency:</i> 3 times/week (non-consecutive days)  <i>Intensity:</i> All exercises began with the lower resistance band and advanced to the thicker band.</p>	<p><b>Flexibility</b>                      -Upper body (Back Scratch Test).                      -Lower body (Sit and Reach Test).</p>	<p><b>Data Sit &amp; Reach:</b>  <b>Intragroup:</b>                      IG: Pre: -0.45 cm ± 0.84/ Post: 0.62 cm ± 0.95                      Post-adjusted: 0.61 cm ±0.57                      CG: Pre: -0.48 cm ±0.84/ Post: 0.44 cm ±0.95                      Post-adjusted: 0.27 cm ±0.57  <b>Intergroup:</b> Not-significant values.                      p-value pre: 0.80/ p -value post: 0.68                      p -value post- adjusted: 0.68</p> <p><b>Data Back Scratch:</b>  <b>Intragroup:</b>                      IG: pre: -4.52 cm ±1.30/ Post: -4.19 cm ±1.06                      Post-adjusted: -4.50 cm ±0.54                      CG: Pre: -5.28 cm ±1.30/ Post: -6.29 cm ±1.06                      Post-adjusted: -6.02 cm ±0.54  <b>Intergroup:</b>                      p-value pre: 0.38/ p -value post: 0.16                      p -value post- adjusted: 0.05*</p>
Duff, 2018 <sup>19</sup> (RCT)	<p>n=30 (77% women)  <b>Score EDSS:</b> N/R</p> <p><u>IG:</u> n=15 (80% women)  <b>Score EDSS:</b> N/R  <b>Age:</b> 45.7 ± 9.4 years  <b>Disease duration:</b> N/R  <b>MS type:</b>                      RR: n=14 (93%)</p>	<p><b>“Pilates exercise program and physiotherapy massage”</b></p> <p><b>Duration:</b> 12 weeks  <b>Development:</b>                      - Exercises in the standing position on the CoreAlign apparatus and floor mat work.                      - Each session started with a warm-up and ended with a cool-down.</p>	<p><b>Flexibility</b>                      -Lower body, posterior kinetic chain (Sit and Reach Test).</p>	<p><b>Data Sit &amp; Reach:</b>  <b>Intragroup:</b>                      IG: Pre:23.4 cm (11.4) / Post: 25.4 cm (11.0)                      CG: Pre: 28.4 cm (10.8) / Post: 30.3 cm (9.5)  <b>Intergroup:</b>                      IG: 2.0cm (-1.8 to 5.7)                      CG:1.9 cm (-2.0 to 5.8)                      p-value= 0 .98</p>

	<p>SP: n= 0 PP: n= 1 (7%)</p> <p><b>CG:</b> n=15 (73% women) <b>Score EDSS:</b> N/R <b>Age:</b> 45.1 ± 7.4 years <b>Disease duration:</b> N/R <b>MS type:</b> RR: n= 11 (73%) SP: n=2 (13%) PP: n=2 (13%)</p>	<p><b>IG: Pilates + massage</b> <i>Volume:</i> 50 min - Pilates <i>60 min - massage</i> <i>Frequency:</i> 2 time/week 1 time/week <i>Intensity:</i> Existing exercises progressed in difficulty, and new exercises were introduced over the study period based on each participant's individual performance.</p> <p><b>CG: Massage</b> <i>Volume:</i> 60 min - massage <i>Frequency:</i> 1 time/week</p>		
Pau, 2017 <sup>20</sup> (RCT)	<p>n=22 (45% women) <b>Score EDSS:</b> N/R</p> <p><b>IG:</b> n=11 (45% women) <b>Score EDSS:</b> 3.6 ± 0.9 <b>Age:</b> 47.4 ± 10.8 years <b>Disease duration:</b> N/R <b>MS type:</b> RR: n=11 (100%)</p> <p><b>CG:</b> n=11 (45% women) <b>Score EDSS:</b> 3.4 ± 1.1 <b>Age:</b> 44.5 ± 13.5 years <b>Disease duration:</b> N/R <b>MS type:</b> RR: n=11 (100%)</p>	<p><b>“Combined exercises program”</b> (aerobic and strength training)</p> <p><b>Duration:</b> 24 weeks <b>Development:</b> <i>Total volume:</i> 60 min. <i>Frequency:</i> 1time/week <b>Warm-up:</b> Cycle-ergometer and stretching exercises for upper and lower limbs and trunk muscles. <i>Volume:</i> 10 min <i>Intensity:</i> 30% of the maximum workload previously calculated by means of a cardiopulmonary test (CPT). <b>Main Part:</b> <b>(Aerobic training)</b> <i>Volume:</i> 20 min <i>Intensity:</i> 50% of the maximum value calculated for each participant on the basis of his/her CPT and progressively increased every week up to 80% of maximum work rate. <b>(Strength training)</b> <i>Volume:</i> 20min. /1set of 8 reps to progress until 3 sets of 12reps</p>	<p><b>Flexibility</b> -Dynamic ROM of the hip, knee and ankle (goniometer).</p>	<p><b>Data of the dynamic ROM during the gait cycle</b> <b>ROM gait Hip flexion–extension:</b> <b>Intragroup:</b> <b>IG:</b> Pre: 42.70° ±9.61/ Post: 47.04 ° ±10.13 <i>p-value=0.029*</i> <b>CG:</b> Pre: 42.71° ±6.00/ Post: 43.54°±3.88</p> <p><b>ROM gait Knee flexion–extension:</b> <b>Intragroup:</b> <b>IG:</b> Pre: 52.88° ±9.60/ Post: 57.71°±10.06 <i>p-value: 0.047*</i> <b>CG:</b> Pre: 50.75° ±14.46/ Post: 51.91°±12.98</p> <p><b>ROM gait Ankle dorsi–plantar–flexion:</b> <b>Intragroup:</b> <b>IG:</b> Pre: 23.60°±5.81/ Post: 26.08°±6.53 <i>p-value= 0.043*</i> <b>CG:</b> Pre: 25.06° ±10.14/ Post: 25.17°±8.17</p>

		<p><i>Intensity:</i> 15% (1RM) to progress until a 30% (1RM). <i>Rest:</i> 2-3 min/sets.</p> <p><i>Cool-down:</i> relaxation, postural control, spine mobility exercises and post-stretching.</p> <p><i>Volume:</i> 10 min.</p>		
Ponzano, 2017 <sup>21</sup> (RCT)	<p>n= 22 (N/R % women)</p> <p><b>Score EDSS:</b> ≤ 6.5</p> <p><b>IG<sub>1</sub>:</b> n= 8 (N/R % women)</p> <p><b>Score EDSS:</b> 4±2</p> <p><b>Age:</b> 50 ± 18 years</p> <p><b>Disease duration:</b> N/R</p> <p><b>MS type:</b></p> <p>RR: n= 8 (100%)</p> <p><b>IG<sub>2</sub>:</b> n= 7 (N/R % women)</p> <p><b>Score EDSS:</b> 3±2</p> <p><b>Age:</b> 52± 10 years</p> <p><b>Disease duration:</b> N/R</p> <p><b>MS type:</b></p> <p>RR: n= 7 (100%)</p> <p><b>IG<sub>3</sub>:</b> n= 7 (N/R % women)</p> <p><b>Score EDSS:</b> 2±2</p> <p><b>Age:</b> 45 ± 6 years</p> <p><b>Disease duration:</b> N/R</p> <p><b>MS type:</b></p> <p>RR: n= 7 (100%)</p>	<p><b>Three group of training:</b></p> <p><b>1.Flexibility training</b></p> <p><b>2. Strength training</b></p> <p><b>3.Pilates program</b></p> <p><b>Duration:</b> 16 weeks</p> <p><b>Development:</b></p> <p>- Each training session began with a warm-up including joint mobility and muscle flexibility exercises.</p> <p><b>IG<sub>1</sub>:</b> static stretching protocols</p> <p><i>Volume:</i> 11 exercise/ 3 sets of 30s</p> <p><i>Rest:</i> 30 seg/sets</p> <p><i>Frequency:</i> 2 time/week</p> <p><b>IG<sub>2</sub>:</b> elastic bands</p> <p><i>Volume:</i> 11 exercise /3 sets of 10 reps</p> <p><i>Rest:</i> 30 seg/sets</p> <p><i>Frequency:</i> 2 time/week</p> <p><b>IG<sub>3</sub>:</b> Pilates protocol</p> <p><i>Volume:</i> 12 exercise/ 2 sets of 8 reps</p> <p><i>Rest:</i> 30 seg/sets</p> <p><i>Frequency:</i> 2 time/week</p>	<p>The three groups were tested three times:</p> <p><b>-T0:</b> after a month</p> <p><b>-T1:</b> two months after T0,</p> <p><b>-T2:</b> two months after T1.</p> <p><b>Flexibility:</b></p> <p>- Posterior kinetic chain (Sit and Reach Test and Spinal Mouse Test).</p>	<p>No significant variations concerning unlisted parameters emerged from this research.</p> <p><b>Data Spinal Mouse:</b></p> <p><b>IG<sub>1</sub>:</b> T0 and T2 (<math>p&lt;0.05</math>, -55%, ES=0.67)</p> <p>“Inclination line test between ThSp1 and S1”</p> <p><b>IG<sub>2</sub> and IG<sub>3</sub>:</b> N/R</p> <p><b>Data Sit &amp; Reach:</b></p> <p><b>IG<sub>1</sub>:</b> T0 and T2 (<math>p&lt; 0.05</math>, +15%, ES=0.36)</p> <p><b>IG<sub>2</sub>:</b> N/R</p> <p><b>IG<sub>3</sub>:</b> T0 and T2 (<math>p&lt;0.05</math>, +15%, ES=0.4)</p>
Pereira, 2012 <sup>22</sup> (Descriptive longitudinal quantitative)	<p>n= 4 (100% women)</p> <p><b>Score EDSS:</b> N/R</p> <p><b>Age:</b> 45.5 years (between 33-53years)</p> <p><b>Disease duration:</b> 7 years</p> <p><b>MS type:</b></p> <p>RR: n= 4 (100%)</p>	<p><b>“Combined exercises program” by physiotherapy</b> (strength, flexibility and balance)</p> <p><b>Duration:</b> 30 sets</p> <p><b>Development:</b></p> <p>Home session; Exercises of strength, flexibility and balance.</p> <p><i>Volume:</i> 60 min.</p>	<p><b>Flexibility in three different measurements:</b></p> <p>ROM of the Ankle, knee, hip, shoulder, elbow and wrist during active movements performed in dorsal</p>	<p><b>ROM data (First, second and third measurement).</b></p> <p>Ankle Dorsi-flexion:</p> <p>Right: 7.5°, 10° and 15°</p> <p>Left: 10°, 17.5° and 20°</p> <p>Ankle Plantar-flexion:</p> <p>Right: 30°, 37.5° and 42,5°*</p> <p>Left: 40°, 42.5° and 45°</p>

		<p><i>Frequency:</i> 1 time/week.</p> <p><b>Type of exercise to improve ROM:</b>          -10 joint mobilizations (shoulder, elbow, wrist, hip, knee and ankle)          -3 muscle stretching maintained for 30 seconds          -The same conduct was done on the contralateral side.</p>	<p>decubitus, ventral, sitting and orthodontic, respectively (goniometer).</p>	<p>Knee Flexion:          Right: 105°, 112.5° and 117.5°*          Left: 92.5°, 112.5° and 122.5°*          Hip Flexion:          Right: 25°, 40° and 57.5°*          Left: 25°, 47.5° and 55°*          Hip Extension:          Right: 17.5°, 20° and 25°          Left: 20°, 17.5° and 20°          Hip Abduction:          Right: 27.5°, 30° and 32.5°          Left: 25°, 32.5° and 40°*          Shoulder Flexion:          Right: 142.5°, 140° and 165°          Left: 147.5°, 150° and 160°          Shoulder Extension:          Right: 60°, 65° and 70°*          Left: 52.5°, 62.5° and 70°*          Shoulder Abduction:          Right: 142.5°, 150° and 170°*          Left: 160°, 162.5° and 170°*          Elbow Flexion:          Right: 127.5°, 132.5° and 135°*          Left: 130°, 140° and 140°*          Wrist Flexion:          Right: 80°, 82.5° and 87.5°          Left: 70°, 75° and 82.5°          Wrist Extension:          Right: 57.5°, 62.5° and 65° *          Left: 67.5°, 67.5° and 70°</p>
<p>Rodgers, 1999<sup>23</sup> (Non-randomized, non-controlled)</p>	<p>n=18 (77.7% women)  <b>Score EDSS:</b> 3.6±2.1  <b>Age:</b> 43.2 ± 10.8 years  <b>Disease duration:</b> N/R  <b>MS type:</b> N/R</p>	<p><b>“Aerobic exercise program”</b></p> <p><b>Duration:</b> 6 months  <b>Development:</b>          Cycle-ergometry protocol (upright or recumbent ergometer depending on their ability level)</p>	<p><b>Measurements of flexibility:</b>          - Range of motion during walking (<b>ROM gait</b>).</p>	<p><b>Data ROM during walking</b></p> <p><b>ROM gait</b> Ankle dorsi-flexion:          Pre: 7.1(5.3)/Post: 77.0(8.1)/<i>p-value</i>=0.0007*  <b>ROM gait</b> Ankle plantar-flexion:          Pre: 101.0(8.7)/Post: 108.9(8.3)/<i>p-value</i>=0.0001*  <b>ROM gait</b> Ankle (dorsi-plantar-flexion):</p>



*Volume: 30 min.*  
*Intensity: 60-70% heart rate.*  
*Frequency: 3 time/week*

- Passive Range of motion (**PROM**)  
 “Using goniometers(°) and standard techniques (ankle, knee, and hip)”.

Pre:29.8 (7.1)/Post: 31.9 (8.8)/*p-value*=0.204  
**ROM gait** Ankle angle at contact:  
 Pre:89.2(5.3)/Post: 97.0 (7.3)/*p-value*=0.0001\*  
**ROM gait** Ankle angle at toe-off:  
 Pre:92.9(9.1)/Post:99.5(10.7)/*p-value*=0.003\*  
**ROM gait** Knee flexion:  
 Pre:122.5(9.3)/ Post:124.3(11.0)/*p-value*= 0.178  
**ROM gait** Knee extension:  
 Pre:172.0(6.4) Post:171.0(6.1) *p-value*= 0.339  
**ROM gait** Knee (flexo-extension):  
 Pre:49.5(10.2)/ Post:46.6(11.3)/*p-value*= 0.023\*  
**ROM gait** Knee angle at contact:  
 Pre:165.1(8.0)/Post:165.6(8.0)/*p-value*=0.736  
**ROM gait** Knee angle at toe off:  
 Pre:142.4(7.9)/Post:143.4(11.8)/*p-value*=0.644  
**ROM gait** Hip extension:  
 Pre:176.0(6.8) /Post:172.0(6.5) /*p-value*= 0.020\*  
**ROM gait** Hip flexion:  
 Pre:151.1(8.6)/ Post:151.0(8.7)/*p-value*= 0.949  
**ROM gait** Hip (flexo-extension):  
 Pre:24.9(6.0)/ Post: 21.0(4.5)/*p-value*= 0.0029\*  
**ROM gait** Hip angle at contact (flexo-extension):  
 Pre:156.6(8.3)/ Post:157.8(9.3)/*p-value*= 0.431  
**ROM gait** Hip angle at toe off (flexo-extension):  
 Pre:169.6(6.9)/ Post: 166.4(7.3)/*p-value*= 0.052  
**ROM gait** Hip adduction:  
 Pre:189.3(6.8)/Post:196.7(4.7)/ *p-value*=0.000\*  
**ROM gait** Hip abduction:  
 Pre:172.2(6.7)/184.2(4.5)/ *p-value*=0.000\*  
**ROM gait** Hip (adduction-abduction):  
 Pre:16.5(6.8)/Post: 13.0(6.1)/*p-value*=0.0712  
**ROM gait** Hip angle at contact (adduc-abduc):  
 Pre:180.5(6.0)/Post:189.9(7.7)/*p-value*=0.000\*  
**ROM gait** Hip angle at toe off (adduc-abduc):  
 Pre:182.1(8.0)/Post:187.3(10.7)/*p-value*=0.071

**Data Passive Range of motion (PROM):**

**PROM** Hip flexion (knee extended):  
Pre:93.8(11.4)/Post:100.3(7.0)/*p-value*=0.034\*  
**PROM** Hip flexion (knee flexed):  
Pre:128.8(9.1)/Post:126.0(10.6)/*p-value*=0.154  
**PROM** Hip extension:  
Pre:16.1(3.8)/Post:14.0(2.5)/*p-value*=0.092  
**PROM** Hip abduction:  
Pre:32.6(9.2)/Post:40.0(10.8)/*p-value*=0.0006\*  
**PROM** Hip adduction:  
Pre:24.6(9.7)/Post:37.0(13.0)/*p-value*=0.001\*  
**PROM** Hip external rotation:  
Pre:31.0(5.6)/Post:40.6(6.9)/*p-value*=0.000\*  
**PROM** Hip internal rotation:  
Pre:34.3(7.9)/Post:37.8(7.2)/*p-value*=0.109  
**PROM** Knee flexion:  
Pre:139.4(6.4)/Post:140.6(4.7)/*p-value*=0.125  
**PROM** Ankle plantar-flexion:  
Pre:48.8(6.0)/Post:47.6(3.6)/*p-value*=0.503  
**PROM** Ankle dorsi-flexion:  
Pre:10.2(3.3)/Post:11.5(3.8)/*p-value*=0.155  
**PROM** Subtalar inversion:  
Pre:11.0(2.3)/Post:11.7(2.6)/*p-value*=0.263  
**PROM** Subtalar eversion:  
Pre:8.2(3.2)/Post:9.3(1.9)/*p-value*=0.227

Husted, 1999 <sup>24</sup> (Non-randomized, non-controlled)	n=19 (84.2% women) <b>Score EDSS:</b> N/R <b>Age:</b> N/R <b>Disease duration:</b> N/R <b>MS type:</b> RR: n=11 (58%) PP: n= 5 (26%) N/R n=4 (16%)	<b>“Tai Chi program”</b> <b>Duration:</b> 8 weeks <b>Development:</b> <i>Volumen:</i> 1hour. <i>Frequency:</i> 2 time/week	<b>Flexibility:</b> Posterior kinetic chain (Hamstring flexibility test).	<b>Hamstring flexibility:</b> Pre: -5.3cm / Post: -3.8cm Change: 28%
---	---	--	--	--

**IG:** Intervention group; **CG:** Control group; **EDSS:** Expanded Disability Status Scale; **N/R:** No Reported; **MS:** Multiple Sclerosis **RR:** Relapsing-Remitting; **SP:** Secondary Progressive; **PP:** Primary Progressive; **RPE:** Rating of Perceived Exertion; **Post-adjusted:** Adjusted for sex, age, baseline value; **ROM:** Range of motion; **PROM:** Passive Range of motion; **ThSp1:** First thoracic vertebrae ; **S1:** First sacral vertebrae. \*: Significant values *p-value* ≤ 0.05.

### 3.2. Quality Assessment

The methodological quality of the RCTs was considered “excellent”<sup>18</sup> and “good”<sup>19,20</sup> in three of the studies analyzed, and “poor” in one<sup>21</sup> (Table 2).

**Table 2.** Physiotherapy Evidence Database (PEDro) results of the methodological quality evaluation of the randomized controlled trials.

Criteria (1-11)	First author, year			
	McAuley, 2015 <sup>18</sup>	Duff, 2018 <sup>19</sup>	Pau, 2017 <sup>20</sup>	Ponzano, 2017 <sup>21</sup>
1. Eligibility criteria	YES*	YES*	YES*	YES*
2. Random allocation	YES	YES	YES	YES
3. Concealed allocation	YES	NO	YES	NO
4. Baseline comparability	YES	YES	YES	NO
5. Blind subjects	NO	NO	NO	NO
6. Blind therapists	YES	NO	NO	NO
7. Blind assessors	YES	YES	NO	NO
8. Key outcome (+85% subjects initially)	YES	YES	YES	YES
9. Intention-to-treat-analysis	YES	YES	YES	NO
10. Between-group comparisons	YES	YES	YES	NO
11. Point estimates and variability	YES	YES	YES	YES
Score (0-10)	9/10	7/10	7/10	3/10

\* Not included in total score

The three uncontrolled studies showed a methodological quality between “fair”<sup>22,23</sup> and “poor”<sup>24</sup> (Table 3).

**Table 3.** Results of the methodological quality evaluation of the non-randomized controlled trials.

Criteria (1-12)	First author, year		
	Pereira, 2012 <sup>22</sup>	Rodger, 1999 <sup>23</sup>	Husted, 1999 <sup>24</sup>
1. Was the study question or objective clearly stated?	YES	YES	NO
2. Were eligibility/selection criteria for the study population prespecified and clearly described?	YES	NO	NO
3. Were the participants in the study representative of those who would be eligible for the test/service/intervention in the general or clinical population of interest?	CD	CD	CD
4. Were all the eligible participants that met the prespecified entry criteria enrolled?	YES	YES	YES
5. Was the sample size sufficiently large to provide confidence in the findings?	NO	NO	NO
6. Was the test/service/intervention clearly described and delivered consistently across the study population?	YES	YES	NO
7. Were the outcome measures prespecified, clearly defined, valid, reliable, and assessed consistently across all study participants?	YES	YES	YES
8. Were the people assessing the outcomes blinded to the participants' exposures/interventions?	NO	NO	NO
9. Was the loss to follow-up after baseline 20% or less? Were those lost to follow-up accounted for in the analysis?	NO	NO	NO
10. Did the statistical methods examine changes in outcome measures from before to after the intervention? Were statistical tests done that provided p values for the pre-to-post changes?	YES	YES	NO
11. Were outcome measures of interest taken multiple times before the intervention and multiple times after the intervention (i.e., did they use and interrupted time-series design)?	YES	NO	NO
12. If the intervention was conducted at a group level (e.g., a whole hospital, a community, etc.) did the statistical analysis take into account the use of individual-level data to determine effects at the group level?	NO	NO	NO
Score (0-12)	7/12	5/12	2/12

CD, cannot determine; NA, not applicable; NR, not reported.

Following the administration of the CERT scale, four studies were graded as “high”<sup>18,19,20,21</sup> and three<sup>21,23,24</sup> as “low” (Table 4).

**Table 4.** Results of the methodological quality evaluation of the scale Consensus on Exercise Reporting Template.

Criteria (1-16)	First author, year						
	McAuley, 2015 <sup>18</sup>	Duff, 2018 <sup>19</sup>	Pau, 2017 <sup>20</sup>	Ponzano, 2017 <sup>21</sup>	Pereira, 2012 <sup>22</sup>	Rodgers, 1999 <sup>23</sup>	Husted, 1999 <sup>24</sup>
1. Description of the type of exercise equipment	YES	YES	YES	YES	YES	YES	NO
2. Description of the qualifications, expertise and/or training	YES	YES	YES	NO	NO	NO	NO
3. Describe; exercises are individually or in a group	YES	YES	YES	NO	YES	YES	YES
4. Describe: exercises are supervised or unsupervised; how they are delivered	YES	YES	YES	NO	YES	NO	YES
5. Detailed description of how adherence to exercise is measured and reported	YES	NO	NO	NO	YES	NO	NO
6. Detailed description of motivation strategies	YES	NO	NO	NO	NO	NO	NO
7a. Detailed description of the decision rule(s) for determining exercise progression	YES	YES	YES	NO	YES	NO	NO
7b. Detailed description of how the exercise program was progressed	YES	NO	YES	NO	YES	NO	NO
8. Detailed description of each exercise to enable replication	YES	NO	YES	YES	YES	NO	NO
9. Detailed description of any home programme component	YES	NO	YES	YES	NO	NO	NO
10. Describe whether there are any non-exercise components	YES	YES	NO	NO	NO	NO	NO
11. Describe the type and number of adverse events that occur during exercise	NO	YES	YES	NO	YES	NO	NO
12. Describe the setting in which the exercises are performed	YES	YES	YES	NO	YES	YES	YES
13. Detailed description of the exercise intervention	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES
14a. Describe whether the exercises are generic (one size fits all) or tailored	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES
14b. Detailed description of how exercises are tailored to the individual	YES	NO	YES	NO	YES	YES	NO
15. Describe the decision rule for determining the starting level	NO	NO	YES	YES	NO	NO	NO
16a. Describe how adherence or fidelity is assessed/measured	YES	NO	YES	NO	NO	NO	NO
16b. Describe the extent to which the intervention was delivered as planned	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES
Score (0-19)	17/19	11/19	16/19	7/19	13/19	7/19	6/19

### **3.3. Interventions**

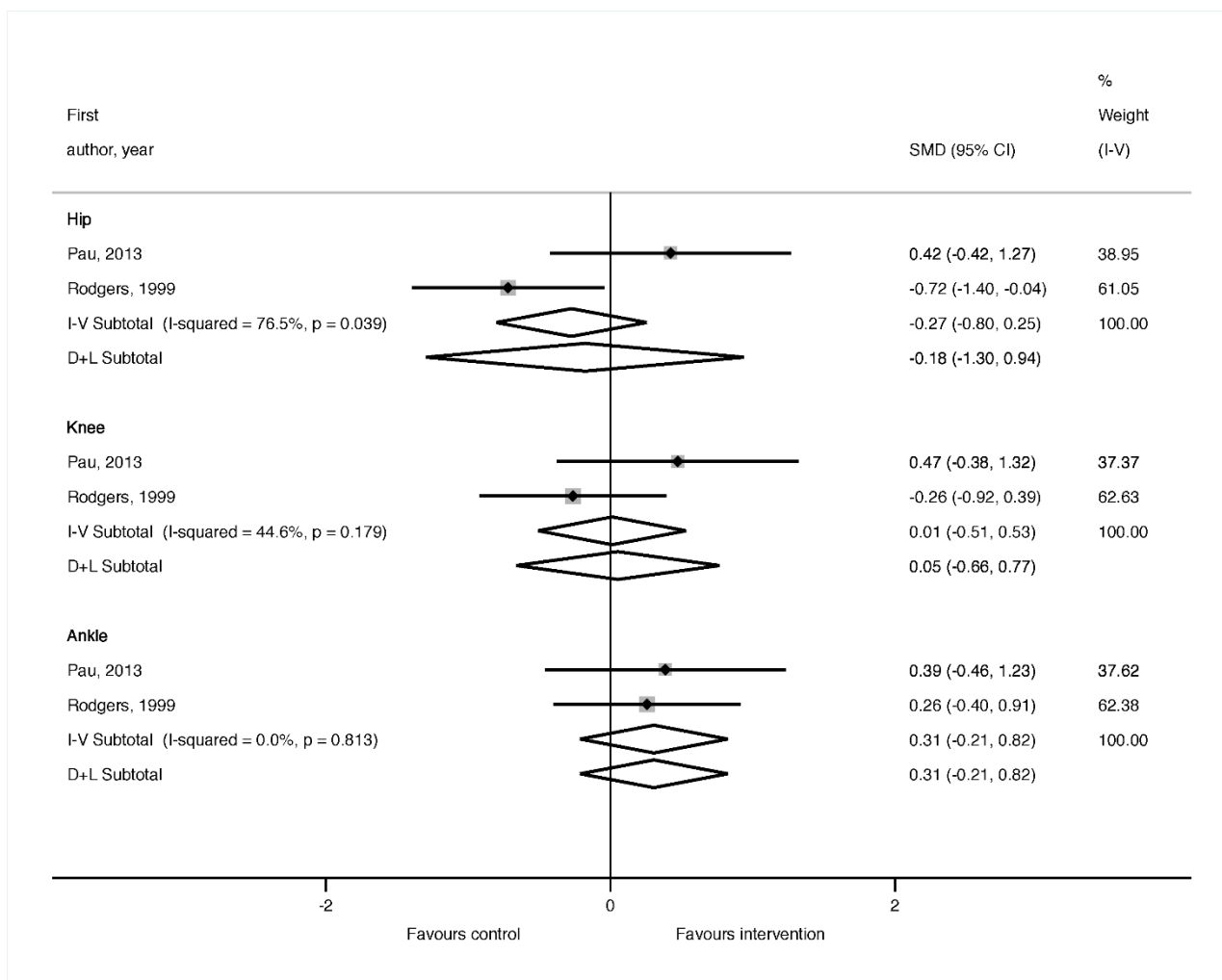
The studies selected carried out different interventions, some of which were based on the performance of aerobic exercise<sup>23</sup>, strength exercises<sup>21</sup>, or combined (flexibility, balance and strength<sup>18,22</sup> or aerobic and strength<sup>20</sup>). Other research proposed interventions based on Pilates<sup>19,21</sup> or Tai chi<sup>24</sup>. Only one research included a specific flexibility programme<sup>21</sup> (Table 1). The average duration of the training programs was 23.14±7.10 weeks, with an average of 2±0.8 sessions per week, with the exception of one of the studies which does not inform of the session time, but of the series carried out, the average duration of which is 67.5±27.15 minutes.

### **3.4. Effects of the programs on flexibility**

Of a total of seven studies, three provided information on the effects of the program on an intergroup and intragroup level<sup>18,19,20</sup>, the remaining four doing so only on an intragroup level<sup>21,22,23,24</sup>. Significant changes in different variables were observed after the performance of the proposed programs in five of the seven studies analyzed (Table 1). The ES of the different studies is presented in Table 5. The studies from Ponzano et al., (2017)<sup>21</sup>, Pereira et al., (2012)<sup>22</sup> and Husted et al., (1999)<sup>24</sup> did not report sufficient data to calculate the ES.

#### **3.4.1. Range of articular amplitude of the lower limbs.**

A total of three investigations<sup>20,22,23</sup> provided information on the effects of the exercise interventions in the range of motion (ROM) of the lower limbs of the participants. All of these returned significant positive effects after the exercise program, which was manifested in a static ROM improvement in the ankle plantar-flexion (right), knee flexion (right-left), hip flexion (right-left) and hip abduction (left),<sup>22</sup> hip flexion with knee extended (moderate to large ES), hip abduction (moderate to large ES), hip adduction (large to very large ES) and hip external rotation (very large ES)<sup>23</sup>. Improvements were also found in the ROM during the gait in the hip flexion–extension (small to moderate ES), knee flexion–extension (small to moderate ES), ankle dorsi–plantar–flexion (small to moderate ES),<sup>20</sup> ankle dorsi-flexion (large to very large ES), ankle plantar-flexion (large to very large ES), ankle angle at contact (large to very large ES), ankle angle at toe-off (moderate to large ES), knee flexo-extension (trivial ES), hip extension (trivial ES), hip flexo-extension (trivial ES), hip adduction (large to very large ES), hip abduction (very large ES), hip angle at contact adduction–abduction (very large ES) variables. When the meta-analysis was performed for the ROM, no significant effects were found comparing the baseline and post-intervention results in the intervention groups (Figure 2).

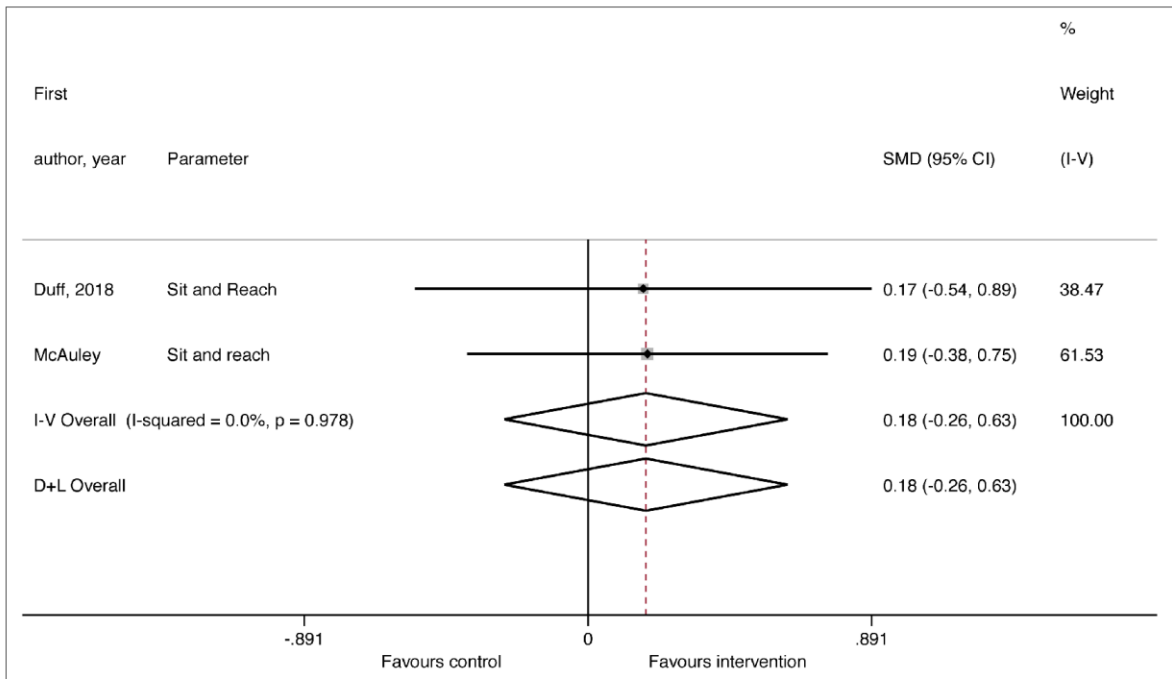


**Figure 2.** Forest plot of the meta-analysis comparing baseline and post-intervention effects in the intervention groups for the range of movement of the hip, knee and ankle during gait.

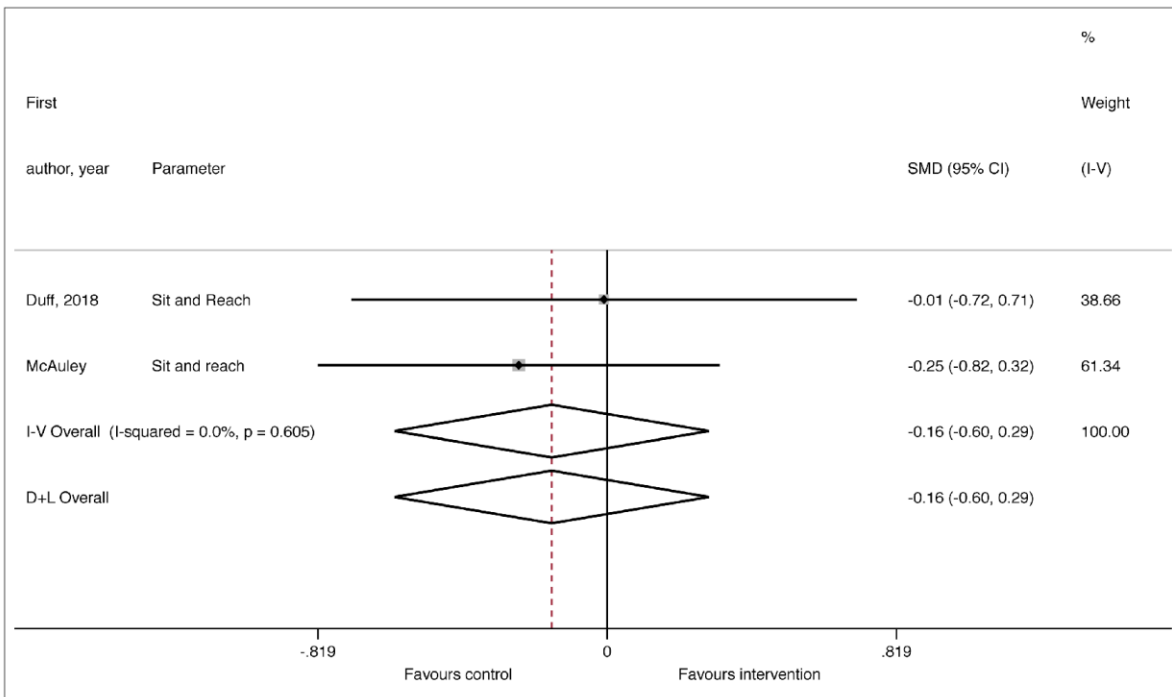
### 3.4.2. Flexibility of the posterior kinetic chain.

Four of the articles reviewed measure the posterior kinetic chain<sup>18,19,21,24</sup>. There appear to be no significant differences in two of these.<sup>18,19</sup> However, in the study by Ponzano et al.<sup>21</sup> the posterior kinetic chain was assessed by means of the Sit and Reach test, and significant differences were found in two of the groups (G<sub>1</sub> y G<sub>3</sub>; small to moderate ES). Significant differences were also found in G<sub>1</sub> using the spinal mouse test, which assesses the morphology of the rachis on the sagittal plane (moderate to large ES). Finally, the study by Husted et al.<sup>24</sup> mentions an improvement of 28% between the pre and post, using the Hamstring Flexibility Test to measure the flexibility of the hamstrings through the spinal column. When the meta-analysis was performed for the Sit and Reach test, no significant effects were found, either when comparing the post-intervention effects in the intervention groups (Figure 3a, n = 39) or when comparing the intervention to the control groups (Figure 3b, n = 78).

a)



b)



**Figure 3.** Forest plot of the meta-analysis for the Sit and Reach test only in the intervention groups (a) and compared to the controls (b).



*3.4.3. Range of articular amplitude of the upper limbs.*

The range of articular movement of the upper body (shoulder, elbow and wrist), differentiating right side from left side, was assessed in just one of the articles reviewed.<sup>22</sup> The authors reported significant effects of the intervention on the extension (right and left) and abduction (left) of the shoulder, on the flexion (right and left) of the elbow and on the extension (right) of the wrist.

*3.4.4. Flexibility of the upper limbs.*

Measurements of flexibility of the upper body were taken by means only of the Back Scratch Test in one of the studies,<sup>18</sup> and in which no significant differences were found between the pre-test and post-test when adjusted by age. However, when adjusted in addition by gender and by pre-intervention values, improvements were found in both groups.

**Table 5.** Effect size (Cohen's *d*) of the interventions.

First author, year	Variable	Group comparison	Cohen's <i>d</i>	95% CI	
				Lower limit	Upper limit
McAuley, 2015 <sup>18</sup>	Sit and reach	IG pre vs post	0.19	-0.38	0.75
		CG pre vs post	-0.06	-0.62	0.51
		IG vs CG	-0.25	-0.82	0.31
	Back Scratch	IG pre vs post	-0.27	-0.84	0.30
		CG pre vs post	0.85	0.26	1.44
		IG vs CG	1.12	0.51	1.73
Duff, 2018 <sup>19</sup>	Sit and Reach	IG pre vs post	0.17	-0.54	0.89
		CG pre vs post	0.19	-0.53	0.90
		IG vs CG	-0.01	-0.73	0.71
Pau, 2017 <sup>20</sup>	<b>ROM gait</b> Hip flexion–extension	IG pre vs post	0.42	-0.42	1.27
		CG pre vs post	0.16	-0.67	1.00
		IG vs CG	0.44	-0.40	1.29
	<b>ROM gait</b> Knee flexion–extension	IG pre vs post	0.47	-0.38	1.32
		CG pre vs post	0.08	-0.75	0.92
		IG vs CG	0.31	-0.54	1.15
	<b>ROM gait</b> Ankle dorsi–plantar–flexion	IG pre vs post	0.39	-0.46	1.23
		CG pre vs post	0.01	-0.82	0.85
		IG vs CG	0.30	-0.54	1.14
Rodgers, 1999 <sup>23</sup>	<b>ROM gait</b> Ankle dorsi-flexion	IG pre vs post	0.84	0.16	1.53
	<b>ROM gait</b> Ankle plantar-flexion	IG pre vs post	0.91	0.22	1.60
	<b>ROM gait</b> Ankle (dorsi-plantar-flexion)	IG pre vs post	0.26	-0.40	0.91
	<b>ROM gait</b> Ankle angle at contact	IG pre vs post	1.20	0.48	1.91
	<b>ROM gait</b> Ankle angle at toe-off	IG pre vs post	0.65	-0.02	1.32
	<b>ROM gait</b> Knee flexion	IG pre vs post	0.17	-0.48	0.83
	<b>ROM gait</b> Knee extension	IG pre vs post	-0.14	-0.80	0.51

**CAPÍTULO 5: ARTÍCULOS QUE COMPONEN LA TESIS DOCTORAL**

<b>ROM gait</b> Knee (flexo-extension)	IG pre vs post	-0.26	-0.92	0.39
<b>ROM gait</b> Knee angle at contact	IG pre vs post	0.06	-0.59	0.72
<b>ROM gait</b> Knee angle at toe off	IG pre vs post	0.10	-0.56	0.75
<b>ROM gait</b> Hip extension	IG pre vs post	-0.59	-1.26	0.08
<b>ROM gait</b> Hip flexion	IG pre vs post	-0.01	-0.67	0.64
<b>ROM gait</b> Hip (flexo-extension)	IG pre vs post	-0.72	-1.40	-0.04
<b>ROM gait</b> Hip angle at conact (flexo-extension)	IG pre vs post	0.13	-0.52	0.79
<b>ROM gait</b> Hip angle at toe off (flexo-extension)	IG pre vs post	-0.44	-1.10	0.22
<b>ROM gait</b> Hip adduction	IG pre vs post	1.24	0.52	1.96
<b>ROM gait</b> Hip abduction	IG pre vs post	2.06	1.23	2.88
<b>ROM gait</b> Hip (adduction-abduction)	IG pre vs post	-0.53	-1.20	0.14
<b>ROM gait</b> Hip agnle at contact (adduc-abduc)	IG pre vs post	1.33	0.60	2.06
<b>ROM gait</b> Hip angle at toe off (adduction-abduction)	IG pre vs post	0.54	-0.13	1.21
<b>PROM</b> Hip flexion (knee extended)	IG pre vs post	0.67	0.00	1.35
<b>PROM</b> Hip flexion (knee flexed)	IG pre vs post	-0.28	-0.93	0.38
<b>PROM</b> Hip extension	IG pre vs post	-0.64	-1.31	0.03
<b>PROM</b> Hip abduction	IG pre vs post	0.72	0.04	1.40
<b>PROM</b> Hip adduction	IG pre vs post	1.06	0.35	1.76
<b>PROM</b> Hip external rotation	IG pre vs post	1.49	0.75	2.24
<b>PROM</b> Hip internal rotation	IG pre vs post	0.45	-0.21	1.12
<b>PROM</b> Knee flexion	IG pre vs post	0.21	-0.45	0.86
<b>PROM</b> Ankle plantar-flexion	IG pre vs post	-0.24	-0.89	0.42
<b>PROM</b> Ankle dorsi-flexion	IG pre vs post	0.36	-0.30	1.02
<b>PROM</b> Subtalar inversion	IG pre vs post	0.28	-0.38	0.94
<b>PROM</b> Subtalar eversion	IG pre vs post	0.41	-0.25	1.07

**CG:** Control Group; **CI:** Confidence Interval; **IG:** Intervention Group; **ROM:** Range of Motion; **PROM:** Passive Range of Motion.

#### 4. DISCUSSION

In this research, scientific evidence on the effectiveness of physical exercise for the improvement of aspects relating to flexibility in persons with MS has been examined. In order to achieve this objective with maximum precision, the search was programmed so as to find the highest number of studies which focused only on exercise interventions, although not limited only to the study of RCTs for various methodological reasons. Firstly, when the number of RCTs found is limited, it is difficult to obtain solid conclusions. Therefore, the inclusion of non-RCT studies may be useful in obtaining a better view of the current interventions and with a view to informing for future research<sup>25</sup>. Secondly, non-RCT studies may provide relevant information on feasibility, adverse effects or response rate in said interventions<sup>26</sup>. Finally, non-RCT studies may include important detailed information on the characteristics of the interventions carried out, such as: number and duration of sessions, type of exercises, rests, intensity, volume, etc. Thus, in this review, the results spectrum could be wider, providing greater clarity to the state of the problem, having extracted the data and conclusions.

An initial important finding in this research is the fact that only three of the seven studies selected demonstrated good methodological quality. This would suggest that current scientific evidence is limited and therefore, future RCTs are necessary in this line of investigation. In any case, valid information can be extracted from the studies analyzed which would then be useful for rehabilitation professionals who deal with this population.

Firstly, the results obtained in the studies reviewed suggest that when the intention is to increase ROM in persons with MS, aerobic and strength exercises would appear to be the most recommendable. On the other hand, when the intention is to increase muscular extensibility, alternative physical therapies such as Pilates and Tai chi would appear to be the most effective strategies. Secondly, there is a remarkable lack of studies which base their research on exercises that seek to improve just flexibility, or which propose a single stretching program in order to see the resulting effects. This may be due to the fact that exercise-based rehabilitation therapies focus more on strategies designed to reduce the impact of principal symptoms such as fatigue (through aerobic training)<sup>27</sup> or muscular weakness.<sup>28</sup> It must be added that stretching programs have generally been aimed at the treatment of spasticity,<sup>29</sup> and so the effect of this therapy on ROM or muscular extensibility of persons with MS who are not affected by this symptom remains in the background.

Thirdly, despite the limited number of studies found, it was possible to conduct a meta-analysis in which the data could be synthesized. Meta-analysis allows us to evaluate whether the size of the

effect is consistent, if the effect of the treatment may be considered strong, and so, the size of the effect may be estimated with greater precision than with a single study. Moreover, if the size of the effect varies, that variation may be described and, potentially, explained.<sup>30</sup>

The results of the meta-analysis conducted indicated that there were no significant improvements in any of the variables analyzed. In the case of the Sit and Reach test, although the studies included showed a great degree of homogeneity, these results could be influenced by the test chosen to assess flexibility, taking into account that a tendency towards improvement in favor of the intervention group can be observed only when the evolution of the control group is not considered. With regard to ROM assessment of hip, knee and ankle articulations, significant effects in favor of the intervention groups were not reflected, the only articulation in which a tendency towards improvement was observed being the ankle. It would be worth reflecting on whether the effects of exercise tend to occur sooner in the ankle due to its relative anatomic simplicity compared to the knee or the hip, which involve greater muscle groups, and where factors such as proprioception and balance play a fundamental role.<sup>31</sup> The limited sample size and the heterogeneity of the studies included limits the possibility of explaining these results, and therefore, studies with greater homogeneity in their measurement protocols are necessary in order for more decisive conclusions to be reached.

Systematic reviews serve to provide certainty of the scientific evidence presented in a research paper. The results of these form the basis for the development of new research on the same topic. In this regard, the present review brings to light that the majority of studies focused on the lower limbs, perhaps due to these being much more affected than the upper limbs in persons with MS.<sup>32</sup> However, mobility in the upper body is fundamental, as 3 out of 4 patients with MS face a functional decrease in the upper extremity<sup>33</sup>, and experience a negative impact on their activities of daily living (ADL), such as grooming, showering, eating, writing, etc., which reduces quality of life and results in greater dependence.<sup>34</sup> Therefore, future lines of research should analyze the effects of exercise programs on upper body ROM.

As far as the authors are aware, this is the first study review which focuses on the effects that exercise programs have on flexibility in persons with MS. However, despite its originality, this study presents a series of limitations which should be recognized. On the one hand, the number of studies located was reduced and the methodological quality left room for improvement. It should be added that the samples were composed of persons affected on a low level (EDSS 1-4) and that the majority of the studies focus on lower limbs. Therefore, scientific evidence regarding the effect of exercise programs on MS can be rated as weak and could be improved upon. On the other hand, there are

inherent limitations on the design of this study, due mainly to language restrictions and to the fact that grey literature was not resourced, factors which would potentially affect the number of studies ultimately located.

## 5. CONCLUSION

There is preliminary scientific evidence from individual studies which would indicate that persons affected with MS can improve their level of lower limb flexibility following participation in physical exercise programs, but the meta-analysis did not confirm these findings. Future quality studies are necessary to verify the results, and these should take into account the effect that this type of programs has on upper limbs in order to be able to elaborate solid prescriptions intended to improve flexibility among persons with MS.

## REFERENCES

1. Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2018;391(10130):1622-1636. doi:10.1016/S0140-6736(18)30481-1.
2. Browne P, Chandraratna D, Angood C, et al. Atlas of Multiple Sclerosis 2013: A growing global problem with widespread inequity. *Neurology*. 2014;83(11):1022-1024. doi:10.1212/WNL.0000000000000768.
3. Orton S-M, Herrera BM, Yee IM, et al. Sex ratio of multiple sclerosis in Canada: a longitudinal study. *Lancet Neurol*. 2006;5(11):932-936. doi:10.1016/S1474-4422(06)70581-6.
4. Gohil K. Multiple Sclerosis: Progress, but No Cure. *P T*. 2015;40(9):604-605. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26417181>. Accessed 21 May 2019.
5. Cerqueira JJ, Compston DAS, Geraldes R, et al. Time matters in multiple sclerosis: can early treatment and long-term follow-up ensure everyone benefits from the latest advances in multiple sclerosis? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89(8):844-850. doi:10.1136/jnnp-2017-317509.
6. Motl RW, Sandroff BM. Benefits of exercise training in multiple sclerosis. *Current neurology and neuroscience reports*. 2015;15(9):62. doi: 10.1007/s11910-015-0585-6.
7. Dodd K, Taylor N, Shields N, Prasad D, McDonald E, Gillon A. Progressive resistance training did not improve walking but can improve muscle performance, quality of life and fatigue in

- adults with multiple sclerosis: a randomized controlled trial. *Multiple Sclerosis Journal*. 2011;17(11):1362-1374. doi: 10.1177/1352458511409084.
8. Petajan JH, White AT. Recommendations for physical activity in patients with multiple sclerosis. *Sport Med*. 1999;27(3):179-191. doi:10.2165/00007256-199927030-00004.
  9. 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. doi:10.1186/s12883-017-0960-9.
  10. White LJ, Dressendorfer RH. Exercise and multiple sclerosis. *Sports medicine*. 2004;34(15):1077-1100. doi: 10.2165/00007256-200434150-00005.
  11. Morton NA. The PEDro scale is a valid measure of the methodological quality of clinical trials: a demographic study. *Aust J Physiother*. 2009;55(2):129-133.
  12. Foley NC, Teasell RW, Bhogal SK, Speechley MR. Stroke Rehabilitation Evidence-Based Review: methodology. *Top Stroke Rehabil*. 2003;10(1):1-7.
  13. National Heart, Lung and BI (NHLBI). Quality Assessment Tool for Before-After (Pre-Post) Studies with No Control Group. Study Qual Assess Tools. Available online: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools>. Accessed on 9 July 2019.
  14. Slade SC, et al. Consensus on Exercise Reporting Template (CERT): explanation and elaboration statement. *Br J Sports Med*. 2016; 50(23):1428-1437.
  15. Valentine JC, Pigott TD, Rothstein HR. How Many Studies Do You Need? *J Educ Behav Stat*. 2010;35(2):215-247. doi:10.3102/1076998609346961.
  16. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials*. 1986;7(3):177-188. doi:10.1016/0197-2456(86)90046-2.
  17. Cohen J. *A Power Primer*. Washington, DC, US: American Psychological Association; 2003.
  18. McAuley E, et al. Effects of a DVD-delivered exercise intervention on physical function in older adults with multiple sclerosis: A pilot randomized controlled trial *Multiple Sclerosis*.

- Journal–Experimental, Translational and Clinical. 2015;40(2):144-151. doi: [10.1177/2055217315584838](https://doi.org/10.1177/2055217315584838).
19. Duff W, et al. Impact of Pilates exercise in multiple sclerosis: a randomized controlled trial. *International journal of MS care*. 2018;20(2):92-100. doi: [10.7224/1537-2073.2017-066](https://doi.org/10.7224/1537-2073.2017-066).
20. Pau M, et al. Quantitative assessment of the effects of 6 months of adapted physical activity on gait in people with multiple sclerosis: a randomized controlled trial. *Disability and rehabilitation*. 2018;40(2):144-151. doi: [10.1080/09638288.2016.1244291](https://doi.org/10.1080/09638288.2016.1244291).
21. Ponzano M, et al. Benefits of static stretching, Pilates® and elastic bands resistance training on patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a longitudinal study. *J Neurol Neurophysiol*. 2017;8(438)4. doi: [10.4172/2155-9562.1000438](https://doi.org/10.4172/2155-9562.1000438).
22. Pereira GC, Ferreira Vasconcellos TH, Ferreira CM, Teixeira DG. Techniques Combinations of Physical Therapy In the Treatment of Patients With Multiple Sclerosis: Case Series. *Revista Neurociências*. 2012;20(4):494-504. doi: [10.4181/RNC.2012.20.709.11p](https://doi.org/10.4181/RNC.2012.20.709.11p).
23. Rodgers MM, et al. Gait characteristics of individuals with multiple sclerosis before and after a 6-month aerobic training program. *Journal of rehabilitation research and development*. 1999; 36(3):183-188. PMID: 10659801.
24. Husted C, et al. Improving quality of life for people with chronic conditions: The example of t'ai chi and multiple sclerosis. *Alternative therapies in health and medicine*. 1999;5(5):70-74. PMID:10484833.
25. Linde K, Scholz M, Melchart D, Willich SN. Should systematic reviews include non-randomized and uncontrolled studies? The case of acupuncture for chronic headache. *J. Clin. Epidemiol*. 2002;55:77–85. doi:[10.1016/S0895-4356\(01\)00422-X](https://doi.org/10.1016/S0895-4356(01)00422-X).
26. Peinemann F, Tushabe DA, Kleijnen J. Using multiple types of studies in systematic reviews of health care interventions – a systematic review. *PLoS One*. 2013; 8(12): e85035. doi: [10.1371/journal.pone.0085035](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0085035).



27. Huisinga JM, Filipi M, Stergiou N. Elliptical exercise improves fatigue ratings and quality of life in patients with multiple sclerosis. *Journal Articles*. 2011;881. doi: 10.1682/JRRD.2010.08.0152.
28. Moradi M, et al. Effects of eight-week resistance training program in men with multiple sclerosis. *Asian journal of sports medicine*.2015;6(2). PMID: [26448834](#).
29. Bovend'Eerdt TJ, Newman M, Barker K, Dawes H, Minelli C, Wade DT. The effects of stretching in spasticity: a systematic review. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2018;89(7): 1395-1406.doi: [10.1016/j.apmr.2008.02.015](#).
30. BorensteinM. *Meta-Analysis: Concepts and Applications - Seminar organized by Statistical Horizons*. 2013.
31. Brenda DL, et al. Neurorehabilitation strategies focusing on ankle control improve mobility and posture in persons with multiple sclerosis. *Journal of Neurologic Physical Therapy*. 2015;39 (4):225-232. doi: [10.1097/NPT.0000000000000100](#).
32. Heesen C, et al. Patient perception of bodily functions in multiple sclerosis: gait and visual function are the most valuable. *Multiple Sclerosis Journal*. 2008;14(7): 988-991.doi: [10.1177/1352458508088916](#).
33. Johansson S, Ytterberg C, Claesson IM, Lindberg J, Hillert J, Andersson M, Widén Holmqvist L, von Koch L. High concurrent presence of disability in multiple sclerosis. Associations with perceived health. *J Neurol*. 2007;254: 767-773. doi: 10.1007/s00415-006-0431-5.
34. Paltamaa J, Sarasoja T, Leskinen E, Wikstrom J, Malkia E. Measures of physical functioning predict self-reported performance in self-care, mobility, and domestic life in ambulatory persons with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2007. 88(12):1649-1657. doi: 10.1016/j.apmr.2007.07.032.

**List of figures.**

**Figure 1.** Flow chart of the systematic review process.

**Figure 2.** Forest plot of the meta-analysis comparing baseline and post-intervention effects in the intervention groups for the range of movement of the hip, knee and ankle during gait.

**Figure 3.** Forest plot of the meta-analysis for the Sit and Reach test only in the intervention groups (a) and compared to the controls (b).

**List of tables.**

**Table 1.** Characteristics of the studies included in this review.

**Table 2.** PEDro results of the methodological quality evaluation of the RCTs.

**Table 3.** Results of the methodological quality evaluation of the non-RCTs.

**Table 4.** Results of the methodological quality evaluation of the Consensus on Exercise Reporting Template (CERT) scale.

**Table 5.** Effect size (Cohen's *d*) of the intervention outcomes.

**DECLARATIONS**

**Ethics approval and consent to participate**

Not applicable.

**Consent for publication**

Not applicable.

**Availability of data and materials**

All data generated or analysed during this study are included in this published article and its supplementary information files.

**Competing interests**

The authors declare that they have no competing interests.

**Funding**

None.

**Authors' contributions**

MTP wrote the manuscript and analyzed the data. MASL performed the search. LI performed the search and help with the data analysis. DSI help with the data analysis. NM was a major contributor in writing the manuscript. CA designed the study and supervised and corrected the final version of the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

**Acknowledgements**

Not applicable.

# CAPÍTULO 6: RESULTADOS

---



## 6.1. RESULTADOS PRINCIPALES

A continuación, se muestran los principales resultados de los artículos que componen la memoria de la presente Tesis Doctoral. Dichos resultados se pueden ver también desarrollados en los propios artículos, en su correspondiente apartado de “Resultados/Results”.

### *6.1.1. Resultados del Artículo I. Evaluación de un programa de entrenamiento en personas con Esclerosis Múltiple.*

#### *I. Resultados obtenidos en la evaluación del Dinamómetro Isocinético.*

En la tabla 4 se representan las variables correspondientes al Dinamómetro Isocinético con mayor relevancia para el estudio de la fuerza en parámetros isocinéticos, midiendo el pico par en newton/metro (N/m), así bien, se valoró el movimiento del miembro superior en todos los participantes con la abducción y aducción en brazo derecho e izquierdo. En cambio, solo hacemos referencia al miembro inferior en grupo ambulante, donde se observó el movimiento de extensión y flexión en pierna derecha e izquierda, diferenciando en cada caso las velocidades utilizadas en la prueba (300/300; 240/240; 180/180°/s).

Tabla 4. Prueba realizada con el Dinamómetro Isocinético.

n	Variable	PRE media	SD	ET	ES	POST media	SD	ET	ES	SIG. <sup>b</sup>	IC 95% Inf.	IC 95% Sup.
11	Pico Par Brazo Abducción Derecho 300	27,06	16,16	5,39	-1,73	40,01*	22,29	7,43	-1,79	0,014	-22,51	-3,40
11	Pico Par Brazo Aducción Derecho 300	26,54	13,93	4,64	-0,69	43,04	37,08	12,36	-1,98	0,201	-43,78	10,78
11	Pico Par Brazo Abducción derecho 240	30,54	19,35	6,45	-2,01	39,96	26,64	8,88	-1,74	0,084	-20,40	1,58
11	Pico Par Brazo Aducción Derecho 240	37,41	25,15	8,38	-1,83	44,00	30,91	10,30	-1,89	0,058	-18,64	-0,54
11	Pico Par Brazo abducción Derecho 180	30,38	21,23	7,08	-2,11	38,96*	24,12	8,04	-1,77	0,037	-16,48	-0,68
11	Pico Par Brazo aducción Derecho 180	32,59	22,09	7,36	-1,88	39,20	27,87	9,29	-1,91	0,163	-16,53	3,31
11	Pico Par Brazo abducción Izquierdo 300	28,78	13,87	4,62	-1,60	42,10*	19,00	6,33	-0,57	0,035	-25,45	-1,19
11	Pico Par Brazo aducción Izquierda 300	31,06	13,72	4,57	-1,26	41,74	27,09	9,03	-0,86	0,061	-28,63	-0,75
11	Pico Par Brazo abducción Izquierda 240	31,57	18,84	6,28	-1,53	46,77	21,72	7,24	-0,40	0,072	-32,11	1,71
11	Pico Par Brazo aducción izquierdo 240	29,90	22,77	7,59	-1,41	40,17	25,08	8,36	-0,85	0,120	-23,86	3,33
11	Pico Par Brazo Abducción Izquierdo 180	31,90	19,60	6,53	-1,51	43,19	20,53	6,84	-0,49	0,105	-25,55	2,98
11	Pico Par Brazo Aducción Izquierdo 180	28,56	19,26	6,42	-1,26	38,01	22,54	7,51	-0,68	0,076	-20,17	1,26
7	Pico Par Pierna derecha extensión 300	54,98	23,79	9,71	-2,38	69,97	36,42	14,87	-1,98	0,154	-37,94	7,97
7	Pico Par Pierna derecha flexión 300	34,23	23,75	9,70	-2,29	37,00	22,68	9,26	-2,18	0,367	-9,94	4,41
7	Pico Par Pierna Derecha extensión 240	60,98	40,07	16,36	-2,34	66,63	38,82	15,85	-2,23	0,471	-24,29	12,99
7	Pico Par Pierna Derecha flexión 240	34,88	25,22	10,30	-2,27	35,90	24,01	9,80	-2,21	0,818	-11,81	9,78
7	Pico Par Pierna Derecha extensión 180	65,72	40,78	16,65	-2,36	70,28	46,50	18,98	-2,35	0,529	-21,95	12,81
7	Pico Par Pierna Derecha flexión 180	35,18	22,78	9,30	-2,33	37,13	25,22	10,29	-2,35	0,662	-12,75	8,85
7	Pico Par Pierna Izquierda extensión 300	55,55	30,67	12,52	-1,91	49,88	23,57	9,62	-2,21	0,314	-7,35	18,69
7	Pico Par Pierna Izquierda flexión 300	31,45	27,76	11,33	-2,04	35,82	23,06	9,42	-1,74	0,347	-15,18	6,45
7	Pico Par Pierna Izquierda extensión 240	55,95	36,97	15,09	-2,19	50,88	29,25	11,94	-2,29	0,304	-6,31	16,44
7	Pico Par Pierna Izquierda flexión 240	34,00	26,15	10,68	-2,22	32,58	21,49	8,77	-1,49	0,829	-14,60	17,43
7	Pico Par Pierna Izquierda extensión	63,23	46,58	19,02	-2,20	61,37	36,39	14,86	-2,22	0,815	-17,57	21,30
7	Pico Par Pierna Izquierda flexión 180	35,40	25,05	10,23	-2,17	34,47	23,80	9,72	-1,91	0,872	-13,16	15,03

Diferencias significativas entre el pre y el post \*  $p \leq 0,05$ /\*\* $p \leq 0,01$ .

n (muestra); SD (Desviación estándar); ET (Error típico de la media); ES (Tamaño del efecto); SIGb (Significación bilateral); IC (Intervalo de confianza).

## II. Resultados obtenidos en la evaluación del Isocontrol.

El test de 1RM en press de banca aparece en la tabla 5 y el test de sentadilla aparece en la tabla 6, estos fueron realizados por el grupo ambulante, encontrando en ambos casos diferencias significativas. Se observaron diferencias significativas como se muestra en la tabla 3 por ejemplo en fuerza media o en fuerza máxima al comparar el pre y el post.

**Tabla 5. Test 1RM-Press de banca.**

n	Variable	PRE	SD	ET	ES	POST	SD	ET	ES	SIG. <sup>b</sup>	IC 95% Inf.	IC 95% Sup.
7	Carga (kg) (MS)	24,42	16,2	6,61	1,55	30,50**	19,01	7,76	1,93	0,004	-15,27	-5,02
7	Vm (m/s) (MS)	0,18	0,01	0,00	0,65	0,18	0,01	0,01	0,78	0,741	-0,013	0,010
7	FmT (N) (MS)	240,2	159,34	65,05	1,25	299,86**	187,64	76,6	1,79	0,005	-91,39	27,91
7	PmT (W) (MS)	39,9	31,58	12,89	2,38	55,40**	30,02	12,26	2,38	0,003	-22,81	-8,18
7	Fmáx (N) (MS)	324,78	190	77,57	2,39	419,34**	220,92	90,19	2,37	0,001	130,32	58,79

Diferencias significativas entre el pre y el post \*  $p \leq 0,05$  / \*\*  $p \leq 0,01$ .

n (muestra); SD (Desviación estándar); ET (Error típico de la media); ES (Tamaño del efecto); SIG<sup>b</sup> (Significación bilateral); IC (Intervalo de confianza); Miembro superior (MS); V (Velocidad); m (media); F (Fuerza); T (Total); P (Potencia); máx. (máxima); kg (Kilogramos); m/s (metros/segundo) N (Newton); W (Wattios).

**Tabla 6. Test 1RM-Sentadilla.**

n	Variable	PRE	SD	ET	ES	POST	SD	ET	ES	SIG. <sup>b</sup>	IC 95% Inf.	IC 95% Sup.
7	Carga (kg) (MI)	28,25	20,96	8,56	-2,28	41,75**	24,74	10,1	-2,24	0,002	-19,15	-7,84
7	Vm (m/s) (MI)	0,38	0,05	0,02	0,01	0,39	0,03	0,01	-0,36	0,585	-0,05	0,03
7	FmT (N) (MI)	279,14	205,42	83,86	-2,27	422,76**	248,5	101,45	-2,21	0,002	-206,08	-81,15
7	PmT (W) (MI)	105,51	78,22	31,93	-2,34	170,39**	97,19	39,68	-2,27	0,002	-91,45	-38,29
7	Fmáx. (N) (MI)	352,14	256,47	104,7	-2,27	544,67**	342,51	139,83	-2,29	0,005	-295,58	-89,46

Diferencias significativas entre el pre y el post \*  $p \leq 0,05$  / \*\*  $p \leq 0,01$ .

n (muestra); SD (Desviación estándar); ET (Error típico de la media); ES (Tamaño del efecto); SIG<sup>b</sup> (Significación bilateral); IC (Intervalo de confianza); Miembro inferior (MI). V (Velocidad); m (media); F (Fuerza); T (Total); P (Potencia); máx. (máxima); kg (Kilogramos); m/s (metros/segundo) N (Newton); W (Wattios).

El grupo no ambulante llevo a cabo el test de 1RM en extensión de hombro, en el que podemos observar diferencias significativas en la tabla 7.

**Tabla 7.** Test IRM-Extensión de hombro.

n	Variable	PRE	SD	ET	ES	POST	SD	ET	ES	SIG. <sup>b</sup>	IC 95% Inf.	IC 95% Sup.
4	Carga (kg) (MS)	23,75	11,09	5,54	-1,55	40,00*	15,81	7,91	-1,93	0,023	-28,18	-4,31
4	Vm (m/s) (MS)	0,51	0,03	0,01	-0,65	0,46	0,05	0,02	-0,78	0,122	-0,021	0,111
4	AmT (m/s <sup>2</sup> ) (MS)	1,86	0,12	0,06	-0,22	1,8	0,31	0,15	-1,24	0,8	-0,55	-0,66
4	FmT (N) (MS)	196,06	36,59	18,3	-1,25	366,77*	93,53	46,77	-1,79	0,014	-276,4	-64,93

Diferencias significativas entre el pre y el post \*  $p \leq 0,05$  / \*\*  $p \leq 0,01$ .

n (muestra); SD (Desviación estándar); ET (Error típico de la media); ES (Tamaño del efecto); SIGb (Significación bilateral); IC (Intervalo de confianza); Miembro superior (MS). V (Velocidad); m (media); F (Fuerza); T (Total); A (Aceleración); kg (Kilogramos); m/s (metros/segundos) N (Newton).

### III. Resultados obtenidos en la evaluación del equilibrio.

En el equilibrio al comparar el pre y post no se observaron diferencias significativas, en la tabla 8 se representa el test con la plataforma en estático en las tres primeras filas de variables y el test con la plataforma liberada en las tres siguientes, estos test únicamente fueron realizados por el grupo ambulante. En este caso, debemos considerar que cuanto menor sea la puntuación, mayor es la estabilidad del sujeto, tomando el centro de la diana como puntuación 0, podemos observar el desplazamiento que se produce durante el test, tomando de ejemplo la figura 9.

**Tabla 8.** Pruebas en la plataforma de equilibrio.

n	Variable	PRE	SD	ET	ES	POST	SD	ET	ES	SIG. <sup>b</sup>	IC 95% Inf.	IC 95% Sup.
7	IEG	1,57	1,03	0,42	0,66	2,63	2,08	0,85	1,11	0,165	-2,75	0,618
7	IAP	1,05	0,82	0,33	0,37	1,53	1,19	0,49	0,84	0,078	-1,04	0,07
7	IML	0,88	0,77	0,31	0,60	1,65	1,73	0,71	1,01	0,237	-2,23	0,70
7	LEG	3,37	1,53	0,63	-0,65	3,3	2,46	1,00	1,37	0,945	-2,30	2,43
7	LAP	2,12	1,25	0,51	-1,14	1,7	0,99	0,40	1,58	0,475	-0,97	1,80
7	LML	2,12	0,88	0,36	0,16	2,48	2,14	0,87	1,28	0,636	-2,24	1,50

Diferencias significativas entre el pre y el post \*  $p \leq 0,05$  / \*\*  $p \leq 0,01$ . I (Índice);

n (muestra); SD (Desviación estándar); ET (Error típico de la media); ES (Tamaño del efecto); SIGb (Significación bilateral); IC (Intervalo de confianza); I (Índice); L (liberada); EG (estabilidad general); AP (anteroposterior); ML (medio-lateral).



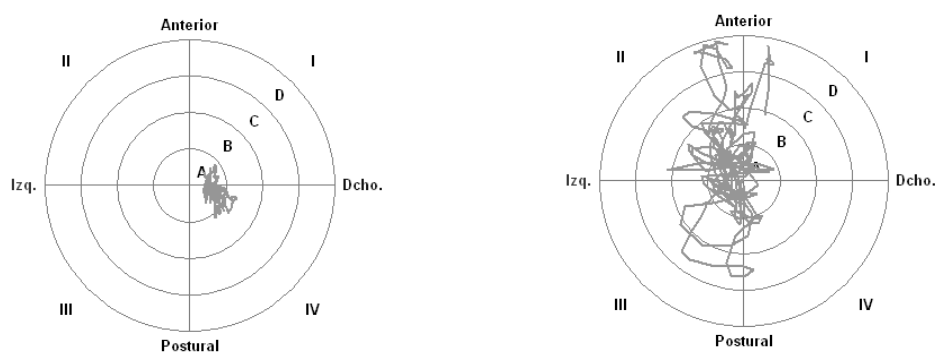


Figura 9. Desplazamiento en la plataforma de equilibrio. Estática (izquierda)/Liberada (derecha).

IV. Resultados obtenidos en la evaluación de la composición corporal.

Los resultados que se presentan en la tabla 9 están relacionados con la medición de la composición corporal de ambos grupos, no se han encontrado diferencias significativas en ninguna de las variables establecidas.

Tabla 9. Prueba de composición corporal.

n	Variable	PRE	SD	ET	ES	POST	SD	ET	ES	SIG. <sup>b</sup>	IC 95% Inf.	IC 95% Sup.
11	MasaT (kg)	66,44	10,36	3,28	-0,93	66,71	11,5	3,64	-0,97	0,652	-1,59	1,05
11	Masa MT(kg)	40,34	7,64	2,41	-1,59	40,35	8,64	2,73	-1,63	0,968	-1,01	0,46
11	Masa GT (kg)	23,87	6,22	1,97	0,46	24,18	7,24	2,29	0,48	0,491	-0,94	0,80
11	Masa G%	37,09	7,05	2,23	1,34	37,27	8,37	2,65	1,27	0,709	-0,54	1,18
11	DMO (g/cm <sup>2</sup> )	1,09	0,15	0,05	-1,01	1,09	0,14	0,05	-1,03	0,933	-0,01	0,01

Diferencias significativas entre el pre y el post \* p<0,05/\*\*p<0,01.

n (muestra); SD (Desviación estándar); ET (Error típico de la media); ES (Tamaño del efecto); SIG<sup>b</sup> (Significación bilateral); IC (Intervalo de confianza); T (Total); M (Magra); G (Grasa); % (porcentaje); kg (Kilogramo); g/cm (gramos/centímetros).

V. Resultados obtenidos en la evaluación de la calidad de vida.

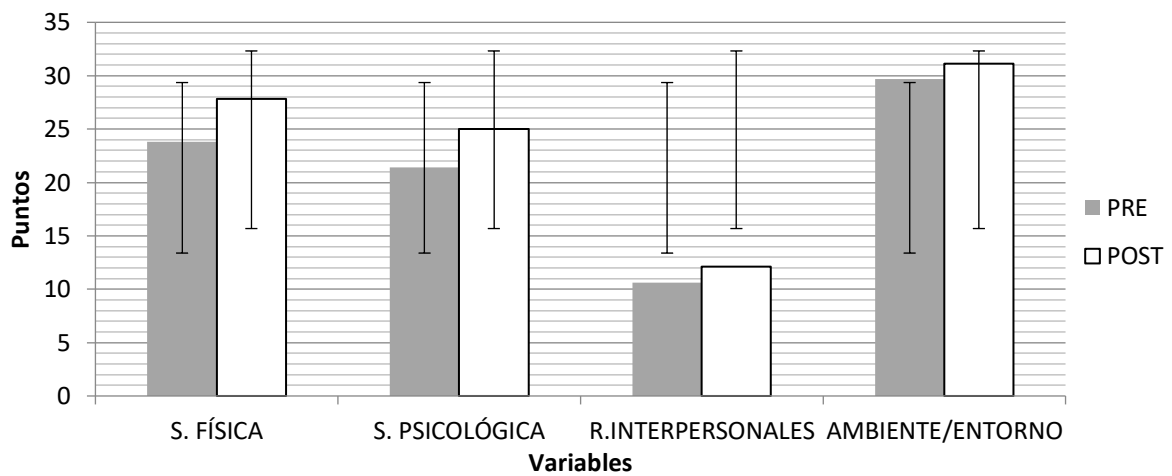
En la tabla 10 y figura 10 representa los resultados relacionados con el cuestionario de calidad de vida realizado al grupo ambulante y no ambulante, en el que podemos destacar que existen cambios significativos en las variables de salud física, salud psicológica y en las relaciones interpersonales, teniendo en cuenta que el entrenamiento no ha tenido ninguna influencia relevante sobre el entorno de los participantes, mostrando en la siguiente figura las barras de error y encima de estas la desviación típica.

**Tabla 10.** Datos sobre la prueba del cuestionario de calidad de vida.

n	Variable	PRE	SD	ET	ES	POST	SD	ET	ES	SIG. <sup>b</sup>	IC 95% Inf.	IC 95% Sup.
11	S. Física	23,80	7,13	2,25	0,96	27,80**	5,47	1,73	0,82	0,002	-6,78	-1,22
11	S. Psicológica	21,40	6,28	1,98	0,47	25,00**	3,53	1,12	0,54	0,009	-6,60	-0,59
11	R. Interpersonales	10,60	3,34	1,06	-0,17	12,10**	2,88	0,91	0,05	0,002	-2,77	-0,23
11	Ambiente/Entorno	29,70	5,89	1,86	0,25	31,10	6,51	2,06	0,75	0,084	-5,52	2,72

Diferencias significativas entre el pre y el post \*  $p \leq 0,05$  / \*\*  $p \leq 0,01$ .

n (muestra); SD (Desviación estándar); ET (Error típico de la media); ES (Tamaño del efecto); SIG<sup>b</sup> (Significación bilateral); IC (Intervalo de confianza); S (Salud); R (Relaciones).



**Figura 10.** Cuestionario de calidad de vida “WHOQOL-BREF” en el grupo ambulante y no ambulante en el pre/post. S: Salud; R: Relaciones

6.1.2. Resultados del Artículo II. Fatiga en la esclerosis múltiple: la fatiga general y percibida no depende de la disfunción del tracto corticoespinal

I. Comparación de grupo saludable y esclerosis múltiple: condición basal.

Las siguientes comparaciones se muestran en la tabla 11. Las puntuaciones de FSS, FR, CMCT, RMT y módulo de MEP fueron significativamente diferentes entre los grupos. Además, el módulo del CMAP fue más pequeño en el grupo de EM. La fatiga clínicamente significativa estuvo presente en 11/17 pacientes con EM y en 3/16 de sujetos sanos ( $p < 0.05$ ). Por otro lado, el tiempo de conducción periférico (PCT) y el eRMT fueron similares en ambos grupos. En el grupo de EM, no se observaron diferencias entre la mano izquierda y la derecha. No se observaron diferencias entre los pacientes con EM que tomaban y no tomaban medicamentos antifatiga en el FSS, el índice de fatiga y la escala de Borg de ambas manos (todos  $p > 0.5$ ). La figura 11 muestra un solo MEP y CMAP en un control y un paciente representativo.

**Tabla 11.** Datos resumidos de los principales hallazgos: comparación entre sujetos sanos y pacientes con EM.

Variable	Sujetos Sanos (HS) (mano izquierda)	Sujetos EM (mano izquierda)	p EM vs HS (mano izquierda)	Sujetos EM (mano derecha)	p EM Mano Izquierda Vs Derecha
<b>Variables clínicas</b>					
N	16	17			
EDSS		5.06 ± 1.93			
FSS	2.98 ± 0.91	4.67 ± 1.75	<b>0.0014***</b>	-----	----- --
CSF (FSS≥4) n	3	11	<b>0.0076**</b>	-----	----- --
FR	1.46 ± 1.22	4.92 ± 2.45	<b>&lt;0.0001*</b>	-----	----- --
<b>Variables Neurofisiológicas</b>					
N	16	16		17	
CMCT (ms)	4.6 ± 1.0	7.7 ± 4.1	<b>0.0093*</b>	8.7 ± 3.8	0.4798*
PCT (ms)	15.2 ± 0.7	15.4 ± 0.5	0.4295*	15.5 ± 0.7	0.6311*
RMT (% MSO)	44.9 ± 9.9	62.8 ± 24.7	<b>0.0139*</b>	68.8 ± 22.7	0.5239*
eRMT (mA)	12.46 ± 3.70	12.17 ± 3.34	0.8134*	12.25 ± 3.37	0.9143*
MEP (mV*s)		0.0052 ± 0.0032	<b>0.0007*</b>	0.0077 ± 0.0063	
120%RMT	0.0129 ± 0.0070				0.1479*
CMAP (mV*s)		0.0141 ± 0.0030	<b>0.0241*</b>	0.0122 ± 0.0034	
150%eRMT	0.0237 ± 0.0150				0.0999*

<b>MF (T1/T0) (%)</b>	72.916±38.3	113.843±51.1	<b>0.0161*</b>	98.102±33.5	0.3299*
<b>MF (T2/T0) (%)</b>	84.856±29.51	107.90±40.42	<b>0.0763*</b>	105.493±39.4	0.8685*
<b>Tarea motora y Fatiga percibida</b>					
<b>N</b>	16	16		17	
<b>MHS (N)</b>	239.485 ± 139.742	107.65± 43.898	<b>0.0021*</b>	125.253 ± 46.487	0.110*
<b>FD (%)</b>	73.562 ± 17.409	81.914± 29.48	0.3388*	80.216 ± 20.08	0.897*
<b>BRPES</b>	14.6 ± 1.7	13.7 ± 2.2	0.196***	13.6 ± 1.8	0.973***
<b>POWER (N*s)</b>	15492.26±9832.35	5641.26±3096.91	<b>0.001*</b>	7057.76±3379.89	0.153*
<b>POWER/BRPES</b>	0.0013±0.0008	0.013±0.041	<b>0.005*</b>	0.0023±0.001	0.222*

\*=T test, \*\*=X2, \*\*\*=Mann-Whitney

*EDSS*: Escala ampliada del estado de discapacidad; *FSS*: Escala de gravedad de fatiga; *LCR*: fatiga clínicamente significativa; *FR*: Calificación de fatiga; *CMCT*: Tiempo de conducción central del motor; *PCT*: tiempo de conducción periférico; *CSF*: Fatiga clinicia significativa; *RMT*: umbral del motor en reposo; *eRMT*: umbral eléctrico del motor en reposo; *MEP*: Potencial Evocado del Motor; *CMAP*: potencial de acción del motor compuesto; *MF*: Fatigabilidad del sistema motor; *MHS*: máxima fuerza de agarre; *FD*: decadencia de la fuerza; *BRPES*: Calificación Borg de la Escala de esfuerzo percibido. **Los valores en negrita indican diferencias significativas entre los grupos.**

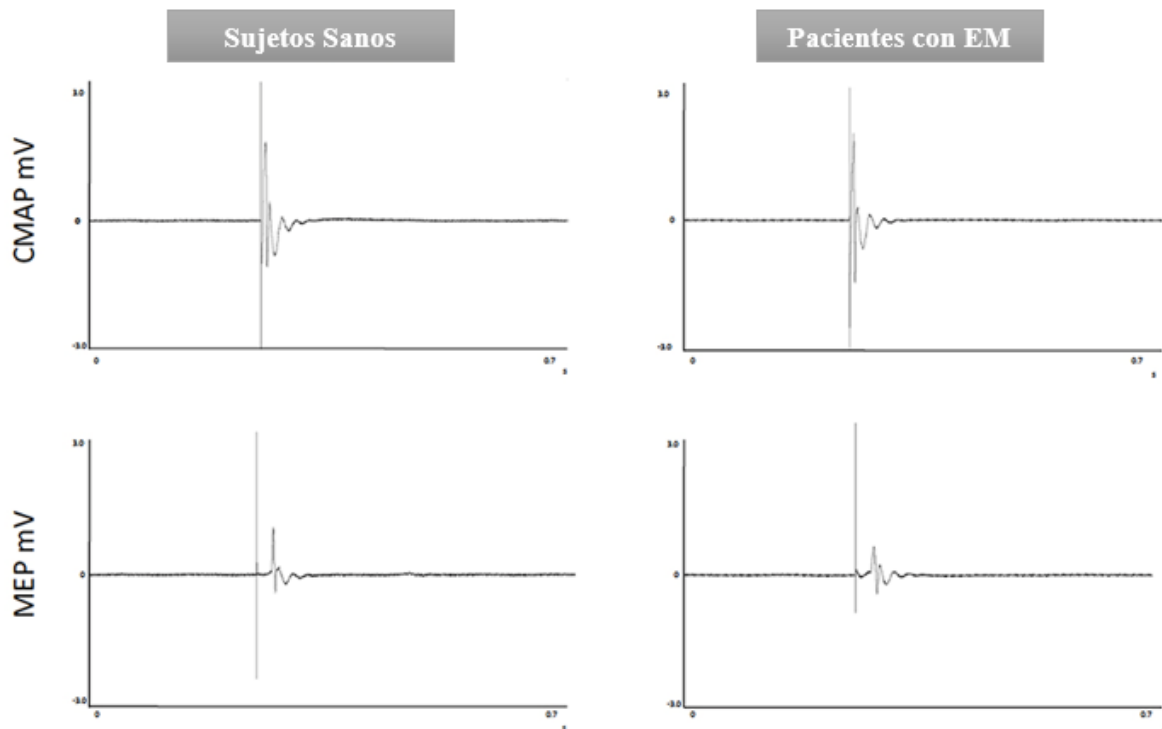


Figura 11. Grabaciones de los potenciales evocados motores y los potenciales compuestos de acción motora en un control y un paciente representativo.

## II. Tarea fatigante.

La fuerza máxima de agarre (MHS) fue significativamente menor en el grupo de EM que en el grupo de control, mientras que la disminución de la fuerza y la escala de Borg fueron similares en ambos grupos. Los registros de un sujeto control representativo y un paciente representativo se muestran en la figura 12.

Al comparar la disminución de la fuerza y la escala de Borg en el lado dominante y no dominante en pacientes con EM, no se encontraron diferencias (Tabla 11). En pocas palabras, tanto los pacientes como los controles evaluaron el esfuerzo muscular producido durante la empuñadura como "algo duro". Además, no se observaron diferencias en la Escala Borg al comparar la mano izquierda con la derecha en los pacientes (Tabla 11).

Comparamos la disminución de la fuerza entre grupos (y en el grupo de EM entre manos). Los datos normalizados mostraron una disminución progresiva y significativa del módulo a lo largo del tiempo [ANOVA, TIEMPO:  $F_{(5,150)} = 68.489$ ,  $p < 0.001$ ] en ambos grupos sin ninguna diferencia significativa entre la EM y los grupos de control [ANOVA, TIEMPO x GRUPO:  $F_{(5,150)} = 1.125$ ,  $p = 0.35$ ]. Se obtuvieron resultados similares cuando se compararon las manos izquierda y derecha en el grupo de EM [ANOVA, TIEMPO:  $F_{(5,155)} = 100.09$ ,  $p < 0.001$ ; TIEMPO x MANO:  $F_{(5,155)} = 1.35$ ,  $p = 0.25$ ].

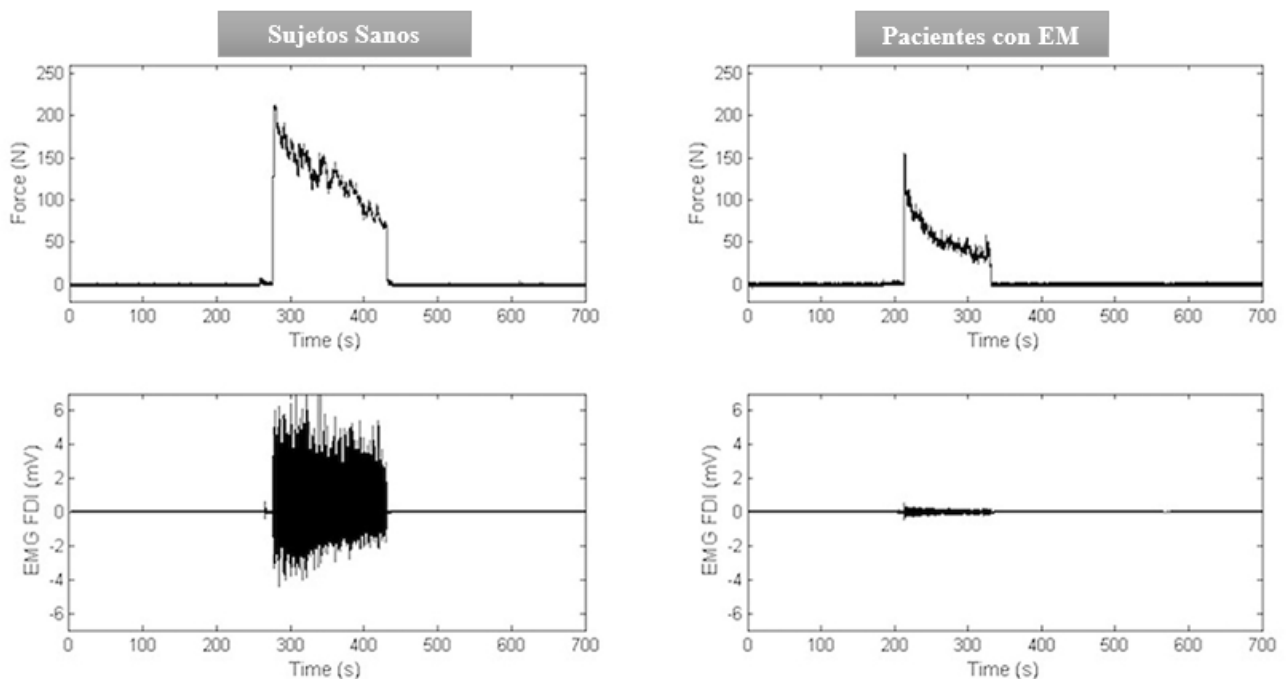


Figura 12. Grabaciones de antecedentes de electromiografía y tarea de agarre manual en un control y un paciente representativo.

### III. Efectos de la tarea fatigante sobre la excitabilidad del sistema nervioso.

Los efectos de la tarea fatigante en el módulo del MEP normalizado a la línea de base fueron significativamente diferentes entre los dos grupos [ANOVA, TIEMPO x GRUPO:  $F_{(3,90)} = 2.729$ ,  $p = 0.048$ ]. Particularmente, el módulo del MEP normalizado disminuyó significativamente inmediatamente después de la tarea fatigante (LSD de Fisher: T0 vs. T1;  $p = 0.0019$ ) en el grupo de control y luego se recuperó ligeramente (LSD de Fisher: T0 vs. T2;  $p = 0.201$  T0 vs. T3;  $p = 0,545$ ). Particularmente, inmediatamente después del final de la tarea fatigante, el módulo de MEP se redujo en un 27% en el grupo de control, mientras que no se observaron cambios en el grupo de EM con el tiempo ( Figura 13). La fatigabilidad del Sistema Motor (MF) fue diferente entre la EM y los grupos de control (T1 / T0,  $p = 0.0161$ ; T2 / T0,  $p = 0.0763$ ) con una MF mayor en los controles que en los pacientes (Tabla 11). No se observaron diferencias entre las manos izquierda y derecha en el grupo de EM (Tabla 11).

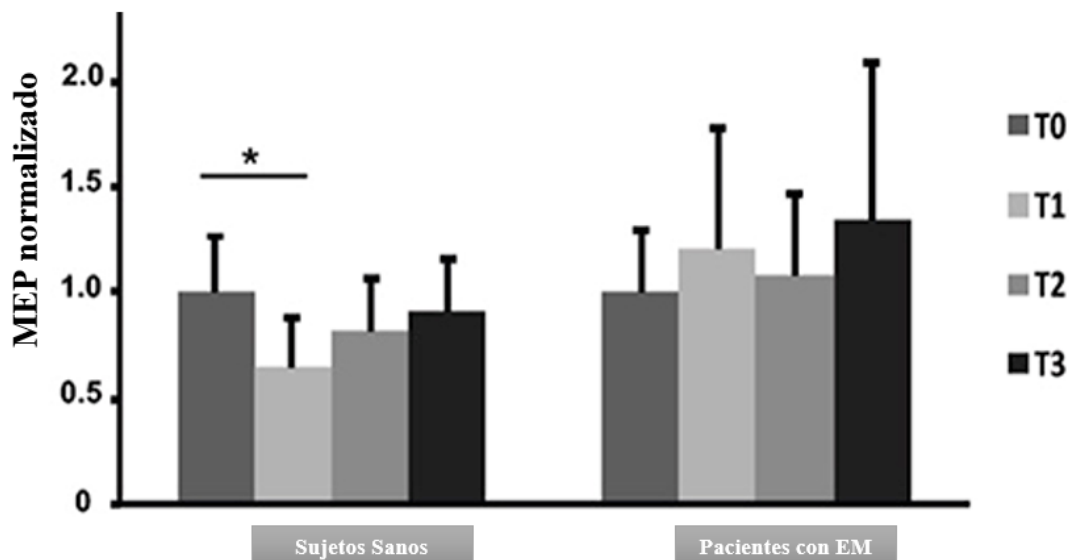


Figura 13. Potenciales evocados motores normalizados en sujetos sanos y pacientes con EM al inicio del estudio y después de una tarea fatigante. Las barras de error son desviaciones estándar. \*  $p < 0,05$ .

Los efectos de la tarea fatigante en el módulo del MEP normalizado a la onda M máxima basal fueron significativamente diferentes entre los dos grupos [ANOVA, TIEMPO x GRUPO:  $F_{(3,90)} = 5.123$ ,  $p = 0.002$ ]. En particular, el módulo del MEP normalizado disminuyó significativamente después de la tarea fatigante (LSD de Fisher: T0 vs. T1,  $p < 0.001$ ; T0 vs. T2,  $p = 0.018$ ) en el grupo de control y luego se recuperó ligeramente (LSD de Fisher: T0 vs. T3,  $p = 0.268$ ).

Además, se observaron diferencias significativas después de la tarea fatigante en el módulo del CMAP normalizado a la línea de base [ANOVA, TIEMPO x GRUPO:  $F_{(3,90)} = 3.701$ ,

$p=0.015$ ]. Más en detalle, el módulo del CMAP normalizada disminuyó significativamente inmediatamente después de la tarea fatigante (LSD de Fisher: T0 frente a T1;  $p=0,0038$  T0 frente a T2;  $p=0,0005$  T0 frente a T3;  $p=0,0069$ ) en el grupo de control, mientras que no hubo cambios se observaron en el grupo de EM con el tiempo.

Los efectos de la tarea fatigante en el módulo del CMAP normalizada a la onda M máxima basal fueron significativamente diferentes entre los dos grupos [ANOVA, TIEMPO x GRUPO:  $F_{(3,90)}=2.943$ ,  $p=0.037$ ]. Particularmente, el módulo del MEP normalizado disminuyó significativamente después de la tarea fatigante (LSD de Fisher: T0 vs. T1,  $p=0.008$ ; T0 vs. T2,  $p=0.001$ ; T0 vs. T3,  $p=0.014$ ) en el grupo de control, mientras que no hubo cambios encontrado en el grupo de EM con el tiempo.

El *EMG background* fue similar en ambos grupos a lo largo del tiempo [ANOVA: TIEMPO:  $F_{(3,90)}=66.54$ ,  $p<0.001$ ; TIEMPO x GRUPO:  $F_{(3,30)}=0.5692$ ,  $p=0.6367$ ]. EL EMG background registrado sobre el FDI aumentaron significativamente en el primer punto de tiempo después de la tarea fatigante en ambos grupos (LSD de Fisher: T0 vs. T1;  $p<0.001$  en sujetos sanos y T0 vs. T1;  $p<0.001$  en pacientes con EM).

#### IV. *Análisis de correlación*

Se encontró una correlación positiva entre FSS y la disminución de la fuerza (FD) (Spearman:  $\rho=0.544$ ,  $p=0.029$ ), FR y FD (Spearman:  $\rho=0.828$ ,  $p<0.001$ ), y se encontró una correlación negativa entre la escala de Borg y la disminución de la fuerza (Spearman:  $\rho=-0.604$ ,  $p=0.013$ ) solo en sujetos sanos. Los resultados del análisis de correlación se resumen en la tabla 12.

**Tabla 12.** Análisis correlacional: evaluación de la influencia del nivel de fatiga habitual en la tarea de agarre y la influencia de la fatiga relacionada con la tarea percibida frente a DF y MF y el impacto de la fatiga general en la discapacidad, así como el impacto de la función corticoespinal en general fatiga.

Correlación	Pacientes MS	Sujetos Sanos
<b>FSS and MHS</b>	Izquierda mano Rho=-0.017, p=0.948 Derecha mano Rho=-0.020 p=0.937	Rho=0.059, p=0.827
<b>FR and MHS</b>	Izquierda mano Rho=0.140, p=0.606 Derecha mano Rho=0.153, p=0.557	Rho=0.273, p=0.307
<b>FSS and FD</b>	Izquierda mano Rho=0.054, p=0.841 Derecha mano Rho=-0.060, p=0.819	Rho=0.544, p=0.029
<b>FR and FD</b>	Izquierda mano Rho=0.078, p=0.774 Derecha mano Rho=-0.124, p=0.636	Rho=0.828, p<0.001
<b>BRPES and FD</b>	Izquierda mano Rho=0.317, p=0.231 Derecha mano Rho=-0.059, p=0.823	Rho=-0.604, p= 0.013
<b>MF (T1/T0*100) and BRPES</b>	Izquierda mano Rho=0.131, p=0.628 Derecha mano Rho=-0.362, p=0.152	Rho=-0.377, p=0.712
<b>MF (T2/T0*100) and BRPES</b>	Izquierda mano Rho=0.399, p=0.126 Derecha mano Rho=-0.190, p=0.464	Rho=-0.009, p=0.973
<b>EDSS and FSS</b>	Rho= 0.164, p=0.528	
<b>EDSS and FR</b>	Rho=0.219, p=0.398	
<b>FSS and CMCT</b>	Izquierda mano Rho=0.384, p=0.142 Derecha mano Rho=0.297, p=0.247	
<b>FR and CMCT</b>	Izquierda mano Rho=0.225, p=0.402 Derecha mano Rho=0.294, p=0.252	
<b>MHS and CMCT</b>	Izquierda mano Rho= -0.26,p=0.33; Derecha mano Rho=-0.37, p=0.14	

**La prueba de Spearman se realizó para el análisis correlacional.**

*EDSS*: Escala ampliada del estado de discapacidad; *FSS*: Escala de gravedad de fatiga; *LCR*: fatiga clínicamente significativa; *FR*: Calificación de fatiga; *CMCT*: Tiempo de conducción central del motor; *MF*: Fatigabilidad del sistema motor; *MHS*: fuerza de agarre máxima; *FD*: decadencia de la fuerza; *BRPES*: Calificación Borg de la Escala de esfuerzo percibido. **Los valores en negrita indican diferencias significativas entre los grupos.**



---

*6.1.3. Resultados del Artículo III. Exercise interventions for improving flexibility in people with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis.*

*I. Evaluación de la Calidad*

La calidad metodológica de los RCTs se consideró “excelente” en uno de los estudios con una puntuación  $\geq 9$  y “buena” con una puntuación entre 6-8 en dos de los estudios analizados y como “pobre” en uno de ellos, con una puntuación  $\leq 3$ . Los tres estudios no controlados, mostraron una calidad metodológica entre “justa” en dos de ellos y “pobre” en el estudio restante. Tras la administración de la escala CERT, cuatro estudios fueron calificados como “altos” y tres de ellos “bajos”.

*II. Intervenciones*

Los estudios escogidos han llevado a cabo diferentes intervenciones, algunas de ellas basadas en la realización de ejercicio aeróbico, de fuerza o combinados (flexibilidad, equilibrio y fuerza o entrenamiento aeróbico y fuerza). Otras investigaciones propusieron intervenciones basadas en Pilates o Tai-chi. Tan solo una investigación incluyó un programa específico de flexibilidad. La duración media de los programas de entrenamiento fue de  $23.14 \pm 7.10$  semanas, con una media de  $2 \pm 0.8$  sesiones por semana, exceptuando uno de los estudios que no informa del tiempo de sesión, si no de las series realizadas, la duración media de cada sesión es de  $67.5 \pm 27.15$  minutos.

*III. Efectos de los programas en la flexibilidad*

De un total de siete estudios, tres aportaron información sobre los efectos del programa a nivel intergrupo e intragrupo, los cuatro restantes solo lo hicieron intragrupo. Se observaron cambios significativos en las diferentes variables después del desempeño de los programas propuestos en cinco de los siete estudios analizados. El tamaño del efecto (ES) de los cuatro de siete estudios se presenta en la Tabla 13, ya que el resto no informaron datos suficientes para calcular el ES.

Tabla 13. Tamaño del efecto (*d* Cohen) de las intervenciones.

1° autor, año	Variable	Grupo comparativo	Cohen's <i>d</i>	95% CI		
				Límite inferior	Límite superior	
McAuley, 2015	Sit and reach	IG pre vs post	0.19	-0.38	0.75	
		CG pre vs post	-0.06	-0.62	0.51	
		IG vs CG	-0.25	-0.82	0.31	
	Back Scratch	IG pre vs post	-0.27	-0.84	0.30	
		CG pre vs post	0.85	0.26	1.44	
		IG vs CG	1.12	0.51	1.73	
Duff, 2018	Sit and Reach	IG pre vs post	0.17	-0.54	0.89	
		CG pre vs post	0.19	-0.53	0.90	
		IG vs CG	-0.01	-0.73	0.71	
Pau, 2017	<b>ROM marcha</b> Cadera flexión–extensión	IG pre vs post	0.42	-0.42	1.27	
		CG pre vs post	0.16	-0.67	1.00	
		IG vs CG	0.44	-0.40	1.29	
	<b>ROM marcha</b> Rodilla flexión–extensión	IG pre vs post	0.47	-0.38	1.32	
		CG pre vs post	0.08	-0.75	0.92	
		IG vs CG	0.31	-0.54	1.15	
	<b>ROM marcha</b> Tobillo dorsi–plantar–flexión	IG pre vs post	0.39	-0.46	1.23	
		CG pre vs post	0.01	-0.82	0.85	
		IG vs CG	0.30	-0.54	1.14	
	Rodgers, 1999	<b>ROM marcha</b> Tobillo dorsi-flexión	IG pre vs post	0.84	0.16	1.53
		<b>ROM marcha</b> Tobillo plantar-flexión	IG pre vs post	0.91	0.22	1.60
		<b>ROM marcha</b> Tobillo (dorsi-plantar-flexión)	IG pre vs post	0.26	-0.40	0.91
<b>ROM marcha</b> Tobillo ángulo de contacto		IG pre vs post	1.20	0.48	1.91	
<b>ROM marcha</b> Tobillo ángulo de despegue		IG pre vs post	0.65	-0.02	1.32	
<b>ROM marcha</b> Rodilla flexión		IG pre vs post	0.17	-0.48	0.83	
<b>ROM marcha</b> Rodilla extensión		IG pre vs post	-0.14	-0.80	0.51	

**CAPÍTULO 6: RESULTADOS**

<b>ROM marcha</b> Rodilla (flexo-extensión)	IG pre vs post	-0.26	-0.92	0.39
<b>ROM marcha</b> Rodilla ángulo de contacto	IG pre vs post	0.06	-0.59	0.72
<b>ROM marcha</b> Rodilla ángulo de despegue	IG pre vs post	0.10	-0.56	0.75
<b>ROM marcha</b> Cadera extensión	IG pre vs post	-0.59	-1.26	0.08
<b>ROM marcha</b> Cadera flexión	IG pre vs post	-0.01	-0.67	0.64
<b>ROM marcha</b> Cadera (flexo-extensión)	IG pre vs post	-0.72	-1.40	-0.04
<b>ROM marcha</b> Cadera ángulo de contacto (flexo-extensión)	IG pre vs post	0.13	-0.52	0.79
<b>ROM marcha</b> Cadera ángulo de despegue (flexo-extensión)	IG pre vs post	-0.44	-1.10	0.22
<b>ROM marcha</b> Cadera aducción	IG pre vs post	1.24	0.52	1.96
<b>ROM marcha</b> Cadera abducción	IG pre vs post	2.06	1.23	2.88
<b>ROM marcha</b> Cadera (aducción-abducción)	IG pre vs post	-0.53	-1.20	0.14
<b>ROM marcha</b> Cadera ángulo de contacto (aduc-abduc)	IG pre vs post	1.33	0.60	2.06
<b>ROM marcha</b> Cadera ángulo at toe off (aducción-abducción)	IG pre vs post	0.54	-0.13	1.21
<b>PROM</b> Cadera flexión (rodilla extendida)	IG pre vs post	0.67	0.00	1.35
<b>PROM</b> Cadera flexión (rodilla flexionada)	IG pre vs post	-0.28	-0.93	0.38
<b>PROM</b> Cadera extensión	IG pre vs post	-0.64	-1.31	0.03
<b>PROM</b> Cadera abducción	IG pre vs post	0.72	0.04	1.40
<b>PROM</b> Cadera aducción	IG pre vs post	1.06	0.35	1.76
<b>PROM</b> Cadera rotación externa	IG pre vs post	1.49	0.75	2.24
<b>PROM</b> Cadera rotación interna	IG pre vs post	0.45	-0.21	1.12
<b>PROM</b> Rodilla flexión	IG pre vs post	0.21	-0.45	0.86
<b>PROM</b> Tobillo plantar-flexión	IG pre vs post	-0.24	-0.89	0.42
<b>PROM</b> Tobillo dorsi-flexión	IG pre vs post	0.36	-0.30	1.02
<b>PROM</b> Subtalar inversión	IG pre vs post	0.28	-0.38	0.94
<b>PROM</b> Subtalar eversión	IG pre vs post	0.41	-0.25	1.07

**CG:** Grupo control; **CI:** Intervalo de confianza; **IG:** Grupo de intervención; **ROM:** Rango de movimiento; **PROM:** Rango de movimiento en pasivo

- ***Rango de amplitud articular de los miembros inferiores.***

Un total de tres investigaciones proporcionaron información sobre los efectos de las intervenciones de ejercicio en el rango de movimiento (ROM) de las extremidades inferiores de los participantes. Todos ellos arrojaron efectos positivos significativos después del programa de ejercicio, que se manifestó en una mejora del ROM en estático en la flexión plantar del tobillo (derecha), la flexión de la rodilla (derecha-izquierda), la flexión de la cadera (derecha-izquierda) y la abducción de la cadera (izquierda), en el artículo de Pereira, Ferreira Vasconcellos, Ferreira y Teixeira (2012). En cambio, en el estudio de Rodgers et al. (1999), hubo mejoras significativas en la flexión de cadera con rodilla extendida (ES moderada a grande), abducción de cadera (ES moderada a grande), aducción de cadera (ES grande a muy grande) y rotación externa de la cadera (ES muy grande), en este mismo estudio, también se encontraron mejoras en la ROM durante la marcha en la flexión-extensión de la cadera (ES pequeña a moderada), flexión-extensión de la rodilla (ES pequeña a moderada), tobillo dorsi-plantar-flexión (ES pequeña a moderada), 20 dorsal tobillo -flexión (ES grande a muy grande), flexión plantar del tobillo (ES grande a muy grande), ángulo del tobillo en contacto (es grande a muy grande), ángulo del tobillo en la punta del pie (ES moderado a grande), flexo de rodilla- extensión (ES trivial), extensión de cadera (ES trivial), flexo-extensión de cadera (ES trivial), aducción de cadera (ES grande a muy grande), abducción de cadera (ES muy grande), ángulo de cadera en contacto-aducción-abducción (ES muy grande) variables. Cuando se realizó el meta-análisis para el ROM, no se encontraron efectos significativos al comparar los resultados iniciales y posteriores a la intervención en los grupos de intervención (Figura 14).

- ***Flexibilidad de la cadena cinética posterior.***

Cuatro de los artículos revisados miden la cadena cinética posterior, en dos de ellos no aparecieron diferencias significativas. Sin embargo, en el estudio de Ponzano et al. (2017), la cadena cinética posterior se evaluó a través del Sit and Reach test, encontrando diferencias significativas en dos de los grupos de trabajo (Grupo<sub>1</sub> y Grupo<sub>3</sub>; ES pequeño a moderado), también encontraron diferencias significativas en el Grupo<sub>1</sub>, utilizando el spinal mouse test, que valora la morfología del raquis en el plano sagital (ES moderado a largo). Por último, el estudio de Husted et al. (1999), menciona que hay una mejora entre el pre y post del 28%, utilizando como test de medición el Hamstring flexibility, para medir la flexibilidad de los isquiotibiales a través de la columna vertebral. Cuando se realizó el meta-análisis para Sit and Reach, no se encontraron efectos significativos ni comparaciones de los efectos posteriores a la intervención en los grupos de intervención (Figura 15a, n = 39) o al comparar la intervención con los grupos de control (Figura 15b, n = 78).

- **Rango de amplitud articular de los miembros superiores.**

Solo, en uno de los artículos revisados se evaluó el rango de movimiento articular del tren superior (hombro, codo y muñeca), diferenciando lado derecho e izquierdo. Los autores reportaron efectos significativos de la intervención en la extensión (derecha e izquierda) y abducción (izquierda) del hombro, en la flexión (derecha e izquierda) del codo y en la extensión (derecha) de la muñeca.

- **Flexibilidad de los miembros superiores.**

Únicamente se tomaron medidas de flexibilidad en el tren superior mediante el Back Scrath test, en uno de los estudios, en el cuál, no se encontraron diferencias significativas entre el pre y post-test ajustado por edad, pero, tras ajustar además por sexo y los valores pre-intervención, se encontraron mejoras en ambos grupos.

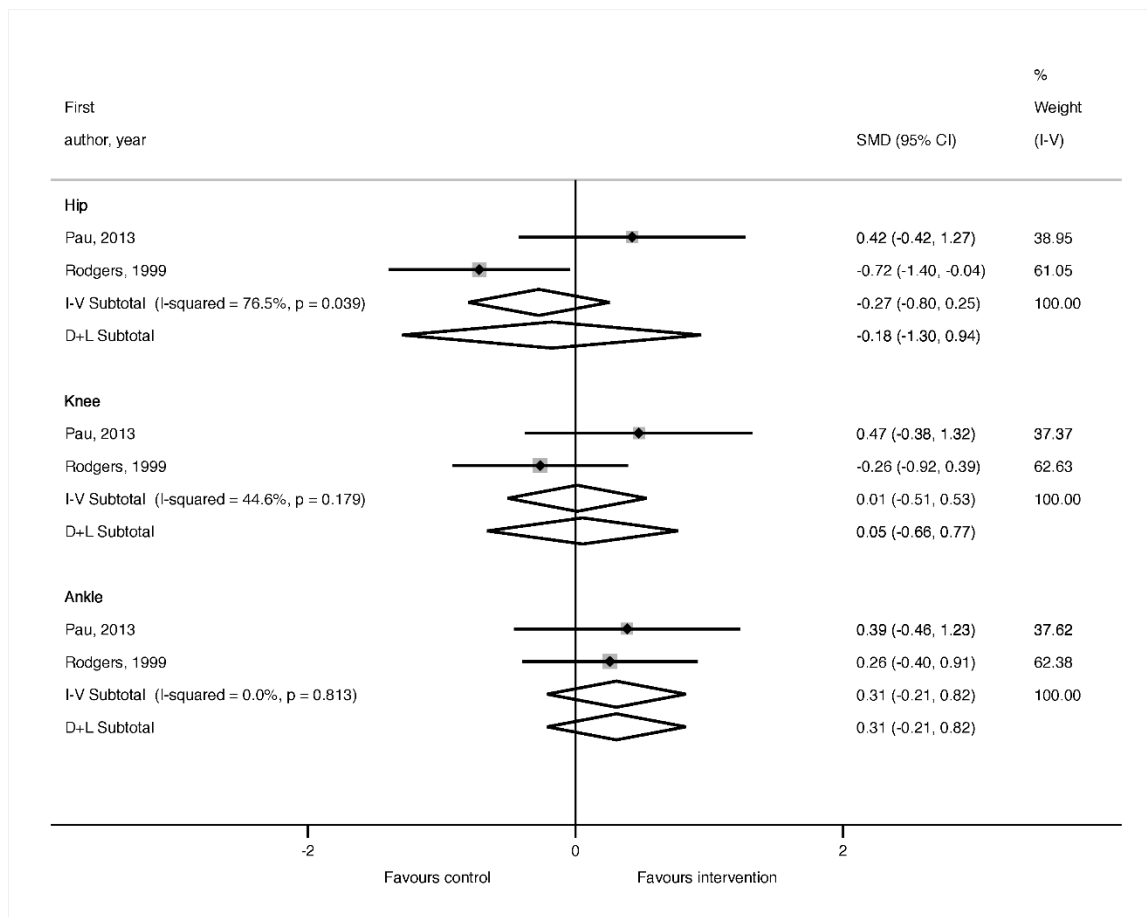
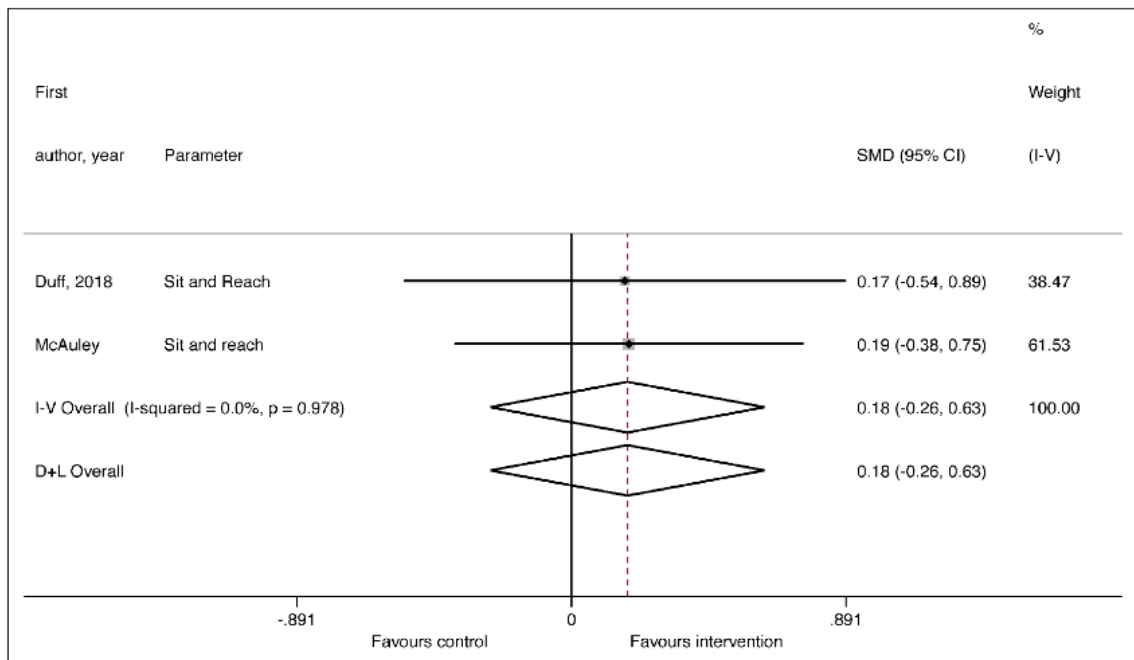


Figura 14. Gráfico del bosque del meta-análisis que compara los efectos basales y posteriores a la intervención en los grupos de intervención para el rango de movimiento de la cadera, la rodilla y el tobillo durante la marcha.

a)



b)

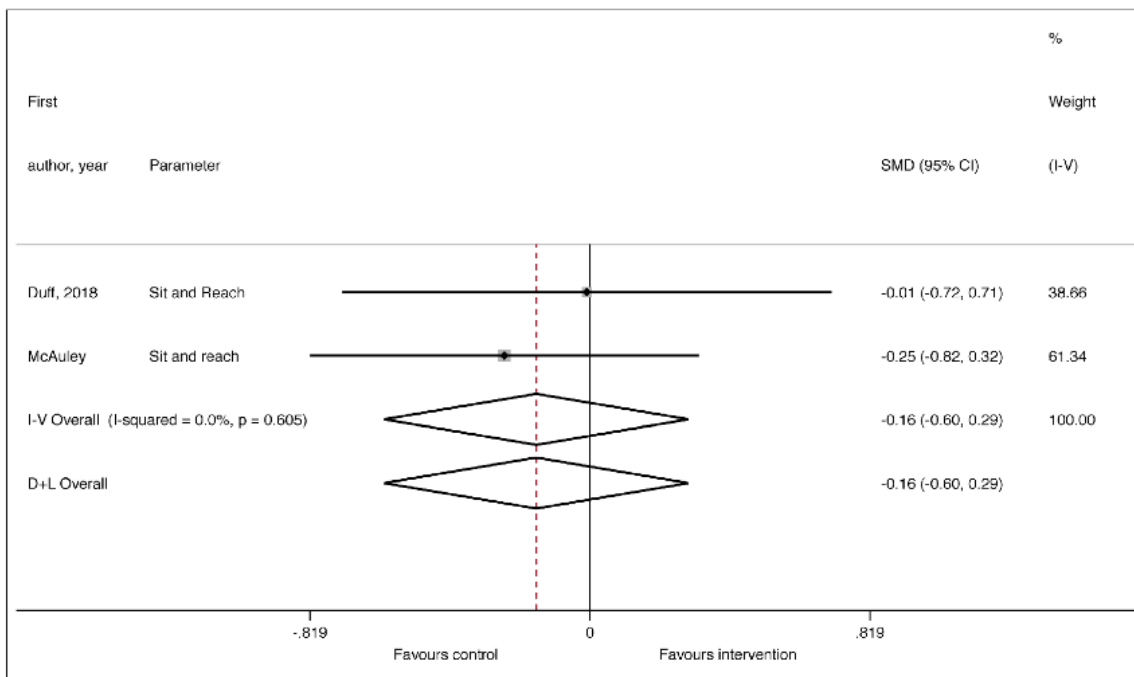


Figura 15. Gráfico del bosque del metanálisis para la prueba Sit and Reach solo en los grupos de intervención (a) y en comparación con los controles (b).

# CAPÍTULO 7: DISCUSIÓN

---





## 7.1. DISCUSIÓN GENERAL

La presente Tesis Doctoral expone los resultados relacionados con la evaluación de un programa de entrenamiento en personas con EM (Artículo I) y el análisis de la fatiga en la esclerosis múltiple: la fatiga general y percibida no depende de la disfunción del tracto corticoespinal (Artículo II). A su vez, la revisión bibliográfica (Artículo III) pone de manifiesto la necesidad de aportar más conocimientos o/y estudios sobre la flexibilidad, dentro de los programas de entrenamiento en esta población, ya que los estudios centrados en esta capacidad son escasos.

En este apartado se ha tratado de aunar los resultados de los estudios que componen la memoria de Tesis, dando respuesta a los objetivos de tal memoria y destacando los aspectos más importantes de manera sintetizada. Debido a que en cada estudio se ha desarrollado una discusión amplia y específica a cada resultado obtenido, en este apartado trataremos de realizar una discusión más general y llegar a conclusiones sobre nuestros estudios.

Para el desarrollo de la presente Tesis Doctoral en primer lugar, se revisó la literatura científica sobre la actividad física y los programas de ejercicio que realizaban las personas con EM, centrándose su mayoría en entrenamientos aeróbicos y de fuerza. Así bien, el primer objetivo para la Tesis fue diseñar y evaluar los efectos de un programa de preparación física relacionado con la fuerza, dentro de un grupo de personas con EM, entre otras variables (Artículo I). En este sentido, los principales hallazgos de este estudio fueron las diferencias significativas en las variables de carga (kg), fuerza media total (N), fuerza máxima (N), potencia media total (W), siguiendo metodologías encaminadas a mejorar la producción de fuerza, como la de Dalgas et al., (2013) y Kjølhede et al., (2012), que parecen mostrar lo mejores resultados para reducir el deterioro de la contracción muscular que provoca la enfermedad. Estas mejoras consiguen incluso un aumento del 36% en la fuerza muscular (Cruickshank, Reyes, y Ziman, 2015; Jørgensen, Dalgas, Wens y Hvid, 2017), ya que se encontraron diferencias significativas en todas las variables relacionadas con la fuerza isotónica.

Por otro lado, tenemos que destacar que no se encontraron diferencias significativas en las mediciones de composición corporal tras el programa de entrenamiento, aunque sí se mantuvo la DMO, considerándose un aspecto positivo para los participantes del estudio. En el equilibrio, no se encontraron diferencias significativas, sin saber con certeza si esto puede ser indicativo del entrenamiento de fuerza o debido a las elevadas temperaturas climatológicas que hubo durante las mediciones del post, ya que estas condiciones acentúan su fatiga habitual, afectando directamente a su movilidad ( Krupp y Christodoulou, 2001), para esto encontramos estudios afines (Gutiérrez et

al., 2005) y otros contradictorios, donde las mejoras de equilibrio se deben a entrenamientos combinados sin determinar de forma aclaratoria la capacidad que mejora este aspecto (Pérez, Sánchez, De Souza-Teixeira, y Fernández, 2007).

Siguiendo la línea anterior debemos mencionar otro aspecto importante y valorado en este primer estudio como es la calidad de vida dentro de esta población. El hecho de formar y trabajar en grupo da resultados positivos y significativos tras el programa de entrenamiento, en las variables de salud física, salud psicológica y relaciones interpersonales, resultados muy similares a los estudios Dodd et al. (2006) y Dodd et al. (2011). La revisión y análisis de este estudio, sirvió como fundamento y punto de partida para afrontar nuevas investigaciones poco exploradas, donde surgieron dos líneas de actuación paralelas y atendidas por separado, una de ellas; cómo afectaba la fatiga en personas con EM, siendo uno de los síntomas más limitantes y, por otro lado, la escasa información sobre la actuación de entrenamientos relacionados específicamente con la mejora en la flexibilidad en personas con EM, que deja desatendida la literatura científica, centrándose sobre todo en programas de fuerza, aeróbicos o la combinación de estos.

De esta manera, el segundo objetivo de la Tesis Doctoral se centró en estudiar los efectos de una tarea fatigante y manual sobre la corteza motora y las funciones nerviosas periféricas, buscando cualquier correlación entre los parámetros neurofisiológicos de fatiga (central/periférica), la fuerza máxima de agarre y la percepción subjetiva de fatiga (Artículo II). Como primer hallazgo, se identificó como era de esperar una diferencia en los parámetros neurofisiológicos basales entre el grupo de EM y el grupo control, donde se encontró una reducción del módulo en el CMAP y MEP. Si bien, hubo un aumento del RMT en pacientes con EM, como ocurre en otros estudios con un deterioro del tracto corticoespinal (Bestmann y Krakauer, 2015; Di Lazzaro et al., 1999a; Boniface, Mills y Schubert, 1991; Thickbroom, Byrnes, Archer, Kermode, y Mastaglia, 2005), esto es debido a una afectación subclínica del SNP, que puede estar asociada a la enfermedad o inducida por la falta de uso muscular (Pogorzelski, Baniukiewicz y Drozdowski, 2004).

En cuanto, a la fatiga debemos destacar que los pacientes con EM mostraron una fatiga clínicamente significativa en 11 de los 17 sujetos, incluso considerando que algunos pacientes estaban recibiendo medicamentos antifatiga. Solo cuatro pacientes estaban tomando medicamentos antidepresivos y ninguno de los sujetos refirió trastornos en el estado de ánimo significativos durante la entrevista inicial. Aun así, está demostrado que el estado de ánimo y los trastornos del sueño son comunes en la EM y podrían participar en la percepción de fatiga en las actividades de la vida cotidiana (Paparrigopoulos, Ferentinos, Kouzoupis, Koutsis y Papadimitriou, 2010), en nuestro caso no seleccionamos formalmente los trastornos del sueño de los participantes.

Por otro lado, durante la tarea de fuerza, ambos grupos mostraron un estado de fatiga percibido similar. En cambio, para el grupo el grupo control, sí que hubo una correlación entre las variables registradas en las escalas de fatiga con el esfuerzo realizado con el dinamómetro, mientras que, en los pacientes con EM no existe esta correlación, aunque las escalas muestran una gran fatiga, el esfuerzo que se identifica a través del dinamómetro es muy pequeño.

Para la tarea de fuerza, en el grupo de EM la disminución de la fuerza inducida por una tarea isométrica no depende de la disfunción corticoespinal, ya que esa misma disminución, aparece en el grupo control después de una tarea isométrica de 2 minutos, donde si encontramos una afectación debido a la disminución corticoespinal es en la fuerza máxima de agarre, ya que existe una correlación negativa (cuanto más largo es el CMCT, menos es la fuerza máxima de agarre). También, existen cambios en el MEP y CMAP, probablemente debido a la neutralización de unidad motora central, convirtiéndose en una facilitación continua de los músculos por parte del paciente con EM, algo que ocurre en los sujetos sanos, pero únicamente durante los primeros 30 segundos después de realizar una tarea, una vez pasado ese tiempo comienzan a recuperarse (Gandevia, 2001).

Por último, el tercer objetivo planteado en la presente Tesis Doctoral fue revisar y analizar críticamente la evidencia científica existente sobre los efectos y características de los programas de ejercicio hasta la fecha publicados, entre cuyos objetivos se encontrase la mejora de la flexibilidad en personas con EM (Artículo III). Para ello, un primer hallazgo, fue el hecho de que solo tres de los siete estudios seleccionados mostraron una buena calidad metodológica, lo cual, sugiere que la evidencia científica actual es limitada. Por tanto, son necesarios futuros estudios relacionados con esta línea de investigación, sobre todo que busquen mejorar únicamente la flexibilidad o propongan un programa único de estiramientos.

Si bien, a través de lo estudios revisados pudimos obtener la siguiente información; cuando se quiere incrementar el ROM en personas con EM, los ejercicios aeróbicos y de fuerza parecen ser los más recomendables, por el contrario, cuando se pretende incrementar la extensibilidad muscular, las terapias físicas de carácter alternativo, como Pilates o Tai-Chi, parecen ser más efectivas.

Teniendo en cuenta estos aspectos, dentro de esta patología, es muy importante la movilidad tanto del tren inferior como superior (Heesen C, et al., 2008; Johansson et al., 2007), ya que puede experimentar un impacto negativo en las actividades de la vida diaria (ADV), reduciendo su calidad de vida y dando resultado a una mayor dependencia (Paltamaa, Sarasoja, Leskinen, Wikström, y Mälkiä, 2007), por lo que es necesario que existan revisiones sistemáticas para aportar certeza sobre la evidencia científica existente.

En definitiva, la presente Tesis Doctoral ha tratado de evaluar y/o analizar la influencia de la actividad física en personas con EM en parámetros como la fuerza (Artículo I), la flexibilidad (Artículo III) y la fatiga (Artículo II), intentado aportar estudios e información relacionada con el ámbito de la dicha patología.

CAPÍTULO 8:

CONCLUSIONES

---



## 8.1. CONCLUSIONES

Las principales conclusiones a las que hemos llegado, respondiendo a los objetivos propuestos en esta Tesis Doctoral, son las siguientes:

1. Tras el programa de entrenamiento de fuerza realizado en pacientes con EM (Artículo I), los resultados muestran que este tipo de trabajo contribuye a la mejora de la fuerza muscular, manteniendo su DMO, aunque no responde a mejora en el equilibrio, ni a la totalidad de todas las variables en la fuerza isocinética.
2. Existen transferencias positivas del trabajo físico realizado en el programa de entrenamiento con la mejora de la calidad de vida de los participantes mejorando aspectos psicológicos y sociales (Artículo I).
3. Los pacientes con EM y los sujetos sanos presentan importantes diferencias neurofisiológicas en las condiciones basales, así como, en los mecanismos de generación de la fatiga (Artículo II).
4. La tarea de fatiga isométrica (Artículo II) induce una fatiga central que involucra funciones corticoespinales, como lo demuestra la reducción de MEP y se confirma mediante el análisis de datos normalizados a la onda M, excluyendo así un posible efecto sobre el sistema nervioso periférico en sujetos sanos. En cambio, en los pacientes con EM, la fatiga parece no estar impulsada por los mecanismos directamente relacionados con la función corticoespinal (que caracterizan la fatiga en los controles), sino que probablemente se deba a otras "anormalidades centrales" de la corteza motora primaria (Sheean, Murray, Rothwell, Miller y Thompson, 1997).
5. Existe evidencia científica preliminar (Artículo III) que indica que las personas afectadas de EM pueden mejorar su nivel de flexibilidad de miembros inferiores tras participar en programas de ejercicio físico, pero no existe suficientes estudios de calidad que tengan en cuenta el efecto de este tipo de programas en los miembros superiores para que se puedan elaborar prescripciones sólidas destinadas a la mejora de la flexibilidad en esta población.





CAPÍTULO 9:  
LIMITACIONES Y  
FUTURAS LÍNEAS  
DE INVESTIGACIÓN

---



### 9.1. LIMITACIONES

Los artículos de la presente Tesis Doctoral presentan ciertas limitaciones, las cuales, son necesarias mencionar:

1. El artículo I tenía un tamaño de la muestra demasiado pequeño además no contaba un grupo control, pero si tenemos en cuenta la revisión bibliográfica realizada sobre el tema, muchos de los estudios no utilizan grupo control (De Souza-Teixeira et al., 2011; Dodd, et al., 2006; Gutiérrez et al., 2005; Pérez et al., 2007; Sabapathy, Minahan, Turner y Broadley, 2011; Taylor, Dodd et al., 2006;) y los estudios que si lo utilizan, la muestra nunca tiende a mejorar, al no realizar ningún tipo de intervención por las características de la enfermedad (Fimland et al., 2010; Medina-Pérez et al., 2014), así bien tener un solo grupo no sería del todo un inconveniente para el desarrollo del estudio.
2. La muestra de EM del artículo II no fue homogénea, ya que los diferentes pacientes tomaban fármacos modificadores de la enfermedad y medicamentos sintomáticos que podrían afectar a nuestros hallazgos. Además, no pudimos cuantificar y evaluar los efectos inducidos por el sueño sobre la fatiga.
3. A nivel más mecanicista en el artículo II, tampoco hubo un análisis neurofisiológico adicional a nuestro estudio, evaluando otros protocolos, tampoco hubo un análisis de los hallazgos neuro-radiológicos en el momento del estudio, aunque consideramos que estos parámetros no estaban dentro del objetivo principal.
4. En el artículo III, el reducido tamaño muestral y la heterogeneidad de los estudios incluidos limita las posibilidades de explicar de forma más explícita los resultados, por lo que su calidad metodológica sería mejorable.
5. Las muestras de los estudios seleccionados en el artículo III, estuvieron conformadas principalmente por personas con baja afectación (EDSS 1-4), centrándose la mayoría de los estudios en los miembros inferiores.
6. El diseño de esta revisión (artículo III), es limitado por restricciones del lenguaje y por la falta de búsqueda en literatura gris.

## 9.2. FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Siguiendo la bibliografía revisada en la presente Tesis Doctoral, junto las aportaciones de dicho trabajo, hemos podido informar acerca de los efectos de un programa de entrenamiento concretamente de fuerza y los mecanismos relacionados con la fatiga central y periférica. Además, hemos demostrado que los resultados de las revisiones sirven de base para el desarrollo de nuevas investigaciones, por ello podemos sugerir las siguientes líneas de investigación o futuros estudios que sigan aportando más conocimientos:

1. Evaluar un programa combinado con ejercicios de fuerza, aeróbicos y de equilibrio con un espacio de tiempo más amplio, introduciendo un periodo de lavado en personas con EM, además de utilizar un grupo control.
2. Crear y valorar protocolos de entrenamiento de fuerza para las personas con EM para los diferentes grados según la escala EDSS, actualmente inexistentes, con el objetivo de ayudar en el tratamiento multidisciplinar de este colectivo.
3. Diseñar un programa de entrenamiento con el Dinamómetro Isocinético, para ver si sus efectos son óptimos dentro de la patología de la EM.
4. Realizar una réplica del Artículo II, pero en lugar de realizar una tarea manual isométrica, utilizar el dinamómetro con otro tipo de test como puede ser aplicar una CMV de manera discontinua, y analizar cómo afecta a la fatiga.
5. Estudiar el impacto que un programa de ejercicio físico combinado con terapia “TMSr” tiene en la calidad de movimiento de personas con EM.
6. Estudios con mayor homogeneidad en protocolos de medida específicos en la flexibilidad tanto del miembro superior, como inferior, para sacar información más relevante, sobre el programa de entrenamiento a llevar a cabo en personas con EM.

---

# REFERENCIAS

---



## REFERENCIAS

- Aguilar, M., Bori-Fortuny, I., García-Aymerich, V., García-Ruiz, Espiga, P.J., Garreta-Figuera, R., Herrera-Galante, A. et al. (2004). Guía terapéutica de la espasticidad del adulto con toxina botulínica. *Rev Neurol*, 38(10), 971-978.
- Allen, D. (2004). Skeletal muscle function: role of ionic changes in fatigue, damage and disease. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 31(8), 485-493. doi: 10.1111/j.1440-1681.2004.04032.x.
- Álvarez Martínez, O. (2016). Anatomía y fisiología del sistema nervioso humano. Principales alteraciones del sistema nervioso en la sociedad actual. Hábitos saludables: la salud mental. *Publicaciones Didácticas*, 73(1), 27-31.
- Andersson, M., Alvarez-Cermeño, J., Bernardi, G., Cogato, I., Fredman, P., Frederiksen, J. et al. (1994). Cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus report. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 57(8), 897–902. doi: 10.1136/jnnp.57.8.897
- Arango, S. S. (2012). Biomarcadores para la evaluación de riesgo en la salud humana. *Revista Facultad Nacional de Salud Pública*, 30(1), 75-82.
- Arias, P., Robles-Garcia, V., Corral-Bergantinos, Y., Madrid, A., Espinosa, N., Valls-Sole J., et al. (2015). Central fatigue induced by short-lasting finger tapping and isometric tasks: A study of silent periods evoked at spinal and supraspinal levels. *Neuroscience*, 305, 316-27. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.07.081.
- Arias, P., Robles-Garcia, V., Espinosa, N., Corral-Bergantinos, Y. y Cudeiro, J. (2012). Validity of the finger tapping test in Parkinson's disease, elderly and young healthy subjects: is there a role for central fatigue? *Clin Neurophysiol*, 123(10), 2034–2041. doi: 10.1016/j.clinph.2012.04.001.
- Arroyo, R. (2017). El tiempo en esclerosis múltiple, una carrera a contrarreloj. EFE salud. Revisado 16 de marzo de 2017; Recuperado de: <http://www.efesalud.com/noticias/tiempo-en-esclerosis-multiple/>
- Ayán, C.L. (2006). *Esclerosis Múltiple y Ejercicio Físico*. Sevilla, España: Wanceulen.
- Ayuso, G. I. (2014). Esclerosis múltiple: impacto socioeconómico y en la calidad de vida de los pacientes. *Medicina Clínica*. 143, 7-12. doi: 10.1016/S0025-7753(15)30003-8

- Baechle, T.R. y Earle, R.W. (2007). Anatomía neuromuscular y adaptaciones al entrenamiento. En R.T. Harris y G. Dudley. (Ed.), *Principios del entrenamiento de la fuerza y del acondicionamiento físico*. (pp.15-22). Madrid, España: Médica Panamericana.
- Bakshi, R., Shaikh, Z. A., Miletich, R. S., Czarnecki, D., Dmochowski, J., Henschel, K., et al. (2000). Fatigue in multiple sclerosis and its relationship to depression and neurologic disability. *Multiple Sclerosis Journal*, 6(3), 181-185. doi: 10.1177/135245850000600308
- Barbar, A., Bahadoran, R., y Ghasemzadeh, Y. (2014). The effect of aquatic exercise on balance of adults with multiple sclerosis. *Eur. J. Exp. Biol*, 4(1), 38-43.
- Barker, A. T., Jalinous, R., y Freeston, I. L. (1985). Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *The Lancet*, 325(8437), 1106-1107.
- Barry, B.K. y Enoka, R.M. (2007). The neurobiology of muscle fatigue: 15 years later. *Integrative and comparative biology*, 47(4):465–473. doi:10.1093/icb/icm047
- Bazzucchi, I., Marchetti, M., Rosponi, A., Fattorini, L., Castellano, V., Sbriccoli, P. y Felici, F. D (2005). Differences in the force/endurance relationship between young and older men. *Eur J Appl Physiol*, 93(4), 390–397. doi: 10.1007/s00421-004-1277-0
- Behrens, M., Mau-Moeller, A., Mueller, K., Heise, S., Gube, M., Beuster, N., et al. (2016). Plyometric training improves voluntary activation and strength during isometric, concentric and eccentric contractions. *J. Sci. Med. Sport*, 19(2), 170–176. doi: 10.1016/j.jsams.2015.01.011
- Bergamaschi, R., Romani, A., Versino, M., Poli, R., y Cosi, V. (1997). Clinical aspects of fatigue in multiple sclerosis. *Functional neurology*, 12(5), 247-251.
- Bestmann, S., y Krakauer, J. W. (2015). The uses and interpretations of the motor-evoked potential for understanding behaviour. *Experimental brain research*, 233(3), 679-689. doi: 10.1007/s00221-014-4183-7
- Bilińska, M., Pokryszko, A., Gruszka, E., y Piechocki, D. W. (1998). Evaluation of sweating function, changes in heart function and postural blood pressure in patients with multiple sclerosis. *Polski merkuriusz lekarski: organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego*, 4(21), 150-153.



- Boniface, S. J., Mills, K. R., y Schubert, M. (1991). Responses of single spinal motoneurons to magnetic brain stimulation in healthy subjects and patients with multiple sclerosis. *Brain*, *114*(1), 643-662. doi: 10.1093/brain/114.1.643
- Borg, G. (1970). Perceived exertion as an indicator of somatic stress. *Scand J Rehabil Med*, *2*(2):92–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5523831>
- Borg, G. A. (1982). Psychophysical bases of perceived exertion. *Med sci sports exerc*, *14*(5), 377-381.
- Bosco, C. (2000). *La fuerza muscular. Aspectos metodológicos*. Barcelona, España: Inde.
- Burks, J.S. y Jhonson, K.P. (2000). *Multiple Sclerosis: Diagnosis, Medical Management and Rehabilitation*. New York, USA: Demos Publication.
- Butler, J. E., Taylor, J. L., y Gandevia, S. C. (2003). Responses of human motoneurons to corticospinal stimulation during maximal voluntary contractions and ischemia. *Journal of Neuroscience*, *23*(32), 10224-10230. doi: 10.1523/JNEUROSCI.23-32-10224.2003.
- Cameron, M. H., Poel, A. J., Haselkorn, J. K., Linke, A., y Bourdette, D. (2011). Falls requiring medical attention among veterans with multiple sclerosis: a cohort study. *Journal of rehabilitation research and development*, *48*(1), 13–20. doi: 10.1682/JRRD.2009.12.0192
- Canadian MS Research Group. (1987). A randomized controlled trial of amantadine in fatigue associated with multiple sclerosis. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, *14*(3), 273-278. doi:10.1017/S0317167100026603
- Cantó, E., y Comabella, M. (2012). Biomarcadores en la esclerosis múltiple: estado actual. *Rev Esp Escler Mul*, *4*(23), 20-29.
- Carey, J. R., Fregni, F., y Pascual-Leone, A. (2006). rTMS combined with motor learning training in healthy subjects. *Restorative neurology and neuroscience*, *24*(3), 191-199. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16873974>
- Carretero Ares, J. L., Bowakim Dib, W., y Acebes Rey, J. M. (2001). Actualización: esclerosis múltiple. *Medifam*, *11*(9), 30-43.

- Carroll, C. C., Gallagher, P. M., Seidle, M. E., y Trappe, S. W. (2005). Skeletal muscle characteristics of people with multiple sclerosis. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 86(2), 224-229. doi: 10.1016/j.apmr.2004.03.035
- Carvalho, A., Sant'anna, G., Santos, C. C., Frugulhetti, I. P., Leon, S. A., y Quírico-Santos, T. (2003). Determinação de autoanticorpos para antígenos da mielina no soro de pacientes HLA-DQB1\* 0602 com esclerose múltipla. *Arq Neuropsiquiatr*, 61(4), 968-973. doi: 10.1590/s0004-282x2003000600015
- Casado, V., y Arbizu, T. (2008). La farmaeconomía y la Esclerosis Múltiple: situación en España. *Rev Esp Escler Mul*, 1(8), 5-16.
- Cattaneo, D., De Nuzzo, C., Fascia, T., Macalli, M., Pisoni, I., y Cardini, R. (2002). Risks of falls in subjects with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil*, 83(6), 864-867. doi: 10.1053/apmr.2002.32825
- Cerqueira, J. J., Compston, D. A. S., Geraldes, R., Rosa, M. M., Schmierer, K., Thompson, A. et al. (2018). Time matters in multiple sclerosis: can early treatment and long-term follow-up ensure everyone benefits from the latest advances in multiple sclerosis? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 89(8), 844-850. doi:10.1136/jnnp-2017-317509.
- Chaudhuri, A., y Behan, P. O. (2004). Fatigue in neurological disorders. *The lancet*, 363(9413), 978-988. doi: 10.1016/S0140-6736(04)15794-2
- Comi, G., Leocani, L., Rossi, P., y Colombo, B. (2001). Physiopathology and treatment of fatigue in multiple sclerosis. *Journal of neurology*, 248(3), 174-179. doi: doi.org/10.1007/s004150170222
- Concejero, B. (2013). *La fatiga y los trastornos cognitivos asociados a la esclerosis múltiple. Aspectos a considerar en el abordaje de Fisioterapia* (Tesina para optar al Grado de Fisioterapia por la universidad de Alcalá de Henares). Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud. Universidad de Alcalá de Henares, Madrid (España).
- Confavreux, C., y Vukusic, S. (2006). Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. *Brain*, 129(3), 606-616. Doi: 10.1093/brain/awl007

- Crespo-Ruiz B. (2012). *Influencia de la fatiga en la propulsión manual de la silla de ruedas en deportistas con Lesión Medular* (Tesis Doctoral en Ciencias de la Actividad Física y el Deporte). Universidad de Castilla la Mancha, Toledo (España).
- Cruickshank, T. M., Reyes, A. R., y Ziman, M. R. (2015). A systematic review and meta-analysis of strength training in individuals with multiple sclerosis or Parkinson disease. *Medicine*, 94(4), e411. doi: 10.1097/MD.0000000000000411
- Dalgas, U., Stenager, E., Lund, C., Rasmussen, C., Petersen, T., Sørensen, H., et al. (2013). Neural drive increases following resistance training in patients with multiple sclerosis. *Journal of neurology*, 260(7), 1822-1832. doi: 10.1007/s00415-013-6884-4
- Dalgas, U., y Stenager, E. (2012). Exercise and disease progression in multiple sclerosis: can exercise slow down the progression of multiple sclerosis? *Therapeutic advances in neurological disorders*, 5(2), 81-95. doi: 10.1177/1756285611430719
- De los Santos C. (2014). *Efectividad de la hidrocinesiterapia en esclerosis múltiple: revisión sistemática* (Tesis de grado). Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Jaén, Jaén, (España).
- De Souza-Teixeira, F., Costilla, S., Ayán, C., García-López, D., Gonzalez-Gallego, J., y De Paz-Fernández, J. (2009). Effects of resistance training in multiple sclerosis. *Int J Sports Med*, 30(4), 245-250. doi: 10.1055/s-0028-1105944
- De Souza-Teixeira, F., Gonzalo, R. F., Murúa, J. A. H., Bresciani, G., Gutierrez, A. J., y Fernández, J. A. D. P. (2011). Elastic band training for multiple sclerosis patients: a pilot study. *Journal of Physical Therapy Science*, 23(2), 307-311. Doi: 10.1589/jpts.23.307
- DeBolt, L. S., y McCubbin, J. A. (2004). The effects of home-based resistance exercise on balance, power, and mobility in adults with multiple sclerosis. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 85(2), 290-297. doi: 10.1016/j.apmr.2003.06.003
- Di Lazzaro V., Oliviero, A., Profice, P., Ferrara, L., Saturno, E., Pilato, F., et al. (1999a). The diagnostic value of motor evoked potentials. *Clin Neurophysiol*, 110(7), 1297-1307. doi: 10.1016/S1388-2457(99)00060-7

- Di Lazzaro, V., Oliviero, A., Mazzone, P., Pilato, F., Saturno, E., Dileone, M. y Tonali, P.A. (2003a). Generation of I waves in the human: spinal recordings. *Suppl Clin Neurophysiol*, 56,143–52. doi: 10.1016/S1567-424X(09)70215-6
- Di Lazzaro, V., Oliviero, A., Pilato, F., Saturno, E., Dileone, M., y Tonali, P. A. (2003b). Motor cortex hyperexcitability to transcranial magnetic stimulation in Alzheimer's disease: evidence of impaired glutamatergic neurotransmission? *Annals of neurology*, 53(6), 824-824. doi: org/10.1002/ana.10600
- Di Lazzaro, V., Oliviero, A., Profice, P., Insola, A., Mazzone, P., Tonali, P., y Rothwell, J. C. (1999b). Effects of voluntary contraction on descending volleys evoked by transcranial electrical stimulation over the motor cortex hand area in conscious humans. *Experimental brain research*, 124(4), 525-528. doi: 10.1007/s002210050649
- Di Lazzaro, V., Oliviero, A., Profice, P., Saturno, E., Pilato, F., Insola, A. et al. (1998). Comparison of descending volleys evoked by transcranial magnetic and electric stimulation in conscious humans. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Electromyography and Motor Control*, 109(5), 397-401. doi: 10.1016/S0924-980X(98)00038-1
- Dionyssiotis, Y. (2013). Body composition in multiple sclerosis. *Hippokratia*, 17(1), 7-11.
- Dobson, R., Ramagopalan, S., y Giovannoni, G. (2012). Bone health and multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 18(11), 1522-1528. doi: 10.1177/1352458512453362
- Dodd, K., Taylor, N., Denisenko, S., y Prasad, D. (2006). A qualitative analysis of a progressive resistance exercise programme for people with multiple sclerosis. *Disability and Rehabilitation*, 28(18), 1127-1134. doi: 10.1080/09638280500531842.
- Dodd, K., Taylor, N., Shields, N., Prasad, D., McDonald, E., y Gillon, A. (2011). Progressive resistance training did not improve walking but can improve muscle performance, quality of life and fatigue in adults with multiple sclerosis: a randomized controlled trial. *Multiple Sclerosis Journal*, 17(11), 1362-1374. doi: 10.1177/1352458511409084.
- Dos Santos, M. G., Dezan, V. H., y Sarraf, T. A. (2008). Bases metabólicas da fadiga muscular aguda. *Revista brasileira de ciência e movimento*, 11(1), 7-12
- Duchateau, J., Balestra, C., Carpentier, A., y Hainaut, K. (2002). Reflex regulation during sustained and intermittent submaximal contractions in humans. *The Journal of physiology*, 541(3), 959-

967. doi: 10.1113/jphysiol.2002.016790

Earle, R. W., y Baechle, T. R. (2016). *Manual NSCA: Fundamentos del entrenamiento personal*. Barcelona, España: Paidotribo.

Enoka, R.M. y Duchateau, J. (2008). Muscle fatigue: what, why and how it influences muscle function. *J Physiol*, 586(1):11–23. doi: 10.1113/jphysiol.2007.139477.

Fajardo, R. C., y Rull, M. A. P. (2009). Validez y confiabilidad de la escala de esfuerzo percibido de borg. *Enseñanza e Investigación en Psicología*, 14(1), 169-177.

Federación Española para la Lucha contra la Esclerosis Múltiple-FELEM. (2017). Recuperado de: <http://www.esclerosismultiple.com/>. Revisado el 19 de febrero de 2017.

Federación Internacional de Esclerosis Múltiple-MSIF. (2019). Disponible en: <http://www.msif.org/es/>. Revisado el 20 de abril de 2019

Feinstein, A., Magalhaes, S., Richard, J. F., Audet, B., y Moore, C. (2014). The link between multiple sclerosis and depression. *Nature Reviews Neurology*, 10(9), 507-517. doi: 10.1038/nrneurol.2014.139

Feland, J. B., Myrer, J. W., Schulthies, S. S., Fellingham, G. W., y Measom, G. W. (2001). The effect of duration of stretching of the hamstring muscle group for increasing range of motion in people aged 65 years or older. *Physical therapy*, 81(5), 1110-1117. doi:10.1093/ptj/81.5.1110

Fernández, O., Fernández, V.E., y Guerrero, M. (2011). *Esclerosis Múltiple*. Madrid, España: Interamericana de España.

Fernández-García, B y Terrados, N. (2004). *La fatiga del deportista*. Madrid, España: Gymnos.

Fimland, M. S., Helgerud, J., Gruber, M., Leivseth, G., y Hoff, J. (2010). Enhanced neural drive after maximal strength training in multiple sclerosis patients. *European journal of applied physiology*, 110(2), 435-443. doi: 10.1007/s00421-010-1519-2

Finlayson, M.L., Peterson, E.W., y Cho, C.C. (2006) Risk factors for falling among people aged 45 to 90 years with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 87(9), 1274–1279. doi: 10.1016/j.apmr.2006.06.002

- Finlayson, M.L., y Peterson, E.W. (2010). Falls, aging, and disability. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 21(2), 357–373. doi:10.1016/j.pmr.2009.12.003
- Fisk, J. D., Pontefract, A., Ritvo, P. G., Archibald, C. J., y Murray, T. J. (1994). The impact of fatigue on patients with multiple sclerosis. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 21(1), 9-14. doi: 10.1017/S0317167100048691
- Foley, N. C., Teasell, R. W., Bhogal, S. K., y Speechley, M. R. (2003). Stroke rehabilitation evidence-based review: methodology. *Topics in stroke rehabilitation*, 10(1), 1-7. doi: 10.1310/Y6TG-1KQ9-LEDQ-64L8
- Freal, J. E., Kraft, G. H., y Coryell, J. K. (1984). Symptomatic fatigue in multiple sclerosis. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 65(3), 135-138.
- Friese, M.A. y Fugger, L. (2009). Pathogenic CD8+T cells in multiple sclerosis. *Annals of Neurology*, 66(2), 132-141. doi:10.1002/ana.21744
- Gandevia, S. C. (1998). Neural control in human muscle fatigue: changes in muscle afferents, moto neurones and moto cortical drive. *Acta Physiologica Scandinavica*, 162(3), 275-283. doi:10.1046/j.1365-201X.1998.0299f.x
- Gandevia, S. C., Allen, G. M., Butler, J. E., y Taylor, J. L. (1996). Supraspinal factors in human muscle fatigue: evidence for suboptimal output from the motor cortex. *The Journal of physiology*, 490(2), 529-536. doi: 10.1113/jphysiol.1996.sp021164.
- Gandevia, S. C., Enoka, R. M., McComas, A. J., Stuart, D. G., Thomas, C. K., y Pierce, P. A. (1995). *Neural and muscular mechanisms*. New York, USA: Plenum Press.
- Gandevia, S.C. (2001). Spinal and supraspinal factors in human muscle fatigue. *Physiol Rev*, 81(4), 1725–1789. doi.org/10.1152/physrev.2001.81.4.1725.
- García-Pedroza, F. (2003). Neuroepidemiología de la esclerosis múltiple. En: L. Núñez Orozco (Ed). *El manejo integral de la esclerosis múltiple*. (pp.7-18). México: Editorial Prado.
- Gohil, K. (2015). Multiple sclerosis: progress, but no cure. *Pharmacy and Therapeutics*, 40(9), 604-605. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26417181>. Revisado: 21 de mayo, 2019.

- Gómez-Campos, R., Cossio-Bolaños, M. A., Minaya, M. B., y Hochmuller-Fogaca, R. T. (2010). Mecanismos implicados en la fatiga aguda. *Revista Internacional de Medicina y Ciencias de la Actividad Física y del Deporte/International Journal of Medicine and Science of Physical Activity and Sport*, 10(40), 537-555.
- Green, H. J. (1987). Neuromuscular aspects of fatigue. *Can. J. Sports Sci*, 12(1), 7-19.
- Groppa S, Oliviero A, Eisen A, Quartarone A, Cohen LG, Mall V, et al. (2012). A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation: Report of an IFCN committee. *Clin Neurophysiol*. 123(5), 858–882. doi: 10.1016/j.clinph.2012.01.010
- Gutiérrez, G., Chow, J., Tillman, M., McCoy, S., Castellano, V., y White, L. (2005). Resistance training improves gait kinematics in persons with multiple sclerosis. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 86(9), 1824-1829. doi: 10.1016/j.apmr.2005.04.008
- Hafler, D. (2004). Multiple Sclerosis. *JCI*, 113(6), 788-794.
- Hall, W.C. (2010). El movimiento y su control central. En: D. Purves, G.J. Augustine, D. Fitzpatrick, W.C Hall, A.S. Lamantia, J.O. Mcnamara y S.M. Williams, (Ed). *Neurociencia*. (pp.408-548). Madrid, España: Editorial Médica Panamericana.
- Heesen, C., Böhm, J., Reich, C., Kasper, J., Goebel, M., y Gold, S. M. (2008). Patient perception of bodily functions in multiple sclerosis: gait and visual function are the most valuable. *Multiple Sclerosis Journal*, 14(7), 988-991. doi: 10.1177/1352458508088916
- Hermann, B. P., Vickrey, B., Hays, R. D., Cramer, J., Devinsky, O., Meador, K., et al. (1996). A comparison of health-related quality of life in patients with epilepsy, diabetes and multiple sclerosis. *Epilepsy research*, 25(2), 113-118. doi.: 10.1016/0920-1211(96)00024-1
- Hernández, F.J., Romero, J.M. y Izquierdo-Ayuso, G. (2011). ¿Está aumentando la incidencia de la esclerosis múltiple a nivel mundial? *Revista Española de Esclerosis Múltiple*, 3(19), 5-16.
- Husted, C., Pham, L., Hekking, A., y Niederman, R. (1999). Improving quality of life for people with chronic conditions: The example to t'ai chi and multiple sclerosis. *Alternative therapies in health and medicine*, 5(5), 70.

- Instituto de Ciencias de la Salud y la Actividad Física-ISAF. (2017). Disponible en: <https://www.institutoisaf.es/funciones-especificas-musculo-esqueletico-y-fibras-musculares/>. Revisado el 20 de mayo de 2019.
- Iriarte, J., Katsamakidis, G., y De Castro, P. (1999). The Fatigue Descriptive Scale (FDS): a useful tool to evaluate fatigue in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 5(1), 10-16.
- Izquierdo, M., Santos, J. I., Martínez, A. M. A., y Ayestarán, E. G. (2008). Envejecimiento y entrenamiento de fuerza: adaptaciones neuromusculares y hormonales. En A. Jimenez (Ed). *Nuevas dimensiones en el entrenamiento de la fuerza: Aplicación de nuevos métodos, recursos y tecnologías* (pp. 149-176). Barcelona, España: INDE.
- Janardhan, V., y Bakshi, R. (2002). Quality of life in patients with multiple sclerosis: the impact of fatigue and depression. *Journal of the neurological sciences*, 205(1), 51-58. doi: 10.1016/S0022-510X(02)00312-X
- Johansson, S., Ytterberg, C., Claesson, I. M., Lindberg, J., Hillert, J., Andersson, M., et al. (2007). High concurrent presence of disability in multiple sclerosis. *Journal of neurology*, 254(6), 767-773. doi: 10.1007/s00415-006-0431-5
- Jørgensen, M. L. K., Dalgas, U., Wens, I., y Hvid, L. G. (2017). Muscle strength and power in persons with multiple sclerosis—a systematic review and meta-analysis. *Journal of the neurological sciences*, 376, 225-241. doi: 10.1016/j.jns.2017.03.022
- Kent-Braun, J. A., Ng, A. V., Castro, M., Weiner, M. W., Gelinas, D., Dudley, G. A., y Miller, R. G. (1997). Strength, skeletal muscle composition, and enzyme activity in multiple sclerosis. *Journal of Applied Physiology*, 83(6), 1998-2004. doi: 10.1152/jappl.1997.83.6.1998
- Kister, I., Bacon, T. E., Chamot, E., Salter, A. R., Cutter, G. R., Kalina, J. T., y Herbert, J. (2013). Natural history of multiple sclerosis symptoms. *International journal of MS care*, 15(3), 146-156. Doi: 10.7224/1537-2073.2012-053
- Kjølhede, T., Vissing, K., y Dalgas, U. (2012). Multiple sclerosis and progressive resistance training: a systematic review. *Multiple Sclerosis Journal*, 18(9), 1215-1228. doi: 10.1177/1352458512437418
- Klass, M., Levenez, M., Enoka, R. M., y Duchateau, J. (2008). Spinal mechanisms contribute to differences in the time to failure of submaximal fatiguing contractions performed with different



- loads. *Journal of neurophysiology*, 99(3), 1096-1104. doi: 10.1152/jn.01252.2007
- Klonoff, H., Clark, C., Oger, J., Paty, D. y Li, D. (1991). Neuropsychological performance in patients with mild multiple sclerosis. *J Nerv Ment Dis*, 179 (3), 127-131. doi: 10.1097/00005053-199103000-00002
- Krupp, L. B., Álvarez, L. A., LaRocca, N. G., y Scheinberg, L. C. (1988). Fatigue in multiple sclerosis. *Archives of neurology*, 45(4), 435-437. doi: 10.1001/archneur.1988.00520280085020
- Krupp, L. B., y Christodoulou, C. (2001). Fatigue in multiple sclerosis. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 1(3), 294-298. doi: 10.1007/s11910-001-0033-7
- Kuppuswamy, A., Clark, E. V., Turner, I. F., Rothwell, J. C. y Ward, N. S. (2015). Post-stroke fatigue: a deficit in corticomotor excitability?. *Brain*, 138(1), 136–48. doi:10.1093/brain/awu306
- Kurtzke, J. F. (1983). Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, 33(11), 1444-1444. doi: 10.1212/WNL.33.11.1444
- Kurtzke, J. F. (2000). Multiple sclerosis in time and space-geographic clues to cause. *Journal of neurovirology*, 6(2), S134-140.
- Kurtzke, J.F. (1975). A reassessment of the distribution of multiple sclerosis. *Acta Neural Scan*, 51(7), 110-136.
- Lambert, C. P., Archer, R. L., y Evans, W. J. (2001). Muscle strength and fatigue during isokinetic exercise in individuals with multiple sclerosis. *Medicine and science in sports and exercise*, 33(10), 1613-1619. doi: 10.1097/00005768-200110000-00001
- Lee, A. K. Y., Miller, W. C., Townson, A. F., y Anton, H. A. (2010). Medication use is associated with fatigue in a sample of community-living individuals who have a spinal cord injury: a chart review. *Spinal Cord*, 48(5), 429-433. doi: 10.1038/sc.2009.145
- Lepers, R., Maffiuletti, N.A., Rochette, L., Brugniaux, J. y Millet, G.Y. (2002). Neuromuscular fatigue during a long-duration cycling exercise. *J Appl Physiol*, 92(4), 1487-1493. doi: 10.1152/jappphysiol.00880.2001
- Liepert, J., Mingers, D., Heesen, C., Bäumer, T., y Weiller, C. (2005). Motor cortex excitability and fatigue in multiple sclerosis: a transcranial magnetic stimulation study. *Multiple Sclerosis*

---

*Journal*, 11(3), 316-321. doi: 10.1191/1352458505ms1163oa

- López, L.M. (2013). Esclerosis múltiple y ejercicio físico. En: J. López-Chicharro y A. Fernández, (Ed.), *Fisiología del Ejercicio*, (pp. 939-947). Madrid, España: Médica Panamericana.
- Lublin, F. D., Reingold, S. C., Cohen, J. A., Cutter, G. R., Sørensen, P. S., Thompson, A. J., et al. (2014). Defining the clinical course of multiple sclerosis the 2013 revisions. *Neurology*, 83(3), 278-286. doi: 10.1212/WNL.0000000000000560
- Madrid, A., Valls-Solé, J., Oliviero, A., Cudeiro, J. y Arias, P. (2016). Differential responses of spinal motoneurons to fatigue induced by short-lasting repetitive and isometric tasks. *Neuroscience*, 339,655–666. doi: 10.1016/j.neuroscience.2016.10.038.
- Maeda, F., Keenan, J. P., Tormos, J. M., Topka, H., y Pascual-Leone, A. (2000). Modulation of corticospinal excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Clinical Neurophysiology*, 111(5), 800-805. doi: 10.1016/S1388-2457(99)00323-5
- Maghzi, A. H., Marta, M., Bosca, I., Etemadifar, M., Dobson, R., Maggiore, C., et al. (2011). Viral pathophysiology of multiple sclerosis: A role for Epstein-Barr virus infection? *Pathophysiology*, 18(1), 13-20. doi: 10.1016/j.pathophys.2010.04.003
- Mannino, G. y Robazza, C. (2004). Habilidades motoras y actividad motora. En: S. Tamorri, (Ed.), *Neurociencias y Deporte: Psicología deportiva. Procesos mentales del atleta* (pp.47-64). Barcelona, España: Editorial Paidotribo.
- Mannion, A.F. y Dolan, P. (1996). Relationship between myoelectric and mechanical manifestations of fatigue in the quadriceps femoris muscle group. *Eur J Appl Physiol*, 74(5) 411–419. doi: 10.1007/BF02337721.
- Marcus, J. F., Shalev, S. M., Harris, C. A., Goodin, D. S., y Josephson, S. A. (2012). Severe hypercalcemia following vitamin D supplementation in a patient with multiple sclerosis: a note of caution. *Archives of neurology*, 69(1), 129-132. doi:10.1001/archneurol.2011.1199
- Marieb, E.N. (2008). *Anatomía y Fisiología Humana*. Madrid, España: Pearson Education.
- Martínez, E.G. (2010). Composición corporal: Su importancia en la práctica clínica y algunas técnicas relativamente sencillas para su evaluación. *Revista Científica Salud Uninorte*, 26(1), 98-116.

- Matsuda, P. N., Shumway-Cook, A., Bamer, A. M., Johnson, S. L., Amtmann, D., y Kraft, G. H. (2011). Falls in multiple sclerosis. *PM and R*, 3 (7), 624–632.
- McCabe, M.P. y McKern, S. (2002). Quality of life and multiple sclerosis: Comparison between people with multiple sclerosis and people from the general population. *Journal of Clinical Psychology Med Settings*, 9(4) 287 –295. doi: 10.1023/A:1020734901150
- Medina-Pérez, C. (2010). *Evaluación de diferentes manifestaciones de la fuerza en pacientes de Esclerosis Múltiple de castilla y León* (Tesina para optar al grado de Licenciado de Ciencias de la Actividad Física y del Deporte por la universidad de León). Facultad de Ciencias de la Actividad Física y del Deporte. Universidad León. León, (España).
- Medina-Pérez, C., de Souza-Teixeira, F., Fernandez-Gonzalo, R., y de Paz-Fernandez, J. A. (2014). Effects of a resistance training program and subsequent detraining on muscle strength and muscle power in multiple sclerosis patients. *NeuroRehabilitation*, 34(3), 523-530. Doi: 10.3233/NRE-141062
- Molleda, M. (2011). Equilibrio en pacientes con Esclerosis Múltiple {Vídeo}. Revisado el 17 de mayo del 2018; Recuperado en: [http://www.dailymotion.com/video/xntazk\\_equilibrio-en-pacientes-esclerosis-multiple-dra-mercedes-molleda-hospital-germans-trias-i-pujol\\_tech](http://www.dailymotion.com/video/xntazk_equilibrio-en-pacientes-esclerosis-multiple-dra-mercedes-molleda-hospital-germans-trias-i-pujol_tech)
- Moradi, M., Sahraian, M. A., Aghsaie, A., Kordi, M. R., Meysamie, A., Abolhasani, M., y Sobhani, V. (2015). Effects of eight-week resistance training program in men with multiple sclerosis. *Asian journal of sports medicine*, 6(2). doi: 10.5812/asjms.6(2)2015.22838
- Morcuende, J. F. R. (2012). Esclerosis Múltiple: una enfermedad degenerativa. *Cuadernos del Tomás*, (4), 239-258.
- Mordillo-Mateos, L. (2012). *Efectos de la aplicación lola de campos magnéticos sobre la excitabilidad de la corteza motora* ( Tesis Doctoral en Neurociencias). Departamento de Fisiología, Anatomía y Biología Celular, Universidad Pablo de Olavide. Sevilla, (España).
- Moreno, R. D., Esponda, M. M., Echazarreta, R., Lorena, N., Triano, R. O., y Morales, J. L. G. (2012). Esclerosis múltiple: revisión de la literatura médica. *Revista de la Facultad de Medicina UNAM*, 55(5), 26-35.
- Morton NA. 2009. The PEDro scale is a valid measure of the methodological quality of clinical trials: a demographic study. *Aust J Physiother*. 55(2), 129-133. doi: 10.1016/S0004-9514(09)70043-1

- Motl, R. W., y Sandroff, B. M. (2015). Benefits of exercise training in multiple sclerosis. *Current neurology and neuroscience reports*, 15(9), 62. doi: 10.1007/s11910-015-0585-6
- Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice Guidelines. MS-Council (1998). Fatigue and multiple sclerosis: evidence-based management strategies for fatigue in multiple sclerosis. Washington, DC, Paralyzed Veterans of America.
- National Heart, Lung and BI). Quality Assessment Tool for Before-After (Pre-Post) Studies with No Control Group-NHLBI. Study Qual Assess Tools. Recuperado de: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools>. Revisado el 9 de julio de 2019.
- Navarro, X. (2002). Fisiología del sistema nervioso autónomo. *Rev Neurol*, 35(6), 553-562.
- Nazmi, N., Abdul Rahman, M.A., Yamamoto, S., Ahmad, S.A., Zamzuri, H. y Amri Mazlan, S. (2016). A Review of Classification Techniques of EMG Signals during Isotonic and Isometric Contractions. *Sensors*, 16(8), 1304-1332. doi: 10.3390/s16081304.
- Ng, A.V., Miller, R.G., Gelinas, D. y Kent-Braun, J.A. (2004). Functional relationships of central and peripheral muscle alterations in multiple sclerosis. *Muscle Nerve*, 29(6), 843-852. doi: 10.1002/mus.20038
- Nielsen, B., y Nybo, L. (2003). Cerebral changes during exercise in the heat. *Sports medicine*, 33(1), 1-11. doi: 10.2165/00007256-200333010-00001
- Nilsagård, Y., Lundholm, C., Denison, E., y Gunnarsson, L. G. (2009). Predicting accidental falls in people with multiple sclerosis—a longitudinal study. *Clinical rehabilitation*, 23(3), 259-269. Doi: 10.1177/0269215508095087
- Norbye, A. D., Midgard, R., y Thrane, G. (2019). Spasticity, gait, and balance in patients with multiple sclerosis: A cross-sectional study. *Physiotherapy Research International*, e1799. Doi: 10.1002/pri.1799
- Olascoaga, J. (2010). Calidad de vida y esclerosis múltiple. *Rev Neurol*, 51(5), 279-288.
- Paltamaa, J., Sarasoja, T., Leskinen, E., Wikström, J., y Mälkiä, E. (2007). Measures of physical functioning predict self-reported performance in self-care, mobility, and domestic life in

- ambulatory persons with multiple sclerosis. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 88(12), 1649-1657. doi: 10.1016/j.apmr.2007.07.032
- Paparrigopoulos, T., Ferentinos, P., Kouzoupis, A., Koutsis, G., y Papadimitriou, G. N. (2010). The neuropsychiatry of multiple sclerosis: focus on disorders of mood, affect and behaviour. *International review of psychiatry*, 22(1), 14-21. doi: 10.3109/09540261003589323
- Páramo, M. D., y Izquierdo-Ayuso, G. (2007). Fatiga en la esclerosis múltiple. *Rev Esp Escler Mul*, 1(5), 19-27.
- Pereira, G. C., Ferreira Vasconcellos, T. H., Ferreira, C. M. y Teixeira, D.G. (2012). Techniques Combinations of Physical Therapy In the Treatment of Patients With Multiple Sclerosis: Case Series. *Revista Neurociências*, 20(4), 494-504. doi: 10.4181/RNC.2012.20.709.11p
- Pérez, C., Sánchez, V., De Souza-Teixeira, F. y Fernández, J. (2007). Effects of a resistance training program in multiple sclerosis Spanish patients: a pilot study. *Journal of sport rehabilitation*, 16(2), 143-152.
- Petajan, J. H. y White, T.A. (1999). Recommendations for physical activity in patients with multiple sclerosis. *Sport medicine*, 3, 179-191.
- Petajan, J.H., Gappmaier, E., White, A.T., Spencer, M.K., Mino, L. y Hicks, R.W. (1996). Impact of aerobic training on fitness and quality of life in multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 39(4), 432 – 441. doi:10.1002/ana.410390405
- Peterson, E.W., Cho, C.C., von Koch, L., y Finlayson, M.L. (2008) Injurious falls among middle aged and older adults with multiple sclerosis. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 89(6), 1031-1037. Doi: 10.1016/j.apmr.2007.10.043
- Pogorzelski R, Baniukiewicz E, y Drozdowski W. 2004. Subclinical lesions of peripheral nervous system in multiple sclerosis patients. *Neurologia i neurochirurgia polska*, 38(4), 257-264.
- Polman, C. H., Reingold, S. C., Banwell, B., Clanet, M., Cohen, J. A., Filippi, M., et al. (2011). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Annals of neurology*, 69(2), 292-302. doi: 10.1002/ana.20703

- Ponzano, M., Beratto, L., Mazza, C., Di Tommaso, S., Abate Daga, F., Allois, R., y Gollin, M. (2017). Benefits of static stretching, Pliates® and elastic bands resistance training on patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a longitudinal study. *J Neurol Neurophysiol*, 8(438), 2.
- Porrás-Betancourt, M., Núñez-Orozco, L., Plascencia-Álvarez, N. I., Quiñones-Aguilar, S., y Sauri-Suárez, S. (2007). Esclerosis múltiple. *Rev Mex Neuroci*, 8(1), 57-66.
- Portero, P., y Gómez-Merino, D. (2013). Fatiga y motricidad. *EMC-Kinesiterapia-Medicina Física*, 34(1), 1-13. doi: 10.1016/S1293-2965(12)63974-7
- Prosperini, L., Kouleridou, A., Petsas, N., Leonardi, L., Tona, F., Pantano, P., y Pozzilli, C. (2011). The relationship between infratentorial lesions, balance deficit and accidental falls in multiple sclerosis. *Journal of the neurological sciences*, 304(1-2), 55-60. Doi: 10.1016/j.jns.2011.02.014
- Racinais, S., Girard, O., Micallef, J. P., y Perrey, S. (2007). Failed excitability of spinal motoneurons induced by prolonged running exercise. *Journal of neurophysiology*, 97(1), 596-603. Doi: 10.1152/jn.00903.2006
- Ramírez-Campillo, R., Castillo, A., Carlos, I., Campos-Jara, C., Andrade, D. C., Álvarez, C., et al. (2014). High-speed resistance training is more effective than low-speed resistance training to increase functional capacity and muscle performance in older women. *Experimental gerontology*, 58, 51-57. Doi: 10.1016/j.exger.2014.07.001
- Rampello, A., Franchesini, M., Piepoli, M., Antenucci, R., Lenti, G., Olivieri, D. y Chetta, A. (2007). Effect of aerobic training on walking capacity and maximal exercise tolerance in patients with multiple sclerosis: randomized crossover controlled study. *Physical Therapy*, 87(5), 545-555. doi: 10.2522/ptj.20060085
- Rice, C. L., Vollmer, T. L., y Bigland-Ritchie, B. (1992). Neuromuscular responses of patients with multiple sclerosis. *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine*, 15(10), 1123-1132. doi: 10.1002/mus.880151011
- Rodgers, M. M., Mulcare, J. A., King, D. L., Mathews, T., Gupta, S. C., y Glaser, R. M. (1999). Gait characteristics of individuals with multiple sclerosis before and after a 6-month aerobic training program. *Journal of rehabilitation research and development*, 36(3), 183-188.

- Rossini, P. M., Barker, A. T., Berardelli, A., Caramia, M. D., Caruso, G., Cracco, R. Q. et al. (1994). Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 91(2), 79-92. doi: 10.1016/0013-4694(94)90029-9
- Sabapathy, N., Minahan, C., Turner, G., y Broadley, S. (2011). Comparing endurance-and resistance-exercise training in people with multiple sclerosis: a randomized pilot study. *Clinical rehabilitation*, 25(1), 14-24. doi: 10.1177/0269215510375908
- Schwid, S. R., Thornton, C. A., Pandya, S., Manzur, K. L., Sanjak, M., Petrie, M. D., et al. (1999). Quantitative assessment of motor fatigue and strength in MS. *Neurology*, 53(4), 743-743. doi: 10.1212/WNL.53.4.743
- Serrano, J. (2005). Tratamiento fisioterapéutico de la fatiga en esclerosis múltiple. *Fisioterapia*, 27(4), 219-227. Doi: 10.1016/S0211-5638(05)73442-8
- Sharples, S., Gould, J., Vandenberg, M. y Kalmar, J. M. (2016). Cortical Mechanisms of Central Fatigue and Sense of Effort. *PLoS One*, 11(2):e0149026. doi: 10.1371/journal.pone.0149026
- Sheean, G. L., Murray, N. M., Rothwell, J. C., Miller, D. H., y Thompson, A. J. (1997). An electrophysiological study of the mechanism of fatigue in multiple sclerosis. *Brain: a journal of neurology*, 120(2), 299-315. doi: 10.1093/brain/120.2.299
- Shei, R.J. y Mickleborough, T.D. (2013). Relative Contributions of Central and Peripheral Factors in Human Muscle Fatigue during Exercise: A Brief Review. *Journal of Exercise Physiology*, 16(6).
- Sierra, M.B. (2010). Ejercicio físico en personas con esclerosis múltiple. *Revista Digital*, 140. Buenos Aires. Recuperado de: <http://www.efdeportes.com/efd140/ejercicio-fisico-en-personas-con-esclerosis-multiple.htm>. Revisado el 12 de julio de 2019.
- Silva, A. E. L., Oliveira, F. R. D., y Gevaerd, M. D. S. (2006). Mecanismos de fadiga durante o exercício físico. *Rev. bras. cineantropom. desempenho hum*, 8(1).
- Slade, S. C., Dionne, C. E., Underwood, M., y Buchbinder, R. (2016). Consensus on Exercise Reporting Template (CERT): explanation and elaboration statement. *Br J Sports Med*, 50(23), 1428-1437. Doi: 10.1136/bjsports-2016-096651

- Stackhouse, S. K., Dean, J., Lee, S. y Binder-Macload, S. (2000). Measurement of central activation failure of the quadriceps femoris in healthy adults. *Muscle and Nerve*, 23(11), 1706-1712. doi: 10.1002/1097-4598(200011)23:11<1706::AID-MUS6>3.0.CO;2-B.
- Stopka, C. (2001). Equipment to Enhance an Adapted Aquatic Program. *Palaestra*, 17(3), 39-39.
- Summer, L.S., McCubbin, J.A. y Manns, P.J. (2000). The effects of resistance exercise on balance and gait speed in adults with multiple sclerosis. *Medical Science Sports Exercise*, S263.
- Taylor, J. L., Todd, G., y Gandevia, S. C. (2006). Evidence for a supraspinal contribution to human muscle fatigue. *Clinical and experimental pharmacology and physiology*, 33(4), 400-405. doi: 10.1111/j.1440-1681.2006.04363.x
- Taylor, J.L., Allen, G.M., Butler, J.E. y Gandevia, S.C. (2000). Supraspinal fatigue during intermittent maximal voluntary contractions of the human elbow flexors. *Journal of Applied Physiology*, 89(1), 305-313. doi: 10.1152/jappl.2000.89.1.305.
- Taylor, N. F., Dodd, K. J., Prasad, D., y Denisenko, S. (2006). Progressive resistance exercise for people with multiple sclerosis. *Disability and rehabilitation*, 28(18), 1119-1126. doi: 10.1080/09638280500531834
- Télliez Lara, N. (2006). *Fatiga en esclerosis múltiple aspectos clínicos, biológicos y radiológicos* (Tesis Doctoral en Medicina). Departamento de Medicina, Universidad Autónoma de Barcelona. Barcelona, (España).
- Terrados, N. y Fernández-García, B. (1997). Fatiga muscular. En: A. Córdova Martínez. (Ed.), *La fatiga muscular en el rendimiento deportivo* (pp.193-211). Madrid, España: Editorial Síntesis.
- Thickbroom, G. W., Byrnes, M. L., Archer, S. A., Kermode, A. G., y Mastaglia, F. L. (2005). Corticomotor organisation and motor function in multiple sclerosis. *Journal of neurology*, 252(7), 765-771. doi: 10.1007/s00415-005-0728-9
- Thomas, C. K., y Zijdwind, I. (2006). Fatigue of muscles weakened by death of motoneurons. *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine*, 33(1), 21-41. doi: 10.1002/mus.20400



- Thomas, F. A., Dietz, V., y Schrafl-Altarmatt, M. (2018). Automatic gain control of neural coupling during cooperative hand movements. *Scientific reports*, 8(1), 5959. doi: 10.1038/s41598-018-24498-6
- Thomas, R. y Stephane, P. (2008). Prefrontal cortex oxygenation and neuromuscular responses to exhaustive exercise. *European journal of applied physiology*, 102(2), 153-163. doi: 10.1007/s00421-007-0568-7.
- Thomas, S., Fazakarley, L., Thomas, P. W., Brenton, S., Collyer, S., Perring, S., et al. (2014). Testing the feasibility and acceptability of using the Nintendo Wii in the home to increase activity levels, vitality and well-being in people with multiple sclerosis (Mii-vitaliSe): protocol for a pilot randomised controlled study. *BMJ open*, 4(5), e005172. doi: 10.1136/bmjopen 2014-005172.
- Thoumie, P., Lamotte, D., Cantalloube, S., Faucher, M., y Amarenco, G. (2005). Motor determinants of gait in 100 ambulatory patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 11(4), 485-491. doi: 10.1191/1352458505ms1176oa
- Tintoré, M., Rovira, A., Martínez, M. J., Rio, J., Díaz-Villoslada, P., Brieva, L., et al. (2000). Isolated demyelinating syndromes: comparison of different MR imaging criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *American Journal of Neuroradiology*, 21(4), 702-706.
- Tucker, R. y Noakes, T.D. (2009). The physiological regulation of pacing strategy during exercise: A critical review. *British Journal of Sports Medicine*, 43(6), e1-e1.. doi: 10.1136/bjism.2009.057562.
- Vandenboom, R. (2004). The myofibrillar complex and fatigue: a review. *Canadian journal of applied physiology*, 29(3), 330-356. doi: 10.1139/h04-022.
- Vaticón, M.D. y García-Baro, J.A. (2006). Control nervioso del sistema motor. En: J. López Chicharro, y A. Fernández Vaquero (Ed.), *Fisiología del ejercicio* (pp.51-79). Madrid, España: Editorial médica Panamericana,
- Vivancos-Matellano, F., Pascual-Pascual, S. I., Nardi-Villardaga, J., Miquel-Rodríguez, F., de Miguel-León, I., Martínez-Garre, M. C., et al. (2007). Guía del tratamiento integral de la espasticidad. *Rev Neurol*, 45(6), 365-375.

- Vøllestad, N. K. (1997). Measurement of human muscle fatigue. *Journal of neuroscience methods*, 74(2), 219-227. doi:10.1016/S0165-0270(97)02251-6.
- Weineck, J. (2005). *Entrenamiento total*. Barcelona, España: Paidotribo.
- Wens, I., Dalgas, U., Vandenabeele, F., Krekels, M., Grevendonk, L., y Eijnde, B. O. (2014). Multiple sclerosis affects skeletal muscle characteristics. *PLoS One*, 9(9), e108158. doi: 10.1371/journal.pone.0108158
- White, A.T. Wilson, T.E., Davis, S. L., y Petajan, J.H. (2000). Effect of precooling on physical performance in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 6(3), 176-180. Doi: 10.1177/135245850000600307
- White, L. J., y Dressendorfer, R. H. (2004). Exercise and multiple sclerosis. *Sports medicine*, 34(15), 1077-1100. doi: 10.2165/00007256-200434150-00005
- Wilmore, J.H. y Costill, D.L. (2010). *Fisiología del esfuerzo y del deporte*. Barcelona, España: Editorial Paidotribo.
- World Health Organization-WHO. Global Status Report on non-communicable diseases 2014. Ginebra: World Health Organization;2014. Disponible en: <http://www.who.int/nmh/publications/ncd-status-report-2014/en/>. Revisado el 17 mayo de 2018.
- Zurawski, J., Glanz, B. I., Chua, A., Lokhande, H., Rotstein, D., Weiner, H., et al. (2019). Time between expanded disability status scale (EDSS) scores. *Multiple sclerosis and related disorders*, 30, 98-103. doi: 10.1016/j.msard.2019.02.007
- Zwarts, M. J., Bleijenberg, G., y Van Engelen, B. G. M. (2007). Clinical neurophysiology of fatigue. *Clinical neurophysiology*, 119(1), 2-10. Doi: 10.1016/j.clinph.2007.09.126

---

OTRAS  
APORTACIONES  
CIENTÍFICAS

---



**OTRAS APORTACIONES CIENTÍFICAS**

Fruto del desarrollo de la presente Tesis Doctoral se obtuvieron dos contribuciones científicas presentadas en diferentes congresos, a continuación, se muestran el resumen de dichos trabajos.

- 1) *Comunicación oral*: realizada en el III Congreso Nacional Semergen de Pacientes Crónicos, celebrado en abril de 2015 en Toledo, recibiendo el premio a la mejor comunicación.

**Título: Diseño y evaluación de un programa de entrenamiento de 10 semanas en personas con esclerosis múltiple.**

**Autores:** Torres Pareja, M.<sup>1</sup>, Peinado Palomino, D.<sup>1</sup>, Vaquerizo García, J.<sup>1</sup>, Aguilar Zambalamberri, B.<sup>2</sup> y Mendoza Laiz, N.<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Facultad de Ciencias de la Actividad física y del Deporte de Toledo

<sup>2</sup> Asociación de Esclerosis Múltiple de Toledo

### **Introducción**

La Esclerosis Múltiple (EM), es una enfermedad autoinmune, con carácter crónico y degenerativo del Sistema Nervioso Central (SNC), que afecta al cerebro y médula espinal (Ng, Miller, Gelinas, & Kent-Braun, 2004; Rampello et al., 2007), provocando la inflamación y desmielinización de la materia blanca de dicho sistema (Carvalho et al., 2003 citado por Medina-Pérez, 2010). Esta pérdida de mielina dificulta la transmisión neurológica provocando el retardo de la conducción saltatoria entre axones, incluso pudiendo bloquear dicha conducción, ocasionando una reducción o pérdida de función. (Klonoff, Clark, Oger, Paty & Li, 1999).

En España la tasa de incidencia es de 50 a 79 casos por cada 100.000 habitantes, suponiendo esto una tasa de mortalidad de 0,35 fallecimientos (Hernández et al., 2011). Este tipo de patología afecta sobre todo a población entre los 20 – 50 años, siendo más común en mujeres que en hombres.

En el curso de la enfermedad se ven afectados la mayor parte de los sistemas funcionales neurológicos (Páramo & Izquierdo, 2007), siendo las principales limitaciones en los pacientes de Esclerosis Múltiple las alteraciones motoras, implicando una menor eficiencia de la activación de la unidad motora y el incremento de la fatiga central.

Hoy en día existe evidencia científica que demuestra que no realizar ningún tipo de actividad física puede llevar a la persona con EM a una mayor debilidad, fatiga y riesgos para la salud (Petajan et al., 1996), reduciendo su movilidad. En cambio, la frecuencia de actividad física ha demostrado ser un factor importante para obtener una mejora de la calidad de vida y de condición física, entre otros beneficios (Motl & Pilutti, 2012), llevándose a cabo programas de entrenamiento adecuados para personas con EM (Solari et al., 1999 citado en Pérez, Sánchez, De Souza-Teixeira, & Fernández, 2007).

Por tanto, los propósitos del estudio son, por un lado, diseñar un programa de preparación física relacionado con la fuerza y, por otro lado, evaluar los efectos de dicho programa de entrenamiento en personas con Esclerosis Múltiple (EM) después de 10 semanas de duración.

### **Metodología**

Se utilizó un solo grupo de investigación, con un diseño de pre-post. Participaron once sujetos con EM, (7 mujeres y 4 hombres), en este estudio, con una edad media de  $46,45 \pm 6,89$  años, todos pertenecían a ADEMTO, además de padecer la enfermedad al menos durante más de 2 años. Debido a los diversos factores de la enfermedad, la muestra se divide en dos grupos, denominándolos grupo ambulante (n=6) y no ambulante (n=4).

Las sesiones de fuerza tuvieron lugar dos veces en semanas, siendo complementadas con una sesión fisioterapéutica. Se llevaron a cabo mediciones de fuerza, equilibrio, composición corporal y calidad de vida.

### **Resultados y Discusión**

Se encontraron diferencias significativas en las variables de carga (Kg), fuerza media total (N), fuerza máxima (N) y potencia media total (W). La mayoría de los estudios con lo que se puede comparar este estudio están desarrollados con un trabajo de fuerza del tren inferior en los que también se encontraron diferencias significativas, Dalgas et al., 2010; De Souza-Teixeira et al., 2009; Gutiérrez et al., 2005; White et al, 2004 citado en Pérez et al., 2007, pero existen otros estudios como con el de Dodd et al. (2006), Dodd et al. (2011) y Taylor et al. (2006), en los que se trabajan ambos miembros, encontrando mejoras y siendo muy similares a nuestro estudio.

No se observaron diferencias significativas en las variables de equilibrio y composición corporal. En cambio, sí que encontramos mejoras en las variables de calidad de vida como; las relaciones interpersonales, salud física y psicológica, en el cuestionario "WHOQOL-BREF". Ocurriendo de manera similar en los estudios de Dodd et al., 2006 y 2010, en los cuales su procedimiento de entrenamiento y evaluación de estas variables se llevó a cabo de la misma manera que en el nuestro.

### **Conclusión**

El programa de entrenamiento de fuerza en personas con EM consigue mejoras a nivel físico, psicológico y social para la realización de las actividades de la vida diaria, mejorando así su calidad de vida.

- 2) Comunicación oral: realizada en el I Congreso Internacional sobre Prescripción y Programación de Deporte y de Ejercicio en la Enfermedad Crónica, celebrado en marzo de 2018 en Murcia.

Título (mayúsculas)	ESTUDIO DE LA INFLUENCIA DE LA FATIGA EN PERSONAS CON LESIÓN MEDULAR Y ESCLEROSIS MÚLTIPLE
Autores	Torres M (1), Peinado D (1), Mendoza N (1), Mordillo L (2)
Centro	(1) Universidad de Castilla La Mancha (Facultad de Ciencias del Deporte de Toledo) (2) Hospital Nacional de Parapléjicos. Grupo <u>de Exploración Funcional y Neuromodulación (FENNSI)</u>

<p>TEMAS</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Actividad física y salud.</li> <li>○ Programación de ejercicio para la salud.</li> <li>○ Lesiones deportivas: diagnóstico, prevención y tratamiento</li> <li>○ Medicina del Deporte.</li> <li>○ Cardiología del deporte.</li> <li>○ Nutrición y ayudas ergogénicas.</li> <li>○ Cineantropometría.</li> <li>○ Fisiología del esfuerzo.</li> <li>○ Entrenamiento y mejora del rendimiento.</li> </ul>	<p><b><u>Introducción</u></b></p> <p>La fatiga es un fenómeno fisiológico, que se limita la capacidad del individuo para mantener una actividad física concreta (Bigland-Ritchie y Woods, 1984). El estudio de un fenómeno tan complejo se ha realizado con distintos abordajes experimentales, distinguiendo principalmente la fatiga en: Periférica, producida en el sistema neuro-muscular; y Central que se produce en el sistema nervioso central (Taylor y Gandevia, 2008). Las personas con patologías sufren una fatiga general (Anton, et al 2008) asociada a su enfermedad, que no poseen las personas sanas.</p> <p><b><u>Material y Métodos</u></b></p> <p><i>Los participantes se dividieron en tres grupos: sujetos sanos, sujetos con lesión medular (LM) y sujetos con esclerosis múltiple (EM).</i></p> <p><i>El protocolo consistió en un <u>test de trabajo isométrico</u>: los sujetos realizaban una contracción máxima voluntaria (CMV), a través de un dinamómetro se midió la fuerza constante, tiempo del esfuerzo y latencia del pico de fuerza máxima. La aplicación de estimulación magnética transcraneal (TMS) permitió medir la amplitud del potencial evocado motor (MEP), que se estudió en reposo antes y después del esfuerzo.</i></p> <p><b><u>Resultados</u></b></p> <p><i>Se observó que el desarrollo del test isométrico fue similar en ambos grupos y que no hubo diferencias significativas, aunque se encontró un menor rendimiento del grupo de EM.</i></p> <p><i>La fatiga central valorada mediante MEP, mostró que en sujetos sanos y con lesión medular se desarrolla una fatiga similar, observándose una <u>disminución en la amplitud del potencial evocado motor inmediatamente después del fin de la tarea con respecto al registro basal</u>, en cambio no se observó en el grupo de EM.</i></p>
---	--



○ Traumatología del deporte	<b><u>Conclusiones.</u></b> <i>Podemos considerar que, un buen un test de valoración para el estudio de la fatiga en modelos con distintas patologías es el registro de potenciales evocados motores por TMS.</i>
<b>Palabras clave</b> (3 mínimo): Fatiga. Contracción máxima voluntaria. Potencial evocado motor. Estimulación magnética transcraneal.	



---

# ANEXOS

---



---

**Anexo 0.** *Correo de aceptación del Artículo I, pendiente de próxima publicación.*

CCD <ccd@ucam.edu>

Mar 28/05/2019 9:42

Usted ☺

Estimada Marta Torres Pareja:

Hemos tomado una decisión sobre su presentación a CCD.  
Cultura\_Ciencia\_Deporte. 文化-科技-体育 doi: 10.12800/ccd,  
"Evaluación de un programa de entrenamiento en personas con esclerosis múltiple".

Nos complace informarle de que el artículo ha sido aceptado para ser publicado en nuestra revista. Por tanto, pasa a proceso de revisión editorial. Si hay alguna cuestión que subsanar se pondrán en contacto con usted.

Seguimos en contacto.

Un saludo.

Aarón Manzanares Serrano

**Raquel** Vaquero-Cristóbal

<http://ccd.ucam.edu/index.php/revista>

**Anexo I. Hoja de consentimiento para la realización del artículo I.**

**HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA REALIZACIÓN DE UN  
PROGRAMA DE PREPARACIÓN FÍSICA**

Yo.....co  
n NIF.....y mayor de edad participo libremente en el  
programa de preparación física realizada por ..... y consiento que me  
sean realizadas las mediciones que los responsables de la actividad crean oportunas.

He recibido información sobre los procedimientos que van a llevarse a cabo y las  
consecuencias y riesgos de dicho programa de entrenamiento **entendiéndolo en su  
totalidad**, las preguntas que he formulado han sido contestadas satisfactoriamente. Por lo  
tanto, **participo voluntariamente en esta actividad** siendo consciente de que puedo  
renunciar en el momento que quiera.

Acepto que los datos obtenidos formen parte del Trabajo Fin de Máster de la Alumna  
Marta Torres Pareja y, en caso de ser necesario, sean publicados con la condición de que  
mi nombre no sea utilizado.

Fdo. del participante:

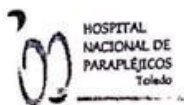
Certificando que los términos del formulario han sido explicados verbalmente a la persona  
que entiende estos términos antes de firmarlo.

Toledo, a....., de..... de 20....

## Anexo II. Hoja de recogida de datos de los participantes en el artículo I.

NOMBRE		APELLIDOS					
TELÉFONO		E-mail					
PESO		ALTURA		Fumador	Activo	No fumador	Exfumador
EDAD		AÑOS CON EM		HOMBRE		MUJER	
CAMINA		AYUDA	SI NO	SILLA RUEDAS	SI NO		
TIEMPO DE REHABILITACIÓN		TIEMPO DE AF		TIPO DE EM			
OTROS PROBLEMAS ASOCIADOS							
ENTRENAMIENTO DE FUERZA ANTERIOR							
OBSERVACIONES	¿Presencia de úlceras por presión?, ¿Dónde? ¿Alergia al latex? Otras:						

## Anexo III. Hoja de consentimiento para la realización del artículo II.



Finca La Peraleda s/n 45071 Toledo.  
Tfno. 925 247700, Fax 925 247745



## HOSPITAL NACIONAL DE PARAPLÉJICOS GRUPO FENNSI

### HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Para satisfacción de los Derechos del Paciente, como instrumento favorecedor del correcto uso de los Procedimientos Diagnósticos y Terapéuticos, y en cumplimiento de la Ley General de Sanidad.

Yo, D/Dña....., como paciente  
(o D./Dña....., como su  
representante), en pleno uso de mis facultades, libre y voluntariamente,

#### EXPONGO:

Que he sido debidamente INFORMADO/A por el Dr....., en entrevista personal realizada el día ....., de que se va a realizar un estudio neurofisiológico con estimulación magnética transcraneal a fin de evaluar la integridad anatómica y funcional de la corteza cerebral y de la vía córtico-espinal. He entendido que la estimulación magnética transcraneal es una técnica capaz de evaluar la excitabilidad cortical de una forma no invasiva y segura. La técnica consiste en situar una bobina sobre la bóveda craneal y estimular magnéticamente, este procedimiento no es doloroso.

Que he recibido explicaciones, sobre la naturaleza y propósitos del procedimiento, beneficios, riesgos, alternativas y medios con que cuenta el Hospital para su realización, habiendo tenido ocasión de aclarar las dudas que me han surgido. He entendido que este estudio está prohibido en personas que tienen marcapasos o objetos metálicos en el cuerpo y declaro no encontrarme en esta condición. Tampoco padecer enfermedad ni trastorno de tipo convulsivo (epilepsia etc.).

#### MANIFIESTO:

Que he entendido y estoy satisfecho de todas las explicaciones y aclaraciones recibidas sobre el proceso médico citado

Y OTORGO MI CONSENTIMIENTO para que me sea realizado este estudio.

Entiendo que este consentimiento puede ser revocado por mí en cualquier momento antes o durante la realización del procedimiento.

Y, para que así conste, firmo el presente documento

Toledo, a ..... de ..... de .....

Firma del paciente y N° D.N.I.

Firma del médico

informante

(O su representante legal en caso de incapacidad)



## Anexo IV. Hoja de consentimiento para la realización del artículo II.

NOMBRE			APELLIDOS				
TELÉFONO			E-mail				
PESO		ALTURA		Fumador	Activo	No fumador	Exfumador
EDAD		TIEMPO EM/LM		HOMBRE	MUJER		
CAMINA		AYUDA	SI NO	SILLA RUEDAS	SI NO		
MESES O AÑOS DE REHABILITACIÓN		TIEMPO DE AF		TIPO DE EM / LM			
OTROS PROBLEMAS ASOCIADOS (vista, oído, memoria, corazón, otros)							
TEST (EDSS, etc.)							
ENTRENAMIENTO DE FUERZA ANTERIOR		Deporte / Categoría / Horas//sem					
OBSERVACIONES	¿Presencia de úlceras por presión?, ¿Dónde? ¿Alergia al látex? Otras:						
Desayuno o Comida:	- Fecha con la que comenzó la EM: - Años de evolución (paso de un tipo a otro): - ¿Cuántas horas de rehabilitación física hace a la semana? - Medicamentos que esté tomando: - Lesiones en los MMSS/MMII: - N° de brotes 1 año antes de comenzar el entrenamiento: - N° de brotes durante el entrenamiento: - Horas de sueño:						

**Anexo V. Cuestionario de calidad de vida “WHOQOL-BREF”**

Este cuestionario sirve para conocer su opinión acerca de su calidad de vida, su salud y otras áreas de su vida. Por favor, conteste a todas las preguntas. Si no está seguro qué respuesta dar a una pregunta, escoja la que le parezca más apropiada.

Tenga presente su modo de vivir, expectativas, placeres y preocupaciones. Le pedimos que piense en su vida durante las últimas dos semanas.

Por favor lea cada pregunta, valore sus sentimientos y haga un círculo en el número de la escala de cada pregunta que sea su mejor respuesta.

**1. ¿Cómo puntuaría su calidad de vida?**

Muy mal	Poco	Lo normal	Bastante Bien	Muy bien
1	2	3	4	5

**2. ¿Cuán satisfecho está con su salud?**

Muy insatisfecho	Poco	Lo normal	Bastante satisfecho	Muy satisfecho
1	2	3	4	5

Las siguientes preguntas hacen referencia a cuánto ha experimentado ciertos hechos en las últimas dos semanas

**3. ¿Hasta qué punto piensa que el dolor (físico) le impide hacer lo que necesita?**

Nada	Un poco	Lo normal	Bastante	Extremadamente
1	2	3	4	5

**4. ¿Cuánto necesita de cualquier tratamiento médico para funcionar en su vida diaria?**

Nada	Un poco	Lo normal	Bastante	Extremadamente
1	2	3	4	5

**5. ¿Cuánto disfruta de la vida?**

Nada	Un poco	Lo normal	Bastante	Extremadamente
1	2	3	4	5

**6. ¿Hasta qué punto siente que su vida tiene sentido?**

Nada	Un poco	Lo normal	Bastante	Extremadamente
1	2	3	4	5

**7. ¿Cuál es su capacidad de concentración?**

Nada	Un poco	Lo normal	Bastante	Extremadamente
1	2	3	4	5

**8. ¿Cuánta seguridad siente en su vida diaria?**

Nada	Un poco	Lo normal	Bastante	Extremadamente
1	2	3	4	5

**9. ¿Cuán saludable es el ambiente físico a su alrededor?**

Nada	Un poco	Lo normal	Bastante	Extremadamente
1	2	3	4	5

Las siguientes preguntas hacen referencia a “cuan totalmente” usted experimenta o fue capaz de hacer ciertas cosas en las últimas dos semanas.

**10. ¿Tiene energía suficiente para su vida diaria?**

Nada	Un poco	Moderado	Bastante	Totalmente
1	2	3	4	5

**11. ¿Es capaz de aceptar su apariencia física?**

Nada	Un poco	Moderado	Bastante	Totalmente
1	2	3	4	5

**12. ¿Tiene suficiente dinero para cubrir sus necesidades?**

Nada	Un poco	Moderado	Bastante	Totalmente
1	2	3	4	5

**13. ¿Qué disponible tiene la información que necesita en su vida diaria?**

Nada	Un poco	Moderado	Bastante	Totalmente
1	2	3	4	5

**14. ¿Hasta qué punto tiene oportunidad para realizar actividades de ocio?**

Nada	Un poco	Moderado	Bastante	Totalmente
1	2	3	4	5

**15. ¿Es capaz de desplazarse de un lugar a otro?**

Nada	Un poco	Lo normal	Bastante	Extremadamente
1	2	3	4	5

Las siguientes preguntas hacen referencia a “cuan satisfecho o bien” se ha sentido en varios aspectos de su vida en las últimas dos semanas.

**16. ¿Cuán satisfecho está con su sueño?**

Nada	Poco	Lo normal	Bastante satisfecho	Muy satisfecho
1	2	3	4	5

**17. ¿Cuán satisfecho está con su habilidad para realizar sus actividades de la vida diaria?**

Nada	Poco	Lo normal	Bastante satisfecho	Muy satisfecho
1	2	3	4	5

**18. ¿Cuán satisfecho está con su capacidad de trabajo?**

Nada	Poco	Lo normal	Bastante satisfecho	Muy satisfecho
1	2	3	4	5

**19. ¿Cuán satisfecho está de sí mismo?**

Nada	Poco	Lo normal	Bastante satisfecho	Muy satisfecho
1	2	3	4	5

**20. ¿Cuán satisfecho está con sus relaciones personales?**

Nada	Poco	Lo normal	Bastante satisfecho	Muy satisfecho
1	2	3	4	5

**21. ¿Cómo de satisfecho está con su vida sexual?**

Nada	Poco	Lo normal	Bastante satisfecho	Muy satisfecho
1	2	3	4	5

**22. ¿Cómo de satisfecho está con el apoyo que obtiene de sus amigos?**

Nada	Poco	Lo normal	Bastante satisfecho	Muy satisfecho
1	2	3	4	5

**23. ¿Cómo de satisfecho está de las condiciones del lugar donde vive?**

Nada	Poco	Lo normal	Bastante satisfecho	Muy satisfecho
1	2	3	4	5

**24. ¿Cómo de satisfecho está con el acceso que tiene a los servicios sanitarios?**

Nada	Poco	Lo normal	Bastante satisfecho	Muy satisfecho
1	2	3	4	5

**25. ¿Cómo de satisfecho está con su transporte?**

Nada	Un poco	Lo normal	Bastante	Extremadamente
1	2	3	4	5

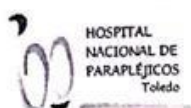
La siguiente pregunta hace referencia a la frecuencia con que Ud. ha sentido o experimentado ciertos sentimientos en las últimas dos semanas.

**26. ¿Con que frecuencia tiene sentimientos negativos, tales como tristeza, desesperanza, ansiedad, depresión?**

Nunca	Raramente	Medianamente	Frecuentemente	Siempre
1	2	3	4	5

¡GRACIAS POR SU COLABORACIÓN!

## Anexo VI. Escala de Fatiga analógica visual (FR) y Escala FSS.



## VALORACIÓN CUALITATIVA DE LA PERCEPCIÓN SUBJETIVA DE FATIGA.

## Visual Analogue Fatigue (VAS)

¿Cómo describirías tu nivel de fatiga habitual? / How would you describe your usual level of fatigue?



Sin Fatiga

Extremadamente

fatigado/a

Without

Extremely

Fatigue

Fatigued

The Fatigue Severity

## Scale (FSS)

Valora a continuación del 1 al 7 el grado de acuerdo o desacuerdo (Siendo 1 totalmente en desacuerdo y 7 totalmente de acuerdo) con las siguientes afirmaciones.

Fatigue Severity Scale (FSS)	
1. Mi motivación es baja cuando me encuentro fatigado/a.	
2. El ejercicio me fatiga.	
3. Me encuentro fácilmente fatigado/a.	
4. La fatiga interfiere en mi capacidad física funcional.	
5. La fatiga causa frecuentemente problemas en mí.	
6. Mi continua fatiga afecta a mi funcionalidad.	
7. La fatiga interfiere con la realización de ciertos deberes y responsabilidades.	
8. La fatiga es uno de mis 3 principales síntomas de discapacidad.	
9. La Fatiga interfiere en mi trabajo, familia y vida social.	

Table 2.—Fatigue Severity Scale (FSS)*	
Statement	
1.	My motivation is lower when I am fatigued.
2.	Exercise brings on my fatigue.
3.	I am easily fatigued.
4.	Fatigue interferes with my physical functioning.
5.	Fatigue causes frequent problems for me.
6.	My fatigue prevents sustained physical functioning.
7.	Fatigue interferes with carrying out certain duties and responsibilities.
8.	Fatigue is among my three most disabling symptoms.
9.	Fatigue interferes with my work, family, or social life.

\* Patients are instructed to choose a number from 1 to 7 that indicates their degree of agreement with each statement where 1 indicates strongly disagree and 7, strongly agree.

\* Krupp LB et al. (1989). The Fatigue Severity Scale. Application to patients with Multiple Sclerosis and Systemic Lupus Erythematosus.

**Anexo VII. Escala de Esfuerzo Percibida de Borg (BRPES).**

<b>PUNTUACIÓN</b>	<b>VALORACIÓN DEL ESFUERZO</b>
6	Muy, muy ligero
7	
8	
9	Muy ligero
10	
11	Moderado
12	
13	Algo duro
14	
15	Duro
16	
17	Muy duro
18	
19	Muy, muy duro
20	Máximo, extenuante





