



UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

**Esclerosis Múltiple y Ejercicio Físico: Impacto en
la Calidad de Vida Relacionada con la Salud**

**Dña. Ainara Sanz Monllor
2022**



UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

Esclerosis Múltiple y Ejercicio Físico: Impacto en la
Calidad de Vida Relacionada con la Salud

D^a. Ainara Sanz Monllor

Directora

Dra. María Luisa Martínez Navarro

“No temas a las dificultades, lo mejor surge de ellas”

Rita Levi-Montalcini

AGRADECIMIENTOS

Esta tesis doctoral no hubiera sido posible sin el apoyo de varias personas a las que quiero mostrar mi agradecimiento.

En primer lugar, agradecerle a mi directora de tesis y amiga, María Luisa Martínez Navarro, su apoyo incondicional desde el primer momento, su optimismo y entusiasmo eterno. Un día de estos se le va a salir el corazón del pecho.

Agradezco también a Sanofi por su apoyo económico que ha permitido que este proyecto saliera hacia adelante.

También agradecer al Servicio de Neurología del Hospital General Universitario Reina Sofía por brindarme los recursos necesarios para llevar a cabo el proceso de investigación. Gracias a Carmen Murcia, auxiliar de las consultas de neurología, por tener siempre una consulta preparada para mí.

A los pacientes, pilar fundamental de esta tesis, por enseñarnos tanto.

A Ricardo y Federico Soriano, por su gran colaboración y estar siempre dispuestos a mejorar la salud de los demás.

A Begoña Palazón, gracias por ese último empujón, tu empatía y tus sabios consejos.

A Irene por su eterna disposición y capacidad de alegrarme en los momentos difíciles.

A mis padres, por su confianza ciega en mí, por su tiempo y su apoyo.

A Dani, Gabi y Kala, por todas las horas de su tiempo que me han cedido para que pueda alcanzar esta meta.

Y, por supuesto, esta tesis debo agradecersele a Alberto, por ser mi guía, por tu paciencia y tu tiempo, por estar ahí en todo momento, y por creer siempre en mí.

ÍNDICE DE FIGURAS, TABLAS Y ANEXOS.....	9
ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS	16
RESUMEN	22
ABSTRACT	24
I. INTRODUCCIÓN	27
1.1. GENERALIDADES.....	28
1.2. EPIDEMIOLOGÍA	28
1.3. ETIOLOGÍA.....	30
1.3.1. GENES	30
1.3.2. TABAQUISMO.....	32
1.3.3. INFECCIONES VIRALES PASADAS Y/O REACTIVACIÓN	33
1.3.4. EXPOSICIÓN SOLAR Y VITAMINA D	34
1.3.5. OBESIDAD EN INFANCIA Y ADOLESCENCIA.....	35
1.3.6. MICROBIOTA INTESTINAL.....	36
1.4. ANATOMÍA PATOLÓGICA.....	37
1.4.1. PLACAS	37
1.4.2. DAÑO AXONAL.....	41
1.4.3. DESMIELINIZACIÓN CORTICAL.....	42
1.5. PATOGENIA.....	43
1.6. CLÍNICA.....	48

1.6.1. SUBTIPOS CLÍNICOS DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE	49
1.6.2. SINTOMAS Y SIGNOS DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE	52
1.7. HISTORIA NATURAL	56
1.7.1. CURSO CLÍNICO	56
1.7.2. ESCALAS CLÍNICAS.....	57
1.7.3. EVOLUCIÓN DE LA DISCAPACIDAD Y FACTORES PRONÓSTICOS DE CONVERSIÓN	62
1.8. DIAGNÓSTICO	66
1.8.1. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS	66
1.8.2. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS.....	73
1.8.3. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.....	82
1.9. TRATAMIENTO.....	84
1.9.1. TRATAMIENTOS MODIFICADORES DEL CURSO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE RECURRENTE REMITENTE.....	84
1.9.2. TRATAMIENTO DEL CURSO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE SECUNDARIA PROGRESIVA	100
1.9.3. TRATAMIENTO DEL CURSO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE PRIMARIA PROGRESIVA.....	100
1.9.4. TRATAMIENTO DEL BROTE DE LA ENFERMEDAD	100
1.9.5. TRATAMIENTO SINTOMÁTICO	102
1.10. FATIGA Y ESCLEROSIS MÚLTIPLE.....	105

1.10.1. GENERALIDADES	105
1.10.2. PATOGENIA.....	107
1.10.3. ASOCIACIÓN DE LA FATIGA CON OTROS SÍNTOMAS.....	110
1.10.4. TRATAMIENTO	113
1.11. SÍNTOMAS NEUROPSIQUIÁTRICOS Y ESCLEROSIS MÚLTIPLE	118
1.11.1. DEPRESIÓN Y ESCLEROSIS MÚLTIPLE.....	118
1.11.2. ANSIEDAD Y ESCLEROSIS MÚLTIPLE.....	125
1.12. DISFUNCIÓN SEXUAL Y SÍNTOMAS URINARIOS.....	126
1.12.1. GENERALIDADES	126
1.12.2. CLASIFICACIÓN	127
1.12.3. DIAGNÓSTICO	129
1.12.4. TRATAMIENTO	129
1.13. DISFUNCIÓN COGNITIVA.....	132
1.13.1. GENERALIDADES	132
1.13.2. DEFINICIÓN.....	133
1.13.3. FISIOPATOLOGÍA DE LA DISFUNCIÓN COGNITIVA EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE	135
1.13.4. PERFIL COGNITIVO EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE.....	138
1.13.5. BROTOS Y AFECTACIÓN COGNITIVA	141

1.13.6. FACTORES DE RIESGO DE DESARROLLO DE DISFUNCIÓN COGNITIVA EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE.....	142
1.13.7. FACTORES PROTECTORES	149
1.13.8. AFECTACIÓN COGNITIVA SEGÚN FENOTIPOS DE LA ENFERMEDAD	151
1.13.9. VALORACIÓN NEUROPSICOLÓGICA.....	153
1.13.10. PAPEL DE OTRAS PRUEBAS COMPLEMENTARIAS PARA EL DIAGNÓSTICO DE DISFUNCIÓN COGNITIVA ASOCIADA A LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE	160
1.13.11. TRATAMIENTO.....	164
1.14. CALIDAD DE VIDA Y ESCLEROSIS MÚLTIPLE.....	167
1.14.1. DEFINICIÓN DE CALIDAD DE VIDA Y CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD	168
1.14.2. FACTORES RELACIONADOS CON LA CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD	169
1.14.3. IMPACTO DE LOS TRATAMIENTOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD EN LA CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD	174
1.14.4. MÉTODOS DE EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD	179
1.14.5. TRATAMIENTOS PARA MEJORAR LA CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD	183

1.15. EJERCICIO FÍSICO Y ESCLEROSIS MÚLTIPLE	185
1.15.1. EFECTOS DEL EJERCICIO EN LA PATOGENIA DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE.....	186
1.15.2. EFECTOS DEL EJERCICIO FÍSICO EN LA DISCAPACIDAD FÍSICA .	188
1.15.3. EFECTOS DEL EJERCICIO FÍSICO A NIVEL CARDIOVASCULAR Y MUSCULAR.....	189
1.15.4. RECOMENDACIONES SOBRE EJERCICIO FÍSICO EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE.....	189
II. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	193
2.1. JUSTIFICACIÓN	194
2.2. HIPÓTESIS	195
2.3. OBJETIVOS	196
III. MATERIAL Y MÉTODOS.....	197
3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO	198
3.1.1. TIPO DE ESTUDIO	198
3.1.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO	198
3.1.3. UBICACIÓN DEL ESTUDIO	200
3.1.4. COMITÉ DE ÉTICA.....	200
3.2. VARIABLES	200
3.2.1. VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS.....	201

3.2.2. VARIABLES CLÍNICAS.....	202
3.2.3. VARIABLES RELACIONADAS CON ESTILOS DE VIDA.....	204
3.2.4. VARIABLES RELACIONADAS CON LOS CUESTIONARIOS.....	205
3.2.5. VARIABLES RELACIONADAS CON TEST PARA LA EVALUACIÓN FÍSICA PRE Y POSTINTERVENCIÓN.....	209
3.3. PROCESO.....	212
3.3.1. PROTOCOLO DE ACTIVIDAD FÍSICA.....	214
3.4. FINANCIACIÓN.....	216
3.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	217
IV. RESULTADOS.....	219
4.1. DESCRIPCIÓN GENERAL DE LA MUESTRA.....	220
4.1.1. COMPARACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS BASALES ENTRE LOS GRUPOS DE ESTUDIO.....	220
4.1.2. COMPARACIÓN DE LOS VALORES BASALES DE LAS DISTINTAS ESCALAS ENTRE LOS GRUPOS DE ESTUDIO.....	223
4.2. EVOLUCIÓN DE LOS VALORES EN LAS ESCALAS EN LOS PACIENTES DEL GRUPO DE INTERVENCIÓN.....	226
4.2.1. ESCALA MSQoL-54.....	227
4.2.2. ESCALAS BDI-II Y M-FIS.....	228
4.2.3. ESCALAS MSISQ-19 Y SDMT.....	229
4.2.4. ESCALA DE ACTIVIDAD FÍSICA.....	230

4.3. EFECTO DE LAS VARIABLES Y ESCALAS EN LA MEJORÍA DE LOS PACIENTES	230
4.3.1. ESCALA MSQoL-54.....	230
4.3.2. ESCALA BDI-II	235
4.3.3. ESCALA M-FIS	237
4.3.4. ESCALA MSISQ-19	239
4.3.5. ESCALA SDMT.....	240
4.3.6. ESCALA DE AF	242
V. DISCUSIÓN	247
5.1. EJERCICIO FÍSICO Y CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD.	248
5.2. EJERCICIO FÍSICO Y DEPRESIÓN.....	252
5.3. EJERCICIO FÍSICO Y FATIGA	256
5.4. EJERCICIO FÍSICO Y SEXUALIDAD.....	260
5.5. EJERCICIO FÍSICO Y COGNICIÓN.	261
5.6. EJERCICIO FÍSICO, FUERZA Y FLEXIBILIDAD	265
5.7. LIMITACIONES, FORTALEZAS Y RECOMENDACIONES PARA FUTUROS ESTUDIOS	269
VI. CONCLUSIONES	273
VII. BIBLIOGRAFÍA	277

VIII. ANEXOS.....327

ÍNDICE DE FIGURAS, TABLAS Y ANEXOS

FIGURAS

Figura 1. Número de personas con EM: prevalencia por cada 100.000 personas.

Figura 2. Distribución de los distintos tipos de placas según la duración de la enfermedad.

Figura 3. Placa sombreada.

Figura 4. Tipos de lesiones corticales.

Figura 5. Fallo en los mecanismos reguladores periféricos que bajan el umbral para el desarrollo de LT autorreactivos.

Figura 6. Subtipos clínicos de esclerosis múltiple.

Figura 7. Clasificación de subtipos clínicos de esclerosis múltiple.

Figura 8. Diagrama básico de la puntuación en la escala EDSS en base a la capacidad de deambulación.

Figura 9. Mecanismos fisiopatológicos de fatiga.

Figura 10. Posibles mecanismos que explican la relación entre trastornos de la respiración durante el sueño y trastornos del sueño en general, comorbilidades y fatiga en EM.

Figura 11. Distribución normal de la función cognitiva en pacientes con EM.

Figura 12. Mecanismos propuestos para explicar la fisiopatogenia de la disfunción cognitiva en EM.

Figura 13. Porcentaje de afectados según el dominio cognitivo correspondiente en una muestra de 291 pacientes con EM.

Figura 14. Peso de los diferentes SF en la escala EDSS teniendo o no en cuenta la valoración cognitiva.

Figura 15. Interacción entre fatiga, depresión y disfunción cognitiva en los pacientes con EM, su frecuencia de aparición y su repercusión a nivel de la CV y situación laboral del paciente.

Figura 16. Hipótesis sobre el colapso de las redes neuronales como causa del desarrollo de disfunción cognitiva en esclerosis múltiple.

Figura 17. Ejemplo de Sit and Reach Test.

Figura 18. Ejemplo de Back Squat Repetition Max Test.

Figura 19. Ejemplo de Repetition Maximum Bench Press Test.

Figura 20. Diagrama de flujo del progreso de los pacientes a través del estudio.

TABLAS

Tabla 1. Factores de riesgo ambientales para la esclerosis múltiple.

Tabla 2. Factores pronósticos en el curso de la EM.

Tabla 3. Indicaciones de la realización de secuencias T1 con gadolinio.

Tabla 4. Criterios diagnósticos propuestos por Schumacher, 1965.

Tabla 5. Criterios diagnósticos propuestos por Poser, 1983.

Tabla 6. Criterios diagnósticos radiológicos propuestos por Barkhof, 1997.

Tabla 7. Criterios diagnósticos propuestos y revisados de McDonald.

Tabla 8. Criterios actualmente aceptados para el diagnóstico de EM, McDonald 2017.

Tabla 9. Principales enfermedades con las que realizar el diagnóstico diferencial de EM.

Tabla 10. Escalas más usadas para medición de fatiga.

Tabla 11 El modelo multidimensional explorando los factores que contribuyen a la disfunción sexual en personas con EM.

Tabla 12. Fármacos para el manejo de los síntomas relacionados con la EM y que pueden afectar a la esfera sexual y tratamientos alternativos.

Tabla 13. Pacientes con indicación de estudio neuropsicológico ampliado.

Tabla 14. Resumen de las principales baterías cognitivas.

Tabla 15. Características de los principales test cognitivos.

Tabla 16. Cuestionarios genéricos de calidad de vida.

Tabla 17. Cuestionarios específicos de la calidad de vida en EM.

Tabla 18. Criterios de inclusión y exclusión del estudio.

Tabla 19. Descriptivo y comparativo de las variables sociodemográficas según grupo.

Tabla 20. Descriptivo y comparativo de las variables clínicas según grupo.

Tabla 21. Descriptivo y comparativo de las variables de estilo de vida según grupo.

Tabla 22. Descriptivos y comparativos de los valores basales de la escala MSQoL-54 según grupo.

Tabla 23. Descriptivos y comparativos de los valores basales de la escala BDI-II según grupo.

Tabla 24. Descriptivos y comparativos de los valores basales de la escala M-FIS según grupo.

Tabla 25. Descriptivos y comparativos de los pacientes con disfunción sexual de la escala MSISQ-19 según grupo.

Tabla 26. Descriptivos y comparativos de los valores basales de la escala SDMT según grupo.

Tabla 27. Evolución de las puntuaciones en la escala MSQoL-54.

Tabla 28. Evolución de las puntuaciones en las escalas BDI-II y M-FIS.

Tabla 29. Evolución de las puntuaciones en la escala SDMT.

Tabla 30. Evolución de las puntuaciones en la escala MSISQ-19.

Tabla 31. Evolución de las puntuaciones en la escala AF.

Tabla 32. Modelos de regresión logística para la mejoría en el componente físico del MSQoL-54.

Tabla 33. Modelos de regresión logística para la mejoría en el componente mental del MSQoL-54.

Tabla 34. Modelos de regresión logística para la mejoría en la dimensión global de la escala BDI-II.

Tabla 35. Modelos de regresión logística para la mejoría en la dimensión global de la escala M-FIS.

Tabla 36. Modelos de regresión logística para la mejoría en la dimensión global de la escala MSISQ-19.

Tabla 37. Modelos de regresión logística para la mejoría en la escala SDMT.

Tabla 38. Modelos de regresión logística para la mejoría en la dimensión Sit Reach.

Tabla 39. Modelos de regresión logística para la mejoría en la dimensión Back Squat.

Tabla 40. Modelos de regresión logística para la mejoría en la dimensión Bench Press.

ANEXOS

Anexo 1. Escala EDSS y sistemas funcionales.

Anexo 2. Tratamiento sintomático en esclerosis múltiple.

Anexo 3. Aprobación del Comité de Ética de la Investigación.

Anexo 4. Hoja de información al paciente y consentimiento informado.

Anexo 5. Cuestionario de variables sociodemográficas y de estilos de vida.

ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS

ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS

10/36 SPART: 10/36 Spatial Recall Test.

9HPT:9- Hole Peg Test.

Ac: anticuerpos.

ADT: antidepresivos tricíclicos.

AF: actividad física.

AG: Acetato de Glatiramero.

Ag: antígeno.

AV: agudeza visual.

BDI: Beck Depression Inventory.

BDI-II: Beck Depression Inventory segunda edición.

BHE: barrera hematoencefálica.

BOC: bandas oligoclonales.

BOC-LE: bandas oligoclonales lípido-específicas.

BRB- N: Brief Repeatable Battery – Neuropsychology.

BVMT – R: Brief Visuospatial Memory Test – Revised.

BZD: benzodiazepinas.

COWAT: Controlled Oral Word Association Test.

CPO: células precursoras de oligodendrocitos.

CV: calidad de vida.

CVLT: California Verbal Learning Test - II.

CVRS: calidad de vida relacionada con la salud.

d: día.

D-KEFS sorting test: Delis–Kaplan Executive Function System sorting test.

DC: disfunción cognitiva.

DE: desviación estándar.

DIS: diseminación en espacio.

DIT: diseminación en tiempo.

DS: disfunción sexual.

DSS: Disability Status Scale.

DT: desviación típica.

EAE: encefalomiелitis autoinmune experimental.

ECG: electrocardiograma.

EDSS: Expanded Disability Status Scale.

EF: ejercicio físico.

Ef 2º: efectos secundarios.

EM: esclerosis múltiple.

EMCD: esclerosis múltiple clínicamente definida.

EMEA: esclerosis múltiple de inicio en edad adulta.

EMEP: esclerosis múltiple de inicio en edad pediátrica.

EMPP: esclerosis múltiple primaria progresiva.

EMPR: esclerosis múltiple progresiva recurrente.

EMRR: esclerosis múltiple recurrente remitente.

EMSP: esclerosis múltiple secundaria progresiva.

EQ-5D: EuroQol five dimension three-level.

FDA: Food and Drug Administration.

FS: sistemas funcionales.

FSS: Fatigue Severity Scale.

Gd: gadolinio.

Gd+: captan gadolinio.

GI: grupo intervención.

GNI: grupo no intervención.

h: hora.

HGURS: Hospital General Universitario Reina Sofía.

HIIT: ejercicios de intervalos de alta intensidad.

HLA: antígeno leucocitario humano.

IC: intervalo de confianza.

IFN: interferón.

IgG: inmunoglobulina G.

IgM: inmunoglobulina M.

IL: interleuquina.

IMC: índice de masa corporal.

IFN beta 1a: interferón beta 1a.

IFN beta 1b: interferón beta 1b.

IFN pegilado: interferón pegilado.

JC: John Cunningham.

JOLO: Judgement of Line Orientation.

LB: linfocitos B.

LCR: líquido cefalorraquídeo.

LMP: leucoencefalopatía multifocal progresiva.

LT: linfocitos T.

M-FIS: Modified Fatigue Impact Scale.

mg: miligramos.

MMII: miembros inferiores.

MMSS: miembros superiores.

MOG: glicoproteína miélnica oligodendrocitaria.

MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite.

MSISQ-19: The Multiple Sclerosis Intimacy and Sexuality Questionnaire-19.

MSQoL-54: Multiple Sclerosis Quality of Life-54.

NFL: neurofilamentos.

NMO: neuromielitis óptica.

NMOSD: espectro de enfermedades de la neuromielitis óptica.

NO: neuritis óptica.

OCT: tomografía de coherencia óptica.

ODC: oligodendrocitos.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

OR: odds ratio.

PASAT: Paced Auditory Serial Addition Test.

PCR: reacción en cadena de la polimerasa.

PE: potenciales evocados.

RC: reserva cognitiva.

RCe: reserva cerebral.

RHB: rehabilitación.

RM: repetición máxima.

RMN: resonancia magnética nuclear.

SB: sustancia blanca.

SCA: síndrome clínico aislado.

SDMT: Symbol Digit Modalities Test.

SF-36: Short Form-36 Item Health Survey.

SG: sustancia gris.

SNC: sistema nervioso central.

SRA: síndrome radiológico aislado.

SRT: Selective Reminding Test.

T₂₅W: Timed 25-foot walk.

TAB: tasa anualizada de brotes.

TCC: terapia cognitivo conductual.

TME: tratamiento modificador del curso de la enfermedad.

TNF: factor de necrosis tumoral.

UVR: radiación ultravioleta.

VEB: virus de Epstein Barr.

VPI: velocidad de procesamiento de información.

RESUMEN / ABSTRACT

RESUMEN

Introducción: La esclerosis múltiple es una enfermedad inflamatoria y degenerativa del sistema nervioso central, de curso crónico, que afecta principalmente a adultos jóvenes. Como consecuencia, los pacientes presentan síntomas variados entre los que se encuentran la fatiga, depresión o disfunción cognitiva, que ocasionan una limitación funcional y una merma en su calidad de vida.

Actualmente, se dispone de fármacos modificadores del curso de la enfermedad con un efecto fundamentalmente antiinflamatorio capaces de reducir el número de brotes y la progresión de la discapacidad, pero con mínimo efecto sobre la neurodegeneración.

La realización de ejercicio físico de forma regular puede suponer una terapia complementaria con beneficios a distintos niveles tales como manejo de los síntomas, mejoría en calidad de vida, reducción de comorbilidades y aumento de la plasticidad neuronal, entre otros.

El objetivo principal de esta tesis es evaluar la eficacia de un programa de entrenamiento físico combinado y supervisado en pacientes con esclerosis múltiple recurrente remitente a nivel de calidad de vida relacionada con la salud, fatiga, depresión, rendimiento físico (fuerza y flexibilidad), disfunción cognitiva y sexual.

Material y métodos: Estudio cuasi experimental antes-después, de 12 semanas de duración, en el que 29 personas con diagnóstico de esclerosis múltiple recurrente remitente con EDSS \leq 3.5 participaron en un programa de ejercicio

físico combinado y supervisado basado en la realización de entrenamiento físico de intervalos de alta intensidad durante un total de 24 sesiones. Tras la firma del consentimiento informado, se les realizó una evaluación basal para rellenar los cuestionarios sociodemográficos, de estilos de vida, calidad de vida (MSQoL-54), fatiga (M-FIS), depresión (BDI-II), función sexual (MSISQ-19), nivel físico (evaluación de fuerza y flexibilidad) y un cribado cognitivo (SDMT), que se repitió tras 12 semanas de intervención.

Resultados: Tras finalizar la intervención de ejercicio físico, los pacientes mostraron mejorías estadísticamente significativas en las dimensiones función cognitiva, calidad de vida general, dolor, cambio en la salud y el componente mental de la escala MSQoL-54, en la dimensión física de la escala M-FIS, y en los test de fuerza y flexibilidad, sin observar diferencias significativas entre el pre y el post intervención en los test MSISQ-19, BDI-II y SDMT.

Conclusiones: Los resultados de esta tesis doctoral sugieren que la realización de un programa de ejercicio físico combinado mejora los niveles de fatiga física, la calidad de vida relacionada con la salud y los niveles de fuerza y flexibilidad de los pacientes con EMRR con leve – moderada discapacidad (EDSS o – 3.5). Es necesario continuar investigando sobre los posibles efectos beneficiosos que presentan terapias no farmacológicas como la realización de ejercicio físico de forma regular en estos pacientes.

Palabras clave: esclerosis múltiple, ejercicio físico, rendimiento físico, calidad de vida relacionada con la salud, fatiga, depresión, función sexual, cognición.

ABSTRACT

Introduction: Multiple sclerosis is a chronic inflammatory and degenerative disease of the central nervous system that mainly affects young adults. As a consequence of it, patients present a variety of symptoms including such fatigue, depression or cognitive dysfunction, leading to functional limitation and impaired quality of life.

Currently, disease-modifying drugs available have a mainly anti-inflammatory effect and can reduce the number of relapses and the progression of disability, but with minimal effect on neurodegeneration.

Regular physical exercise can be a complementary therapy with benefits at different levels such as symptom management, improved quality of life, reduction of comorbidities and increased neuronal plasticity, among others.

The main objective of this thesis is to evaluate the efficacy of a combined and supervised physical training programme in patients with relapsing remitting multiple sclerosis on health-related quality of life, fatigue, depression, physical performance (strength and flexibility), cognitive and sexual dysfunction.

Method: A 12-week quasi-experimental before and after research in which 29 people with a diagnosis of relapsing remitting multiple sclerosis with EDSS \leq 3.5 participated in a combined, supervised physical exercise programme based on the performance of high-intensity interval physical training for a total of 24 sessions. After signing informed consent, they underwent a baseline assessment to complete sociodemographic, lifestyle, quality of life (MSQoL-54), fatigue (M-FIS), depression (BDI-II), sexual function (MSISQ-19), physical fitness (strength and

flexibility assessment) and cognitive screening (SDMT) questionnaires, which was repeated after 12 weeks of intervention.

Results: By the end of the physical exercise intervention, patients showed significant improvements in the cognitive function, general quality of life, pain, change in health and mental component dimensions of the MSQoL-54 scale, in the physical dimension of the M-FIS scale, and in the strength and flexibility tests, with no significant differences observed between pre- and post-intervention in the MSISQ-19, BDI-II and SDMT tests.

Conclusions: The results of this doctoral thesis suggest that a combined physical exercise programme improves physical fatigue levels, health-related quality of life and strength and flexibility levels in RRMS patients with mild to moderate disability (EDSS 0 - 3.5). Further research is needed on the possible beneficial effects of non-pharmacological therapies such as regular physical exercise in these patients.

Keywords: Multiple sclerosis, physical exercise, physical performance, health-related quality of life, fatigue, depression, sexual function, cognition.

I. INTRODUCCIÓN

1.1. GENERALIDADES

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad autoinmune crónica que se caracteriza por inflamación y desmielinización del sistema nervioso central (SNC) asociada a un grado variable de daño axonal y neuronal. Habitualmente se presenta con brotes recurrentes de inflamación seguido de grado variable de reparación y remielinización posterior.

Como consecuencia, los pacientes clínicamente suelen presentar síntomas y signos neurológicos focales muy variados como debilidad, alteraciones sensitivas, pérdida de visión, ataxia y diplopía que mejoran, al menos en parte, en semanas o meses. La presencia de esta sintomatología ocasiona una limitación funcional y empeoramiento de su calidad de vida (CV)(1).

La EM constituye la principal enfermedad neurológica incapacitante no traumática en adultos jóvenes, que suelen estar en su momento de mayor desarrollo personal, profesional y social(2). Suele comenzar entre los 20 y 40 años de edad y afecta entre dos y tres veces más a mujeres que hombres, según la zona geográfica(3).

1.2. EPIDEMIOLOGÍA

En las últimas décadas, se ha producido un aumento sustancial de la prevalencia de la enfermedad en todo el mundo, que se puede justificar por un aumento en la supervivencia de estos pacientes, un aumento de la incidencia en algunos países, la mejoría en los métodos diagnósticos y de recogida de datos epidemiológicos(3).

La distribución geográfica global de la EM presenta un gradiente latitudinal, siendo mayor en zonas más lejanas al ecuador. Se estima que la prevalencia mundial de la EM es de 2.8 millones de personas(4). Las cifras de prevalencia son mayores en regiones consideradas de alto riesgo: Canadá, el norte de Estados Unidos, Escandinavia y las islas Británicas (291, 135, 227 y 164 por 100.000 habitantes respectivamente), siendo menores en África subsahariana y en sudeste asiático (2.1 y 2.2 por 100.000 habitantes respectivamente)(5).

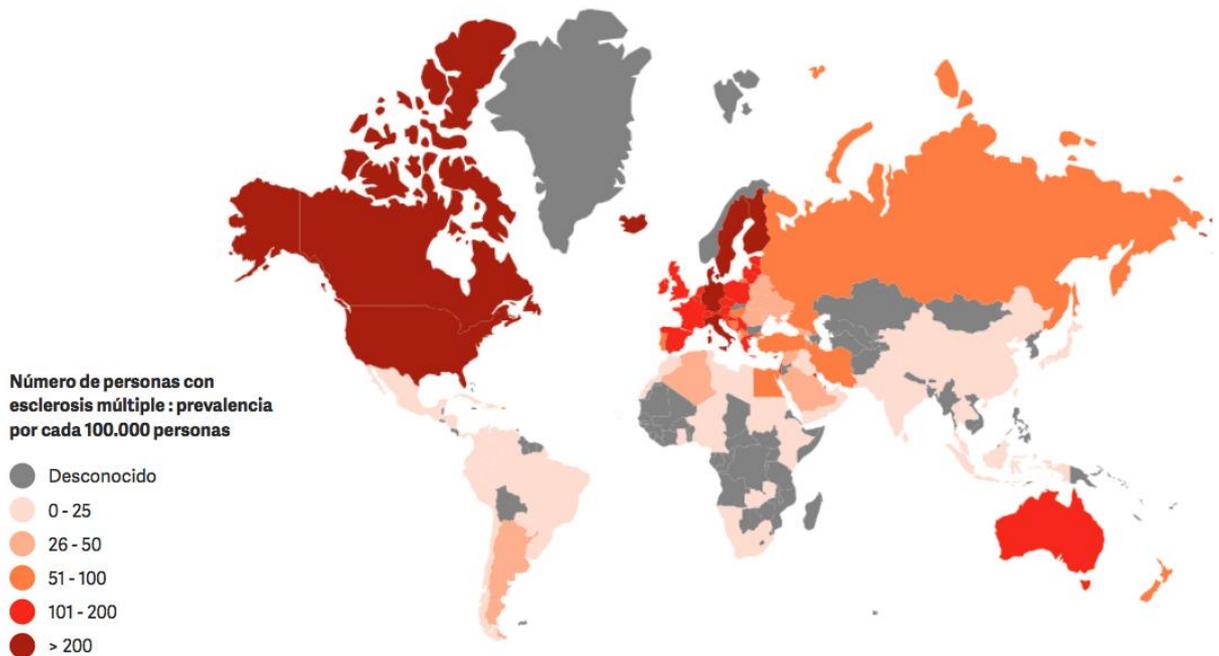
Según los datos de la tercera edición del atlas mundial de EM, en 2020 la tasa de incidencia acumulada en los 75 países participantes es de 2,1 por 100000 habitantes/año con una prevalencia global de 35,9 por 100.000 habitantes y una edad media al diagnóstico de 32 años(4).

A pesar de que la prevalencia e incidencia en Europa tiende a ser mayor en las latitudes más altas, manteniendo así el gradiente norte – sur, este patrón no es constante, con cifras elevadas en regiones más meridionales como Chipre y Grecia (175 y 70 por 100.000 habitantes respectivamente)(6).

Los estudios epidemiológicos realizados en los últimos años sobre EM sitúan a España en una zona de riesgo elevado, con cifras de incidencia de 4,2 por 100.000 habitantes - año y prevalencia entre 80-184 por cada 100.000 habitantes(5).

Estudios recientes en la Región de Murcia muestran una prevalencia entre 72 y 88 casos por 100.000 habitantes, con una incidencia de 5.8 casos por 100.000 habitantes – año, resultados parecidos a otros estudios realizados en otras comunidades autónomas en la última década(7, 8).

Figura 1. Número de personas con EM: prevalencia por cada 100.000 personas (4).



1.3. ETIOLOGÍA

Aunque la etiopatogenia de la EM no está del todo aclarada actualmente, la evidencia sugiere que existe una disregulación crónica de la homeostasis inmune como resultado de las complejas interacciones entre predisponentes genéticos, exposiciones a agentes infecciosos, y a factores que contribuyen a un estado proinflamatorio tales como el tabaco.

1.3.1. GENES

Desde hace décadas se conoce la presencia de una susceptibilidad genética para padecer EM, sin embargo, el riesgo entre gemelos monocigotos idénticos

genéticamente es solo del 20-30%, descendiendo aún más entre gemelos dicigotos a un 5% y 3.5% entre hermanos no gemelos(9).

A pesar de que el riesgo entre gemelos y familiares es mayor que en la población general (0.1%-0.2% en países nórdicos) evidenciando un componente hereditario, deben existir factores ambientales o genes con herencia no mendeliana con un papel importante en la patogenia de la EM y que justificarían la herencia poligénica de la enfermedad(10).

Los genes que codifican el antígeno leucocitario humano (HLA) localizados en el cromosoma 6p21 y que forman parte del complejo mayor de histocompatibilidad, son los que mayor influencia tienen en el riesgo de desarrollar EM. Los portadores del alelo HLA-DRB1*1501 de clase II (presente en el 25-30% de la población del norte de Europa y Estados Unidos) tienen hasta tres veces más riesgo de desarrollar la enfermedad, considerándose el locus de mayor susceptibilidad para padecer EM de todo el genoma, mientras que ser portador del alelo HLA-A*02 de clase I tiene un efecto protector independiente (odds ratio [OR] 0.72)(9).

En los últimos años se han descubierto más de 200 variantes de susceptibilidad genética relacionados con EM que se encuentran fuera de los genes que codifican HLA que, de forma independiente, contribuyen a su patogenia. Muchos de ellos localizados en regiones no codificantes del genoma, cuya función tendría que ver con regular los mecanismos de actividad genética relacionada con la inmunidad innata y adaptativa, entre otros(10).

La predisposición genética únicamente explica una parte del riesgo para desarrollar la enfermedad, siendo el estilo de vida y los factores medioambientales piezas clave del riesgo global.

Entre los factores ambientales que presentan mayor evidencia científica en su papel con el desarrollo de EM se encuentran la infección por virus de Epstein Barr (VEB), fumar tabaco, baja exposición a la luz solar, déficit vitamina D y obesidad.

1.3.2. TABAQUISMO

Diferentes metanálisis y estudios casos controles demuestran la relación entre fumar tabaco y el desarrollo de EM (OR 1.4, 95% intervalo de confianza [IC] 1.2-1.7 en mujeres y OR 1.8, 95% IC 1.3-2.5 en hombres), siendo una relación dosis dependiente(11, 12).

Asocia peor pronóstico de la enfermedad y aumenta el riesgo de desarrollar anticuerpos (Ac) neutralizantes contra determinados fármacos biológicos (natalizumab e IFN beta)(13, 14). De hecho, la exposición al humo ambiental del tabaco se considera un factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad, con una OR en torno a 1,3(11).

Sin embargo, un estudio muestra el consumo crónico de tabaco oral como un posible factor protector frente a la EM (OR 0.3, 95 % IC 0.1-0.8), lo que implicaría la hipótesis de que la propia irritación e inflamación pulmonar secundaria a la inhalación de sustancias tóxicas del tabaco es la que conlleva ese aumento de riesgo, con activación de células autorreactivas a ese nivel(12).

Entre los mecanismo genéticos relacionados con el humo del tabaco, se ha postulado que la presencia del alelo HLA-DRB1*1501 en ausencia del alelo HLA-A*O2 en pacientes fumadores, confiere un riesgo muy elevado de desarrollar EM (OR 15, 95% IC 8.1-22.6)(15).

Un estudio realizado por Hedström et al(16). sobre la influencia de los solventes orgánicos en el desarrollo de EM, confirma que la exposición a estos solventes aumenta el riesgo de EM (OR 1.5, 95% IC 1.2-1.8, p= 0.0004) y que los pacientes fumadores expuestos a solventes orgánicos portadores del alelo HLA-DRB1*1501, en ausencia del alelo HLA-A*O2, tenían hasta treinta veces más riesgo de EM que los pacientes no fumadores y sin estos genes de riesgo (OR 30.3, 95% IC 11.7-78.4).

1.3.3. INFECCIONES VIRALES PASADAS Y/O REACTIVACIÓN

Entre los diferentes agentes infecciosos propuestos, existe evidencia científica relevante que demuestra que el haber pasado una infección por el VEB, en forma de mononucleosis infecciosa o presencia de inmunoglobulina G (IgG) contra el antígeno nuclear del VEB tipo 1 (EBNA-1), aumenta el riesgo de desarrollar EM (OR = 2.17, 95% IC 1.97-2.39)(17). Se ha sugerido que este riesgo aumente en caso de que la infección ocurra durante la adolescencia o la edad adulta(18).

La alta prevalencia de la seropositividad frente al VEB en la población general (>90%), sugiere que la sola presencia de estos Ac no son suficientes para el desarrollo de la EM, siendo necesaria la coexistencia de otros factores genéticos y medioambientales(19).

Existen diferentes hipótesis sobre los mecanismos por los cuales el VEB aumenta la probabilidad de desarrollo de la enfermedad: posible mimetismo molecular, infección latente en las células B, o una reacción cruzada entre antígenos humanos y el propio virus(10).

1.3.4. EXPOSICIÓN SOLAR Y VITAMINA D

La incidencia y prevalencia de la EM es mayor a mayor latitud, esto conduce a la hipótesis de que una menor exposición solar y menor concentración de vitamina D aumentan el riesgo de EM(19). La síntesis de vitamina D en la piel a través de la radiación ultravioleta (UVR) constituye la principal fuente de esta vitamina en la mayoría de las personas, lo que hace difícil diferenciar lo que contribuye cada uno de estos factores a la susceptibilidad de padecer la enfermedad.

Existe una relación inversa entre la exposición a UVR y el riesgo de EM, cuando se miden estos niveles al diagnóstico, incluso tras ajustar con niveles de vitamina D(20).

Se desconoce el mecanismo exacto de protección que ejerce tanto la UVR como la vitamina D. La vitamina D es un potente inmunomodulador que ha demostrado en estudios experimentales frenar el desarrollo de encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE) en ratones(21, 22).

El estudio de casos y controles anidado de Munger et al. mostraba que niveles mayores de vitamina D, principalmente en menores de 20 años, se asocian a menor riesgo de desarrollo de EM en raza caucásica, no así en hispanos ni afroamericanos donde no se demostró dicha asociación(22). Posteriormente se ha

demostrado el efecto beneficioso de esta vitamina en la reducción del riesgo a través de un estudio en pacientes con baja exposición solar y dieta rica en pescados grasos que contenían vitamina D(23).

Por otra parte, un metanálisis reciente basado en ensayos clínicos aleatorizados sobre el impacto de los suplementos de vitamina D en la evolución de la enfermedad muestra ausencia de efecto sobre las recaídas o la discapacidad(24).

1.3.5. OBESIDAD EN INFANCIA Y ADOLESCENCIA

Varios estudios de cohortes y casos controles han relacionado la obesidad durante la adolescencia con aumento de riesgo de desarrollar EM en la edad adulta, siendo mayor en individuos con índice de masa corporal (IMC) mayor de 27(25, 26).

Entre los mecanismos implicados que se han propuesto se encuentra una concentración elevada de leptina en obesos, que actuaría como molécula proinflamatoria, y la asociación de la obesidad con bajos niveles de vitamina D(21). Así mismo, existe una relación entre infección por EBV pasada y la obesidad juvenil, aumentando hasta catorce veces el riesgo de aparición de la enfermedad cuando se combinan ambos factores, independientemente del alelo HLA presente (OR 14.7; 95% IC 5.9 – 36.6)(27). Por otra parte, un estudio reciente de Tettey et al. relaciona la obesidad con mayor riesgo de recaídas y progresión clínica(28).

1.3.6. MICROBIOTA INTESTINAL

En la actualidad, existe suficiente evidencia que sugiere el papel de la microbiota intestinal en la patogenia de la EM. Estudios realizados en ratones axénicos (libres de microbiota intestinal) muestran la resistencia de estos a la neuroinflamación, con desarrollo posterior de EAE de forma diferente según el tipo de cepa bacteriana empleada, lo que sugiere un papel de la flora intestinal en la activación de la respuesta inmune adaptativa a nivel del SNC(29, 30), apoyando la hipótesis de que el tipo y la distribución de esta microbiota podrían afectar al riesgo de desarrollo de EM y posterior evolución.

Aunque son necesarios más estudios para comprender el papel de la microbiota en la etiopatogenia de la EM, Chen et al. describe diferencias en la composición de la flora intestinal entre pacientes con la enfermedad respecto a controles sanos, lo que sería consistente con la hipótesis de que estos pacientes presentan una disbiosis intestinal(31). Así mismo, se ha relacionado el tener una dieta rica en grasas animales, carne roja, bebidas azucaradas y carbohidratos con mayor riesgo de desarrollo de la enfermedad y disbiosis intestinal(30).

Tabla 1. Factores de riesgo ambientales para la esclerosis múltiple. Adaptado de Olsson et al.(21).

IMPACTO DE LOS FACTORES DE RIESGO AMBIENTALES EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE			
FACTOR DE RIESGO	OR	INTERACCIÓN CON GENES HLA	NIVEL DE EVIDENCIA
Virus Epstein-Barr (seropositividad)	3.6	Sí	+++
Fumar	1.6	Sí	+++

Obesidad en la adolescencia (IMC>27 a los 20 años)	2	Sí	+++
Déficit de vitamina D	1.4	Probable	+++
Baja exposición solar	2	Probable	++
Mononucleosis infecciosa	2	Sí	++
Fumador pasivo	1.3	Desconocido	+
Tabaco oral	0.5	Desconocido	+

1.4. ANATOMÍA PATOLÓGICA

1.4.1. PLACAS

Las características histopatológicas principales de las lesiones de EM son la desmielinización, inflamación, astrogliosis y el daño axonal.

Estas lesiones o placas suelen ser áreas focales múltiples diseminadas por todo el SNC, con predilección por la sustancia blanca (SB) cerebral periventricular, troncoencéfalo, cerebelo, médula espinal y nervios ópticos, pero también pueden afectar al córtex cerebral, incluyendo las regiones subpiales.

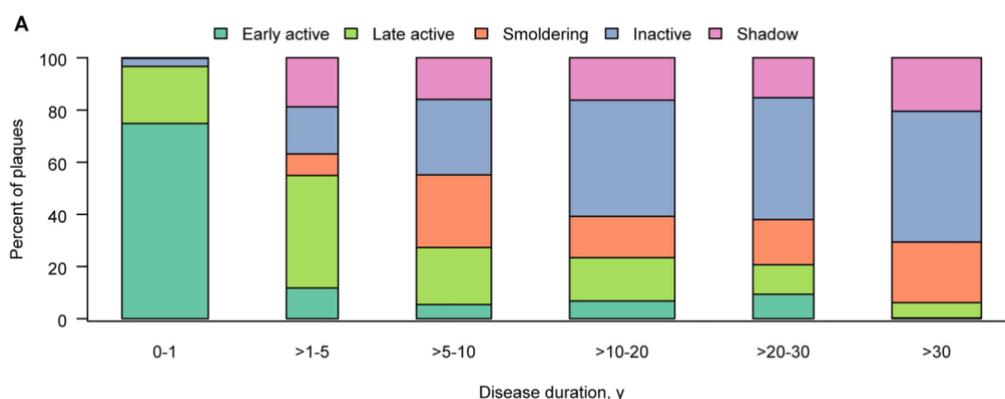
Las placas evolucionan según el estadio inicial o crónico de la enfermedad:

- Placas agudas: se caracterizan por desmielinización con relativa preservación axonal, abundante infiltrado inflamatorio y disrupción de la barrera hematoencefálica (BHE).

- Placas lentamente progresivas: infiltrado inflamatorio moderado con desmielinización activa en los bordes.
- Placas crónicas activas: presentan infiltrado inflamatorio y disrupción BHE.
- Placas crónicas inactivas: completa desmielinización, importante pérdida axonal y de oligodendrocitos (ODC) con relativa ausencia de inflamación.

En muchas de las placas activas se pueden encontrar *zonas de remielinización* bien delimitadas, sobre todo al inicio o en la fase aguda de la enfermedad, aunque también en esclerosis múltiple primaria progresiva y esclerosis múltiple secundaria progresiva. Esta remielinización es llevada a cabo por ODC o células precursoras de oligodendrocitos (CPO) y forman vainas de mielina que se caracterizan por ser más finas, de aspecto pálido en la tinción y con segmentos internodales más cortos denominadas placas sombreadas(32).

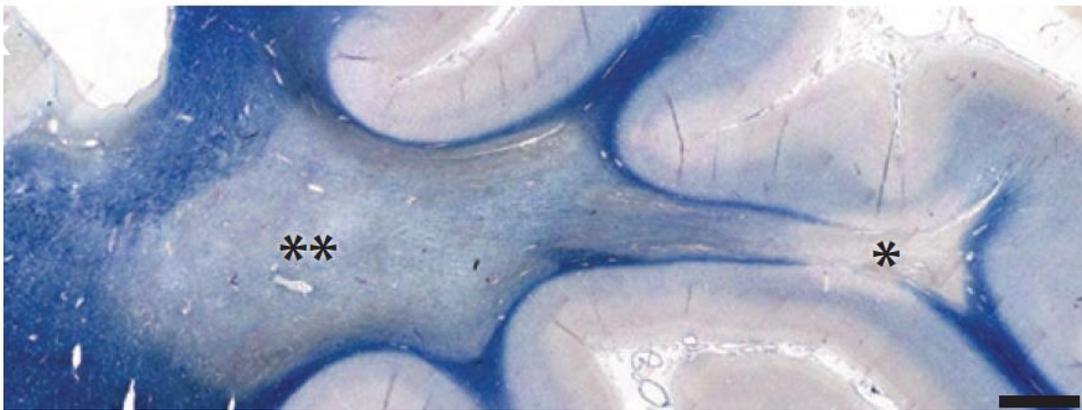
Figura 2. Distribución de los distintos tipos de placas según la duración de la enfermedad(33).



Early active: placas agudas. Late active: placas crónicas activas. Smoldering: placas lentamente progresivas. Inactive: placas crónicas inactivas. Shadow: placas sombreadas (remielinización).

Según un estudio de Barkhof et al., más del 40% de las lesiones crónicas de pacientes con EM mostraban signos de remielinización, y en aproximadamente el 20% la remielinización era tan extensa que la mayor parte de las lesiones era placas sombreadas(34).

Figura 3. Placa sombreada.



Nota: se objetiva una menor intensidad en la tinción de la placa sombreada(**) en comparación con la ausencia de tinción de la placa desmielinizada(*) (35).

Aún se desconocen las causas por las que la remielinización falla en algunos pacientes y por qué las zonas remielinizadas son más vulnerables a un segundo episodio de desmielinización. Estudios anatomopatológicos muestran la presencia de CPO en placas crónicas inactivas de EM, lo que sugiere que el fallo en la remielinización en las fases tardías no depende de la presencia de estas células.

Se han propuesto diferentes hipótesis para su explicación, entre las que se encuentra la posible ausencia de estímulos de remielinización adecuados por parte de los axones dañados o que la presencia de una cicatriz glial en la zona de la lesión impide el acceso de los ODC.

La localización de las lesiones es un factor importante, teniendo más posibilidades de remielinización cuando se localizan a nivel subcortical o en SB profunda.

Estudios anatomopatológicos han evidenciado una gran heterogenicidad en la patogenia de las placas agudas de diferentes pacientes con EM, esto sugiere que existen diferentes mecanismos de desmielinización así como dianas tisulares según el subtipo de EM y el momento de la enfermedad que justificaría la variabilidad clínica y radiológica de la enfermedad(32).

Lucchinetti et al. han descrito 4 tipos de patrones de desmielinización según sus características inmunocitoquímicas:

- Patrón tipo 1 (15% de los pacientes con EM): desmielinización mediada por linfocitos T (LT)/macrófagos.
- Patrón tipo 2 (58% de los pacientes con EM): desmielinización mediada por complemento/Ac además de un infiltrado de LT y macrófagos.
- Patrón tipo 3 (26% de los pacientes con EM): desmielinización mediada por una degeneración primaria de ODC (*oligodendropatía*) con apoptosis secundaria.
- Patrón tipo 4 (1% de los pacientes con EM): desmielinización secundaria a la pérdida gradual de ODC perilesionales(36).

Aunque esta heterogenicidad se mantiene entre pacientes, las lesiones agudas dentro de un mismo paciente son homogéneas entre sí, lo que implicaría la necesidad de desarrollar estrategias terapéuticas adaptadas según la

inmunopatogenia de la lesión. Keegan et al. realizaron un estudio que apoya esta hipótesis, donde demostraron que los pacientes con EM y un patrón tipo II en sus lesiones activas eran los únicos que, tras fallar el tratamiento con corticoides, respondían a tratamiento con plasmaféresis, al contrario de los pacientes con patrones I o III que no mejoraban(37).

1.4.2. DAÑO AXONAL

Tanto el daño como la pérdida axonal son características patogénicas de la enfermedad. El daño axonal agudo está presente principalmente en las placas activas, pero también se encuentra, aunque en menor proporción, en la SB aparentemente normal y en las lesiones crónicas inactivas, donde predomina la pérdida axonal.

Se estima que la densidad axonal está reducida en torno a un 20-80% a nivel de las placas crónicas y en la SB distal a la lesión(32).

Así como en la fase desmielinizante aguda el daño axonal es debido a la liberación de sustancias proinflamatorias, en la fase de daño axonal crónica, se han propuesto diferentes mecanismos: desmielinización sobre lesiones previamente remielinizadas, falta de trofismo local que estimule la regeneración por parte de los ODC o CPO, o una función mitocondrial alterada. Este daño y pérdida axonal que tiene lugar en las placas crónicas con escasa o sin actividad inflamatoria contribuye a la progresión gradual de la enfermedad, aun en ausencia de brotes clínicos ni progresión radiológica(32).

El daño axonal presente en la SB aparentemente normal no se correlaciona con el número o tamaño de las lesiones focales y tiene lugar en parte por degeneración walleriana secundaria y en parte por un daño difuso en fibras nerviosas no desmielinizadas por a la activación de la microglía que conduce a daño axonal y posterior atrofia cerebral(38).

1.4.3. DESMIELINIZACIÓN CORTICAL

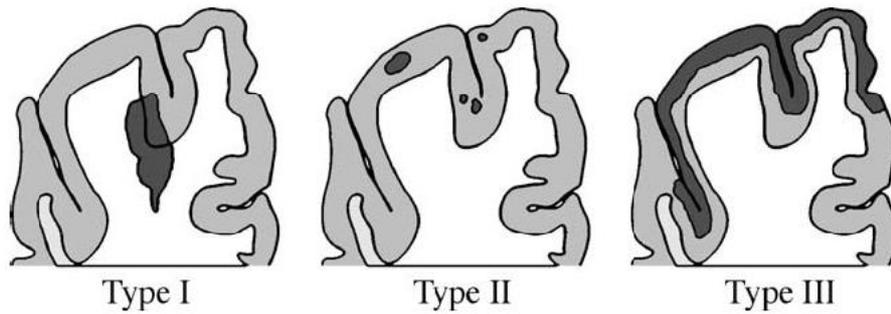
La desmielinización cortical constituye uno de los sustratos patológicos de la discapacidad cognitiva tanto en formas recurrentes remitentes como en progresivas.

Entre un 15 y 25% de la sustancia gris (SG) cortical está desmielinizada en pacientes con EM crónica siendo los lóbulos frontal y temporal los más afectados, con una predisposición especial por el gyrus cingulado(39).

Existen tres tipos principales de lesiones corticales según su localización(35):

- Lesiones cortico-subcorticales (leucocorticales): afectan a SB y SG. Estas lesiones suelen estar ya presentes en las fases iniciales de la enfermedad. A diferencia de los otros dos subtipos, presentan un infiltrado inflamatorio más extenso y gliosis. Constituyen el segundo subtipo más frecuente.
- Lesiones intracorticales: únicamente afectan a córtex, suelen ser pequeñas y de localización perivascular, sin afectar a la superficie pial ni SB.
- Lesiones subpiales: representan el subtipo más frecuente. Suelen extenderse desde la superficie pial hasta las capas corticales más profundas y afectar a varias circunvoluciones.

Figura 4. Tipos de lesiones corticales.



Type I leucocortical, Type II intracortical, Type III Subpial(40).

1.5. PATOGENIA

Existe suficiente evidencia para definir a la EM como una enfermedad autoinmune(41):

- La mayoría de los genes asociados a un aumento de riesgo de desarrollar EM se relacionan con el sistema inmune.
- Presencia de LT y B (LB), así como Ac y complemento a nivel de las placas.
- Los tratamientos empleados modulan la respuesta inmune.
- El modelo animal de EM, la EAE, es inducido a partir de la inmunización con diferentes proteínas de la mielina.

Para poder explicar el evento inicial que desencadena el proceso, se han propuesto dos teorías:

- Teoría de la activación periférica en la que los LT y LB autorreactivos y monocitos se activan en la periferia para posteriormente migrar al SNC. En esta teoría se basa el modelo de EAE(42).

- Teoría de la activación central, donde el desencadenante se encuentra dentro del SNC (un posible agente viral o detritus de un proceso neurodegenerativo primario del SNC), desencadenando la activación inmune periférica y posterior migración y paso de la BHE.

A pesar de estas teorías, el desencadenante inicial aún se desconoce. De hecho, no existe una causa o desencadenante único. Se cree que para que un individuo pueda desarrollar la enfermedad, debe presentar una susceptibilidad genética y encontrarse en un ambiente predispuesto con desencadenantes infecciosos y no infecciosos.

La interacción mantenida entre estos factores podría resultar en la *pérdida de la tolerancia inmunitaria*, consecuente activación de la respuesta inmune adaptativa, generando LT y LB autorreactivos contra autoantígenos del SNC.

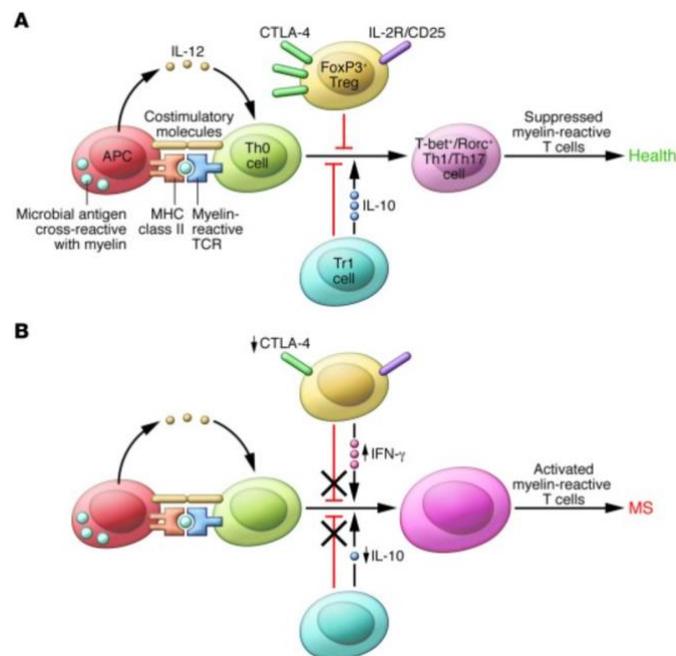
La activación de estos LT y LB autorreactivos se produce tras entrar previamente en contacto con antígenos compuestos por péptidos virales, semejantes en su composición a las proteínas que conforman la vaina de mielina: proteína básica de mielina, glicoproteína mielínica oligodendrocitaria (MOG), proteína proteolipídica de mielina, entre otras, y contra las cuales reaccionan por dos mecanismos: mimetismo molecular o pérdida de la anergia funcional.

Tras la activación periférica de los LT autorreactivos, expresan en su superficie moléculas de adhesión a la BHE, como la $\alpha_4\beta_1$ o VLA-4 que se une a la molécula de adhesión VCAM-1 que se expresa en el endotelio, y producen metaloproteinasas de matriz que alteran la semipermeabilidad de la BHE, con el

paso de estos linfocitos al SNC, liberación de citoquinas proinflamatorias y consecuente formación de placas desmielinizantes y daño axonal(43).

La inmunopatogenia de la EM está determinada por un fallo en los mecanismos reguladores de la respuesta inmunitaria periférica, con una mayor expresión de moléculas coestimuladoras en las células presentadoras de antígenos, menores niveles de receptores CTLA-4 (su estimulación inhibe la activación del LT), menor producción de interleuquina - 10 (IL) (citoquina antiinflamatoria) y una mayor producción de LT productores de interferón (IFN) gamma (citoquina proinflamatoria). Todo esto hace que el umbral para la activación de LT autorreactivos disminuya(44).

Figura 5. Fallo en los mecanismos reguladores periféricos que bajan el umbral para el desarrollo de LT autorreactivos(44).



Tras la estimulación antigénica que activa los LT CD4+, éstos se diferencian en subpoblaciones celulares: Th1, Th2, LT reguladoras, Th17. Las células Th1

producen citoquinas proinflamatorias como IFN gamma, que actúa como un potente activador de macrófagos, al contrario que las células Th2 que secretan citoquinas antiinflamatorias como IL- 4 o IL-10 y que, junto con los LT reguladores, están implicadas en la regulación de la respuesta autoinmune en la enfermedad(41). Entre los mecanismos de acción de varios fármacos (AG, IFN beta y Teriflunomida) se encuentran la modulación de la respuesta inmune hacia un incremento de células Th2 en detrimento de células Th1(45, 46).

Otra subpoblación de LT CD4+ activos son las células Th17 que producen citoquinas proinflamatorias IL- 17A e IL- 17F. Tanto Th1 como Th17 son las principales subpoblaciones LT CD4+ implicadas en la enfermedad(42), siendo capaces de inducir la EAE en el modelo animal de EM(41). Sin embargo existen estudios con resultados contradictorios sobre el predominio de una subpoblación celular sobre otra en el momento del diagnóstico, posteriores recaídas y en las formas progresivas(42).

Los LT CD8+ se encuentran en mayor proporción que los LT CD4+ en las lesiones desmielinizantes corticales tanto de SB como gris. Su presencia se relaciona con daño axonal teniendo un papel importante en la patogénesis de la enfermedad(38).

En comparación con los LT, La cantidad de LB y células plasmáticas en el SNC va variando con la progresión de la enfermedad. Estudios recientes muestran el principal papel que desarrollan los LB y la IL-6 en la patogénesis de la enfermedad, apoyándose en que el uso de Ac monoclonales antiCD20 (marcador

de superficie expresado por LB maduros), como el rituximab o el ocrelizumab, reduce de forma ostensible la actividad de la enfermedad(47).

Los LB juegan un complejo papel en el desarrollo y control de la inmunidad celular y se considera que en esta enfermedad la respuesta de estos linfocitos no es homogénea en todos los pacientes.

En la EM, los LB actúan a diferentes niveles dentro del SNC: meninges, parénquima y líquido cefalorraquídeo (LCR). Además, las células B intratecales producen Ac que son de valor diagnóstico y pronóstico en la enfermedad(38).

En las meninges de los pacientes con formas secundariamente progresivas, los LB forman *estructuras linfoides terciarias* compuestas por LB, células plasmáticas, LT y células dendríticas foliculares que aparecen en sitios con inflamación crónica. Estos agregados inflamatorios pueden contribuir a la desmielinización cortical y al daño tisular en fases más avanzadas(48). Al contrario que en las formas secundarias, la infiltración por LB de las meninges en las formas primarias se produce de forma difusa(38).

Así pues, en todas las fases de la enfermedad encontramos diferentes grados de inflamación, siendo más marcada en las fases agudas. Los macrófagos y los LT CD8+ dominan el infiltrado en las lesiones agudas, junto con menor cantidad de LT CD4+, LB y células plasmáticas. Con el avance de la enfermedad, el infiltrado inflamatorio está compuesto en su mayoría por LT y LB, se produce la activación de la microglía y astrocitos y el daño axonal, así como la pérdida de mielina es cada vez mayor. Todo esto tiene como resultado una atrofia cerebral progresiva(32).

La ausencia de terapias inmunomoduladoras que frenen completamente la progresión de la enfermedad a largo plazo sugiere que el daño neuroaxonal desencadenado por el propio sistema inmune desemboque en un proceso neurodegenerativo crónico(42).

1.6. CLÍNICA

La EM se caracteriza por presentar una gran variabilidad clínica y ser impredecible en su curso. Aun así, hay una serie de zonas del SNC cuya afectación es más probable que presente síntomas: nervio óptico, troncoencéfalo – cerebelo y médula.

Los pacientes con EM presentan durante el curso de la enfermedad *brotos o recidivas*, definidos como la aparición de síntomas o signos neurológicos compatibles con lesiones desmielinizantes en una o más partes del SNC, que se desarrollan de forma aguda o subaguda con una duración de, al menos, 24 horas en ausencia de fiebre o infección con una separación de 30 días mínimo con el anterior episodio clínico(49).

Tras esto comienza la *fase de recuperación o remisión* a los días de su inicio y puede durar entre 3 y 6 meses tras el brote.

Sin embargo, los pacientes pueden presentar *brotos “asintomáticos”* definidos como actividad subclínica en resonancia magnética nuclear (RMN) sin síntomas asociados. Ambos tipos de brotes tienen la misma base biológica pero el por qué algunos pacientes permanecen asintomáticos se desconoce(50, 51).

La reaparición de síntomas de brotes previos o que sean compatibles con lesiones subclínicas ya establecidas previamente se denomina *pseudobrote* y pueden ser desencadenados por el calor, fatiga o una infección intercurrente. Se suelen relacionar con una escasa reserva del SNC y el envejecimiento.

1.6.1. SUBTIPOS CLÍNICOS DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

En 1996, Lublin et al. definieron los 4 subtipos clínicos de la EM que sirvieron para unificar conceptos, mejorar la calidad a los ensayos clínicos y describir la historia natural de los diferentes tipos de EM(52):

1.6.1.1. EM recurrente remitente (EMRR)

Estos pacientes presentan brotes que afectan a distintas partes del SNC y se siguen de recuperación completa o parcial, con ausencia de progresión entre brotes. El 85% de los pacientes diagnosticados con EM presentan este subtipo al inicio.

1.6.1.2. EM secundaria progresiva (EMSP)

Se trata de pacientes que inicialmente presentan un subtipo EMRR pero que, de forma gradual, en el plazo medio de 20-25 años, desarrollan una discapacidad progresiva con menos brotes y con escasa recuperación posterior. Esto ocurre en aproximadamente el 80% de los pacientes(53-55).

1.6.1.3. EM primaria progresiva (EMPP)

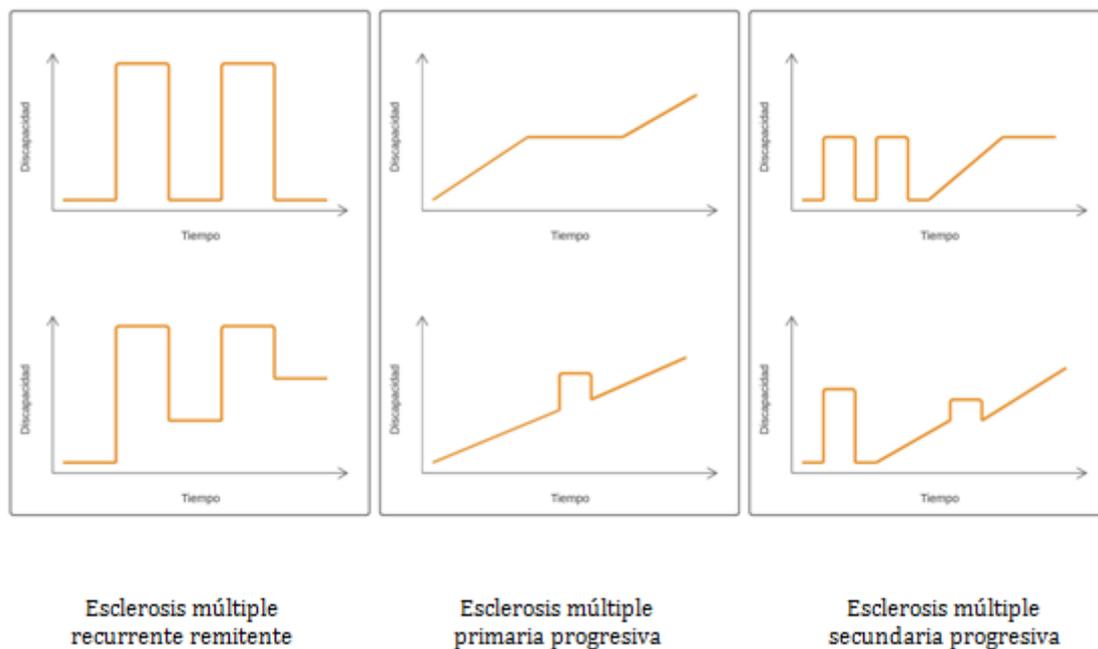
El 15% de los pacientes presentan un inicio insidioso y lentamente progresivo, sin claras recaídas ni fluctuaciones, con empeoramientos en relación con factores desencadenantes (fiebre, infección, calor). Estos pacientes suelen tener una

media de 10 años más que los que debutan con EMRR y acumulan discapacidad más rápidamente, con variabilidad en la tasa de progresión.

1.6.1.4. EM progresiva recurrente

En este subtipo se incluían a los pacientes que presentan progresión clínica desde el inicio con claros brotes durante el curso de la enfermedad con recuperación completa o parcial tras ellos.

Figura 6. Subtipos clínicos de esclerosis múltiple. Extraído de Lublin et al. 1996(53).

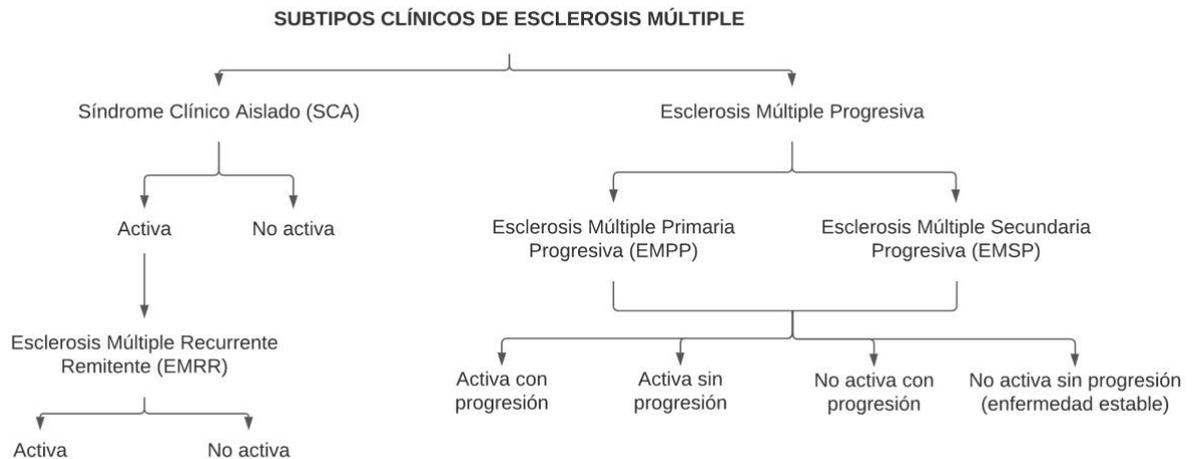


1.6.1.5. Últimos avances

Los avances en pruebas de imagen y en biomarcadores permitieron que en 2012 un comité de expertos se reuniera para redefinir los subtipos clínicos de la EM, manteniendo los fenotipos clásicos con aclaraciones y añadiendo nuevos conceptos(49):

- Síndrome clínico aislado (SCA): primer episodio compatible con enfermedad desmielinizante inflamatoria del SNC que no cumple aún criterios de diseminación en tiempo para el diagnóstico de EM, tras descartar otras enfermedades. Se considera un nuevo subtipo de la enfermedad.
- Síndrome radiológico aislado (SRA): hallazgos en RMN compatibles con desmielinización de naturaleza inflamatoria sin que el paciente muestre clínica compatible. No se considera un nuevo subtipo clínico, pero estos pacientes deben tener un seguimiento estrecho por el alto riesgo de conversión a EM.
- Se mantienen los fenotipos EMRR, EMSP, EMPP y se les añade los calificativos de actividad clínica o radiológica y progresión clínica, importantes para el pronóstico, elección de tratamiento y diseño de ensayos clínicos. El subtipo progresiva recurrente desaparece y pasa a llamarse EM activa con progresión.

Figura 7. Clasificación de subtipos clínicos de esclerosis múltiple. Extraído de Lublin et al 2013(49).



1.6.2. SINTOMAS Y SIGNOS DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Entre los síntomas iniciales de los pacientes que debutan con EMRR, aparecen por orden de frecuencia: síntomas sensitivos (30%), déficit motor (37%), disfunción visual (30%)(56), aunque estos porcentajes varían según los diferentes estudios observacionales(57).

1.6.2.1. Trastornos sensitivos

Son un síntoma frecuente al inicio de la enfermedad, que se hace constante en la mayoría de los pacientes con la evolución clínica. Es más frecuente la alteración de la sensibilidad propioceptiva por afectación de los cordones posteriores que la termoalgésica. El déficit sensitivo puede afectar a una o varias extremidades y al abdomen, siendo muy características las parestesias fugaces en las 4 extremidades.

La mielitis que se localizan en médula cervical puede producir el *signo de L'Hermite* que consiste en sensación de calambre por toda la columna que aparece con la flexión anterior del cuello, junto con parestesias en las extremidades.

Aproximadamente, un 50% de los pacientes con EM desarrolla dolor crónico. Generalmente consiste en una sensación disestésica en una extremidad(58), dolor tipo neuropático secundario a lesiones en el SNC como la neuralgia del trigémino o el dolor de distribución radicular por placas localizadas a nivel medular. Estos pacientes también pueden desarrollar dolor por patología musculoesquelética secundaria, por osteoporosis secundaria a corticoides o por espasticidad(57).

1.6.2.2. Trastornos motores

Aparecen en casi todos los pacientes a lo largo del curso clínico, con una intensidad variable, siendo la paraparesia o monoparesia de miembro inferior el patrón de afectación más frecuente. Hasta un 80% de los pacientes que debutan con EMPP lo hacen con una paraparesia espástica lentamente progresiva.

Puede haber signos de afectación de motoneurona superior en ausencia de debilidad, como reflejos exaltados o signo de Babinski, aunque en algunos casos se pueden encontrar reflejos musculares disminuidos o abolidos en relación con placas medulares o en la entrada de la raíz dorsal.

Como consecuencia del daño de primera motoneurona, aparece la espasticidad, caracterizada por un aumento de tono muscular junto con debilidad. Aparece hasta en un 40% de los pacientes y contribuye de forma importante a la

discapacidad de estos pacientes, aumentando su intensidad con la progresión de la enfermedad.

1.6.2.3. Neuritis óptica (NO)

Constituye una de las formas de debut más frecuentes de la EM. Se manifiesta con disminución progresiva de la agudeza visual (AV) monocular, que suele afectar a la porción central del campo visual, siendo característica la discromatopsia principalmente para el color rojo.

Es muy poco frecuente que afecte a ambos ojos de forma simultánea, y en tal caso hay que pensar en otras etiologías como neuromielitis óptica (NMO) o trastornos del espectro NMO. La mayoría asocia dolor retroocular que empeora con los movimientos y suele preceder a la pérdida visual.

En la fase aguda, es característico el defecto pupilar aferente relativo y hasta dos tercios de los pacientes presentan un fondo de ojo normal (afectación retrobulbar) que en la fase crónica puede evolucionar a palidez papilar de predominio temporal.

La mejoría comienza varias semanas tras su inicio y, aunque la mayoría recupere una AV cerca de la unidad, muchos refieren visión borrosa con los cambios de luz y los potenciales evocados visuales siguen siendo anormales hasta en un 70%(57).

Además, estos pacientes pueden experimentar empeoramientos transitorios de la visión en relación con calor, ejercicio, fiebre, denominándose estos episodios *fenómeno de Uhthoff*(59) que se produce por un bloqueo de la conducción nerviosa a su paso por axones desmielinizados desencadenado por el calor.

1.6.2.4. Trastornos oculomotores

Es frecuente encontrar nistagmo horizontal que aparece con la mirada conjugada. Entre los signos típicos de la enfermedad se encuentran el nistagmo pendular adquirido, por ceguera secundaria a NO o lesión en troncoencéfalo, y la oftalmoplejía internuclear, sobre todo si es bilateral, por lesión del fascículo longitudinal medial.

Es poco frecuente la afectación aislada de los nervios oculomotores, pero de presentarse, la más habitual es la que afecta al motor ocular externo.

1.6.2.5. Síntomas secundarios a afectación troncoencefálica y cerebelo

Además de los descritos en el párrafo previo, puede aparecer vértigo, inestabilidad postural y al caminar, dismetría, disartria, neuralgia del trigémino y alteraciones sensitivas faciales. Hasta un 30% de los pacientes presenta somnolencia excesiva, disfagia que aparece con más frecuencia en los que tienen mayor afectación troncoencefálica y se suele asociar a un mayor grado de discapacidad.

1.6.2.6. Síntomas paroxísticos

Son bastante frecuentes en los primeros años tras el diagnóstico, y se deben a una conducción efáptica de los potenciales de acción entre axones desmielinizados. Entre ellos se encuentran los espasmos tónicos paroxísticos, disartria, diplopía, parestesias o prurito paroxístico y el fenómeno de L'Hermite.

1.6.2.7. Síntomas neuropsiquiátricos

1.6.2.8. Síntomas cognitivos

1.6.2.9. Fatiga1.6.2.10. Disfunción sexual y vesical

Los síntomas referentes a los puntos 1.6.2.7. al 1.6.2.10. se desarrollarán de forma más extensa en otro apartado.

1.7. HISTORIA NATURAL

1.7.1. CURSO CLÍNICO

Se han descrito varias fases de evolución en el curso de la EM. La primera, una *fase subclínica*, se caracteriza por la detección de lesiones en RMN sin que haya evidencia clínica de la enfermedad. La segunda fase, *la fase definitoria*, es la recurrente-remitente, caracterizada por la presencia de síntomas y signos de disfunción neurológica (brotos), autolimitados en el tiempo y separados por periodos de remisión, generalmente superiores a 4 semanas. La recuperación de los brotes iniciales suele ser completa. La frecuencia es variable para cada paciente, pero suelen ocurrir entre 0.4-0.6/año. Hasta un 15% de los pacientes experimentan un único brote.

Aproximadamente un 80% de los pacientes evolucionan a una *fase secundariamente progresiva*, en un plazo medio de 25 años en la que la disfunción neurológica se hace progresiva, determinando una discapacidad que interferirá en el desarrollo de su vida cotidiana(53).

No se conocen los mecanismos fisiopatológicos causales y determinantes de esta evolución ni existen marcadores exactos al respecto. Sí se sabe que en los pacientes con EMRR el grado de discapacidad neurológica se debe

fundamentalmente a los procesos de inflamación y desmielinización del SNC, con la consecuente mejoría clínica con la resolución de dicha inflamación, la reorganización de canales de Na⁺ en los axones desmielinizados y la remielinización(60).

Sin embargo, también durante este periodo recurrente remitente se produce una pérdida axonal, que es continua, aunque permanece clínicamente oculta. Esta pérdida axonal se acumularía hasta alcanzar un punto crítico en el cual los mecanismos neurales de reserva funcional se agotarían, dando paso a la fase progresiva. Algunos autores relacionan este umbral con la puntuación 4.5 en la escala EDSS(61).

Cabe destacar que la mayor parte de la actividad detectada en RMN permanece silente, así como la pérdida axonal que se detecta en medidas de atrofia cerebral(62).

1.7.2. ESCALAS CLÍNICAS

1.7.2.1. Disability Status Scale (DSS)

La primera escala para definir el estado de discapacidad física en la EM, la *Disability Status Scale (DSS)*(62, 63) fue desarrollada por Kurtzke en 1955, como base para el primer ensayo controlado y a doble ciego que se desarrolló, concretamente, para evaluar el papel de la isoniacida como posible tratamiento de la esclerosis múltiple, en 1957, cuyos resultados fueron negativos(64).

En 1961, se amplió la escala con la incorporación de escalas complementarias para 8 grupos funcionales, éstos, que posteriormente se llamaron sistemas funcionales,

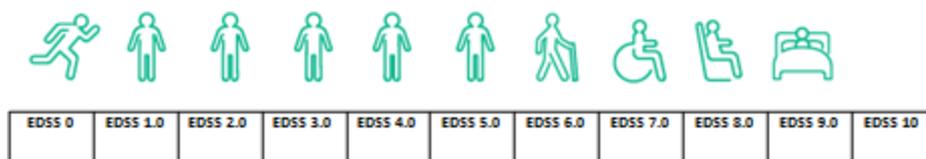
eran: piramidal, cerebelo, tronco encéfalo, cerebral o mental, sensitivo, visual, esfinteriano, y el grupo otros. Todos ellos, salvo el grupo otros, se evaluaban desde 0 (normal) a 5 o 6 (afectación máxima), incluyendo sólo los hallazgos objetivos de la exploración y no los síntomas de los pacientes(65).

La DSS fue criticada por presentar escasa sensibilidad al cambio, especialmente en grados intermedios. Por ello, en 1983, se definió una versión ampliada de la DSS, *Expanded Disability Status Scale (EDSS)*(66), con la intención de corregir las limitaciones de la anterior.

1.7.2.2. Expanded Disability Status Scale (EDSS)

El objetivo principal de la EDSS es cuantificar la discapacidad en esclerosis múltiple y registrar los cambios en ésta a lo largo del tiempo. En esta nueva escala, cada uno de los grados de la DSS del 1 al 9 se dividió en dos. La EDSS es una escala no lineal de 20 grados, va desde el 0 (estado normal de salud) hasta el 10 (muerte por EM, que raramente ocurre), que va aumentando en intervalos de 0.5 puntos a partir de 1(66) (Anexo 1).

Figura 8. Diagrama básico de la puntuación en la escala EDSS en base a la capacidad de deambulación.



Fundamentalmente se basa en la capacidad de la persona para deambular, especialmente a partir del grado 4, pero también evalúa la afectación de los ocho

SF, que prácticamente no se modificaron desde 1965, salvo el sensitivo y el esfinteriano (Anexo 1).

Las puntuaciones del 0 al 3.5 se definen en función de la puntuación en los diferentes SF. Una EDSS de 0 implica una exploración neurológica normal, sin tener en cuenta los síntomas, donde todos los SF son igual a 0 (salvo el cognitivo que puede ser 1). A partir de la puntuación 4, como ya se ha señalado, los grados se definen en función de la capacidad para deambular.

Es aún en la actualidad, la escala más utilizada a nivel mundial, lo que ha permitido una comparación de la historia natural de la enfermedad en distintas áreas geográficas, utilizando un método de medida común(67).

Su amplio uso ha permitido recopilar información sobre el propio sistema de medida, como son su validez, su fiabilidad y su sensibilidad al cambio(68, 69).

Sin embargo, como todas las escalas, no está exenta de limitaciones:

- a. Baja sensibilidad al cambio, su principal limitación, pues según la afectación de cada SF, algunos brotes importantes pueden no afectar a la puntuación final de la EDSS; además, en pacientes con puntuaciones altas en la EDSS no se evalúa la afectación de los SF que no afectan a la marcha. De esta manera, podemos concluir que la escala es muy sensible a los cambios en la marcha, pero es muy poco sensible a aquellos que afectan a miembros superiores (MMSS) y cognición(70, 71).
- b. Las puntuaciones no siguen una distribución normal, sino que esta es bimodal, con valores máximos alrededor de 3 y 6. También se ha visto que el tiempo de permanencia en cada nivel no es constante, sino que es más

largo en los extremos superior e inferior que en puntuaciones medias de 4.0-5.5. No se comporta como una variable cuantitativa continua, sino como ordinal, con intervalos desiguales(68, 72). Al ser una escala no lineal, para solventar este problema, se ha propuesto como definición de cambio clínicamente relevante, un aumento de 1 en las puntuaciones de 0 a 5.0 y un aumento de 0.5 puntos en las iguales o mayores a 5.5(73).

- c. El propio nombre de la escala "disability" también ha sido criticado ya que no parece adecuado para una escala que pretende medir la afectación neurológica.

En este sentido, algunos autores determinan que la EDSS corresponde a una combinación entre afectación neurológica en puntuaciones bajas y discapacidad en las puntuaciones más altas, que están muy influenciadas por la capacidad de deambular.

1.7.2.3. Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC)

Se trata de una escala cuantitativa continua que contiene medidas de tres dimensiones clínicas de la EM seleccionadas por un grupo de expertos, por su relevancia:

- a. Timed 25-foot Walk (T25W): estudia la función de los miembros inferiores (MMII) y la marcha. Siempre es el primer ítem de la MSFC que se evalúa. Para su administración es preciso usar un cronómetro y tener marcada una distancia de 7.62m (25 pies), pues la prueba consiste en calcular el tiempo necesario para hacer el recorrido de ida y vuelta de esa distancia.

- b. 9-Hole Peg Test (9-HPG) o prueba de los 9 agujeros: permite medir la funcionalidad de las extremidades superiores y las manos. Para su administración es necesario un tablero con nueve agujeros y nueve "palitos", que deben ir introduciéndose uno a uno en cada agujero y luego, retirándose uno a uno. La prueba se realiza dos veces con la mano dominante y otras dos con la no dominante. El resultado de la prueba es el promedio del tiempo, medido en segundos, para introducir y retirar los 9 palitos.

- c. Paced Auditory Serial Addition Test With 3-Second Interstimulus: permite la evaluación de la función cognitiva, en los siguientes dominios: atención, velocidad de procesamiento de la información (VPI) auditiva, capacidad de cálculo. Se administra mediante una grabación en la que se nombran cifras con un intervalo de tres segundos, teniendo el paciente que sumar cada nuevo número al inmediatamente previo. El resultado es el número de respuestas correctas, de las 60 que se administran.

Las principales ventajas del MSFC son tres: (1) que es una medida multidimensional, que evalúa dos funciones que no se tienen en cuenta en la EDSS (extremidades superiores y cognición) y (2) su objetividad, que evita impresiones subjetivas y hace que la variabilidad interobservador sea muy baja; (3) el resultado de la MSFC, medido mediante el Z-Score, es una variable cuantitativa continua de distribución normal, lo que facilita enormemente el análisis estadístico mediante test paramétricos(74).

En cuanto a sus limitaciones, cabe destacar dos: la poca familiaridad de los investigadores con esta escala, que dificulta su administración y el efecto del aprendizaje, que provoca mejoras en las puntuaciones en seguimientos posteriores, sin que esto realmente traduzca una mejoría clínica. Para minimizar este último se ha propuesto la realización de un entrenamiento previo en los pacientes(75).

1.7.3. EVOLUCIÓN DE LA DISCAPACIDAD Y FACTORES PRONÓSTICOS DE CONVERSIÓN

La esclerosis múltiple comienza como un SCA en aproximadamente el 85% de los casos(76). Entre el 60-70% de los mismos desarrolla una esclerosis múltiple clínicamente definida (EMCD) en un plazo de unos 20 años. Es de suma importancia predecir el riesgo de conversión de un SCA a EM en etapas tempranas, pues de este diagnóstico depende la instauración de tratamientos modificadores del curso de la enfermedad (TME) y de la consiguiente reducción de la discapacidad(77).

El pronóstico de los pacientes con EM depende de algunos factores (Tabla 2). Estos factores pronósticos (favorables y desfavorables) determinan el tiempo hasta una EDSS de 4.0, pues a partir de este punto la progresión es prácticamente constante.

Tabla 2. Factores pronósticos en el curso de la EM(78).

FACTORES PRONÓSTICOS EN EL CURSO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE. Tomado de Correa-Díaz et al.(78)	
FAVORABLES	DESFAVORABLES
Comienzo a edad temprana (< 40 años)	Inicio > 40 años
Sexo femenino	Sexo masculino
Síntomas iniciales visuales y sensitivos	Etnia afroamericana
Recuperación completa del brote	Tabaquismo
Intervalo prolongado entre 1º y 2º brote	Inicio multifocal
Escaso nº brotes en el primer año	Síntomas iniciales motores y cerebelosos
Sin discapacidad tras 5 años	Primera remisión < 2 años
RMN normal/carga lesional baja	≥ 3 brotes en 5 años
Niveles normales de vitamina D	Tº hasta una EDSS 4 menor de 5 años
Niveles bajos de neurofilamentos (NFL) en LCR	≥ 10 lesiones en la primera RMN
	Lesiones en fosa posterior y médula espinal en RMN

Las técnicas de imagen por RMN son los indicadores más utilizados de actividad de la EM, pues se ha visto que es diez veces más sensible que la clínica(79). El número de lesiones activas es predictivo de la actividad clínica y radiológica a corto plazo(80) y la carga lesional total en T2 es predictiva del curso clínico del CIS(81, 82).

El papel de la RMN para predecir el curso de la EM está bien establecido(83, 84): se ha visto que tanto un elevado número de lesiones desmielinizantes cerebrales al inicio de la enfermedad como la presencia de lesiones infratentoriales (especialmente si están localizadas en troncoencéfalo y médula espinal) contribuye a predecir la discapacidad neurológica a corto y largo plazo(85-88) .

Llama la atención que en pacientes con SCA sin sintomatología espinal de inicio, la presencia de lesiones espinales asocia un elevado riesgo de conversión a EMCD (OR: 14.4; IC 95%: 2.6-80.0), lo que hace mandatoria la realización de una RMN medular al diagnóstico, incluso en ausencia de mielitis, y establece que las lesiones asintomáticas medulares tienen mayor valor pronóstico(89).

Además, la presencia de más de 20 lesiones desmielinizantes cerebrales en T2 o más de dos lesiones que captan gadolinio (Gd+) al inicio de la enfermedad contribuye a identificar a los pacientes en riesgo de desarrollar un curso agresivo de la enfermedad o de progresión temprana a formas secundariamente progresivas(90).

En pacientes con NO, se vio que el riesgo de conversión a EMCD era de 5.9% en pacientes con RMN normal frente a un riesgo del 55% cuando existían lesiones cerebrales(91).

En pacientes con SRA, la presencia de lesiones medulares también contribuye a predecir el riesgo de desarrollar una EM(92).

Con respecto a datos analíticos, se ha comprobado la asociación de la presencia de bandas de Inmunoglobulina M (IgM) en LCR con un peor pronóstico(93-95).

Las bandas oligoclonales (BOC) representan una clase limitada de Ac que no aparecen en LCR en condiciones normales (pues toda la IgG proviene de la difusión pasiva desde el plasma) pero que se determinan en el contexto de un proceso inflamatorio del SNC y evidencian la síntesis intratecal de Ig. Las BOC están presentes en el 87.7% de pacientes con EM y en el 68% de pacientes con

SCA. En estos últimos, su positividad predice el riesgo de conversión a EM con una sensibilidad del 91% y una especificidad del 94%.

Además, las BOC IgM y BOC IgM dirigidas contra los lípidos de la mielina o lípido-específicas (BOC-LE) nos permiten identificar a un grupo de pacientes cuyo mecanismo inmunopatogénico está mediado por Ac IgM con altas probabilidades de conversión a EMCD en un corto período de tiempo: aproximadamente, el 43% de los SCA con un patrón de BOC IgM y edad < 30 años se convierten en EMCD en un plazo menor a un año y este porcentaje se eleva al 100% cuando las BOC IgM son lípido-específicas(96).

También se ha observado que los niveles séricos bajos de vitamina D son un contribuyente ambiental para el desarrollo de EM, duplicando la probabilidad de conversión a EMCD en pacientes con SCA(96). Sin embargo, el uso de suplementos no ha tenido ningún efecto en las recaídas.

Se ha estudiado la existencia de biomarcadores de daño tisular que permitan monitorizar la actividad de la enfermedad. Los NFL son liberados al LCR después de una lesión axonal. La elevación de la concentración de NFL predice mayor gravedad de la EM y representan un marcador pronóstico del curso clínico de la enfermedad. Además, se ha objetivado que disminuyen en LCR cuando el tratamiento es eficaz(97, 98).

Son pocos los estudios con tomografía de coherencia óptica (OCT) realizados en pacientes con SCA, de hecho, sólo dos estudios han evaluado la capacidad de las medidas de OCT de predecir la conversión a EM, y han demostrado que un menor grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina en el momento del SCA,

condicionaría un mayor riesgo para desarrollar EM según los criterios de McDonald(99, 100).

1.8. DIAGNÓSTICO

Aunque el diagnóstico es eminentemente clínico, existen una serie de exploraciones complementarias que ayudan y apoyan el diagnóstico, como veremos más adelante en el apartado de criterios diagnósticos. Los más importantes a tener en cuenta son dos: la RMN y el análisis del LCR(101); aunque tanto los potenciales evocados (PE) como la OCT también tienen un papel de apoyo.

1.8.1. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

1.8.1.1. Resonancia magnética

La RMN es la técnica paraclínica más sensible en la identificación de las lesiones desmielinizantes que caracterizan la EM(102). Por ello, resulta esencial tanto para establecer un diagnóstico preciso y precoz de esta enfermedad como para establecer su pronóstico(103, 104). Además, con la aprobación de los TME, la RMN ha adquirido una gran relevancia para la monitorización y predicción de su eficacia, así como para la detección de infecciones oportunistas y/o reacciones paradójicas asociadas a estos fármacos(105). La evaluación con RMN se recomienda antes de iniciar o modificar el tratamiento y aproximadamente 6 meses después del cambio de terapia(106). Posteriormente se recomienda realizar estudios anuales, al menos durante los primeros 2 a 3 años.

La semiología general de la RMN en EM se expone a continuación:

1.8.1.1.1. Imágenes potenciadas en T2

Todas las placas de la EM se visualizan, con independencia de la fase evolutiva o el sustrato patológico, como lesiones hiperintensas en secuencias T2 y densidad protónica, lo cual resulta del todo inespecífico(107). Lo característico de las lesiones de EM es que suelen ser lesiones múltiples, de pequeño tamaño (generalmente menor de 25mm) y nodulares.

Sin embargo, la mayoría de los pacientes presentan al menos una lesión de morfología ovoidea, con un eje mayor perpendicular al eje anteroposterior de los hemisferios cerebrales ("dedos de Dawson")(108), lo que se explica por la predisposición de las lesiones a distribuirse alrededor de las vénulas, que en la SB que rodea los ventrículos laterales tienen un trayecto perpendicular a la pared ependimaria. Presentan una predisposición anatómica en:

- *SB periventricular*, sobre todo en regiones posteriores. Son muy específicas las lesiones que se sitúan en la SB que rodea al cuerpo y asta temporal del ventrículo lateral. El compromiso de la unión calloso-septal es típico(109, 110).
- *SB yuxtacortical*, detectadas hasta en dos tercios de los pacientes. Se deben a la afectación de las fibras en U, especialmente del lóbulo frontal. Su presencia añade especificidad al diagnóstico de EM(111).
- *Parénquima infratentorial*: se localizan fundamentalmente en la superficie cisternal de la protuberancia, en el pedúnculo cerebral medio y en el suelo del cuarto ventrículo(112).

1.8.1.1.2. *Imágenes potenciadas en T1*

Sólo un 10-20% de las lesiones visualizadas en secuencias T2/densidad protónica se visualizan en secuencias T1. Tanto las lesiones agudas como las crónicas son hipointensas, la diferencia radiológica entre ellas estriba en la captación de Gd en las primeras y la ausencia de captación en las segundas. Las lesiones crónicas (hipointensas, Gd -) reflejan destrucción tisular irreversible y por tanto serán señales persistentes, son los llamados agujeros negros(113).

La principal limitación para el uso de estos agujeros negros como marcador de lesión irreversible es que no se conoce su sustrato patológico, por lo que su definición es arbitraria. Además, son muy poco frecuentes a nivel infratentorial y están ausentes en nervio óptico y médula espinal, áreas especialmente relevantes en la progresión clínica de la EM(89).

1.8.1.1.3. *Imágenes potenciadas en T1 tras la administración de Gd*

La ventaja principal de estas imágenes es que permiten identificar de forma selectiva lesiones con actividad inflamatoria(79).

El realce puede adquirir diferentes formas, pero el más sugestivo de EM es el realce en forma de anillo incompleto. Este dato es fundamental para el diagnóstico diferencial con entidades infecciosas, tumorales o pseudotumorales.

Es importante tener en cuenta dos datos:

- La temporalidad del realce, pues la disfunción de la BHE es un proceso reversible, con una duración media de 30-40 días. Sin embargo, hasta en un 3% de las mismas persiste más de dos meses, entre 8-12 semanas.

- Los cambios tras la administración de corticoides para el tratamiento del brote, que suprimen rápidamente el realce en las lesiones desmielinizantes agudas.

Actualmente, la normativa de la Comisión Europea ha limitado la indicación del uso de secuencias ponderadas en T₁ con Gd (Tabla 3), en base a estudios que han demostrado que la administración de dosis repetidas de Gd de estructura lineal produce depósitos del mismo en núcleos dentados cerebelosos, ganglios basales, tálamo y sustancia negra⁽¹¹⁴⁾, sin haber definido todavía si éstos condicionan un empeoramiento de la discapacidad neurológica o de las funciones cognitivas.

Tabla 3. Indicaciones de la realización de secuencias T₁ con gadolinio.

INDICACIONES DE SECUENCIAS T ₁ CON GADOLINIO ⁽¹¹⁵⁾	
DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO	<ul style="list-style-type: none"> • Demostración de diseminación en tiempo⁽¹⁰⁴⁾. • Apoyo en el diagnóstico diferencial (patrón de realce). • Predicción de progresión de la discapacidad. • Fenotipado de pacientes con formas progresivas (activos/inactivos) cuando no se dispone de RMN reciente (<1 año).
SEGUIMIENTO	<ul style="list-style-type: none"> • Primer seguimiento anual después del inicio del tratamiento (siempre que no se haya realizado una a los 3-6 meses de dicho inicio): útil para la predicción de respuestas, especialmente en tratados con fármacos de moderada eficacia. • Ante sospecha de actividad de la enfermedad en pacientes sin una RMN reciente (3-6 meses), con carga lesional elevada y/o patrón lesional confluyente • Detección de actividad reciente si se precisa para iniciar un TME.

1.8.1.1.4. Nuevos conceptos de semiología radiológica de la EM

- Lesiones desmielinizantes corticales. Son una característica distintiva de la EM y su presencia ayuda a predecir el riesgo de conversión de un SCA a una EMCD. No se identifican prácticamente en otros procesos, como la migraña o en el espectro de enfermedades de la neuromielitis óptica (NMOSD), lo que ayuda al diagnóstico diferencial(116, 117). Sin embargo son extremadamente difíciles de detectar, sobre todo en fases iniciales de la enfermedad, visualizándose tan sólo menos del 10% de estas lesiones en secuencias convencionales de RM, incluso de 3T(118).
- Lesiones de expansión lenta, recientemente descritas, son placas que aumentan su tamaño y en ocasiones su hiposeñal en T1 de forma lenta y progresiva, en ausencia de realce con Gd(119). Podrían ser el reflejo de las placas crónicas activas (*smoldering*) y explicar así la progresión de síntomas neurológicos persistentes. Pueden persistir varios años antes de convertirse en inactivas y se detectan con más frecuencia en pacientes con EM de larga evolución y en formas progresivas de la enfermedad(33). No se han observado en NMOSD(120) ni en enfermedades cerebrovasculares(121).
- Imágenes de susceptibilidad magnética (SWI): se obtienen a partir de secuencias de eco gradiente. Permiten identificar la distribución perivenular de las lesiones desmielinizantes (signo de la vena central)(122), que es un hallazgo prácticamente constante en las lesiones

desmielinizantes de pacientes con EM, mientras que son mucho menos frecuentes en NMOSD y en enfermedad cerebrovascular(123).

Además, se ha sugerido la existencia de un incremento de hierro en las lesiones focales desmielinizantes que se visualiza en secuencias de SWI como un anillo hipointenso. Aunque ambos son hallazgos altamente específicos de EM y tienen alto valor diagnóstico, su principal limitación es la baja sensibilidad con equipos de 1.5T de RMN convencional(115).

- Realce leptomeningeo: Este realce leptomeningeo, focal o difuso, se ha descrito recientemente como un posible marcador de inflamación meníngea que podría corresponderse con la presencia de desmielinización subpial (muy difícil de detectar incluso en campos de 3T) y que parece asociarse con atrofia de la SG cortical y con la progresión de la discapacidad neurológica(124).

1.8.1.1.5. *RMN medular*

Se recomienda un estudio medular completo en todos los pacientes(125). Las lesiones típicas de EM son ovoideas, con eje mayor cráneo-caudal, de distribución periférica y preferentemente en cordones posteriores. Ocupan menos del 50% del área transversal y una longitud de menos de dos segmentos vertebrales. Su localización más habitual suele ser la cervical y dorsal alta, generalmente a nivel de C2-C3(125).

1.8.1.2. Líquido cefalorraquídeo

El análisis del LCR tiene un valor diagnóstico en la EM y es imprescindible para descartar otros procesos alternativos.

Un hallazgo característico y que define la positividad del LCR es la elevación relativa de las BOC, especialmente de la IgG, lo que implica una síntesis intratecal(104).

Estas BOC mejoran la exactitud de los criterios diagnósticos(104) ya que tienen una alta sensibilidad y su ausencia, un elevado valor predictivo negativo(126). Su detección en pacientes con SCA se ha relacionado con una conversión a EMCD, independientemente de los hallazgos en RMN(126), por lo que se considera un factor de riesgo independiente de EM.

Por último, cabe destacar el valor pronóstico de las BOC-LE, porque como ya hemos señalado anteriormente, predicen un subgrupo de pacientes con un curso más agresivo de la EM(93, 94, 96).

1.8.1.3. Potenciales evocados

En la EM, lo más frecuente es el enlentecimiento de la conducción de los PE. Esto permite detectar lesiones subclínicas de estas vías o su afectación en el contexto de síntomas vagos poco concluyentes(127).

El análisis sistemático de la utilidad de estos PE en el diagnóstico de EM, el *Practice parameter* de la *American Academy of Neurology*, realizado en el año 2000(127), determinó que los PE visuales son probablemente útiles por su mayor sensibilidad (85%), los PE somatosensoriales son posiblemente útiles (sensibilidad entre 30-65%) y los PE auditivos de tronco son los menos sensibles (15%) y no presentan evidencias para ser recomendados.

1.8.1.4. Tomografía de coherencia óptica

La OCT es una técnica no invasiva que permite obtener imágenes bi o tridimensionales de la retina, que es una estructura del SNC con características únicas, pues contiene axones y células gliales, pero no mielina. Es rápida y reproducible, y permite la obtención de datos cuantitativos sobre los cambios en la arquitectura estructural que se producen en la retina como consecuencia del proceso neurodegenerativo en la EM(128).

En el caso de la EM, se ha observado un adelgazamiento significativo de la capa de fibras nerviosas de la retina, comparado con los controles sanos, lo que sugiere que la OCT es capaz de detectar el daño axonal difuso del SNC, y no sólo el daño axonal secundario a un ataque agudo al nervio óptico(128).

Diversos estudios han demostrado que los parámetros de OCT de los pacientes con EM se relacionan con la pérdida de volumen cerebral(129) y se asocian con el grado de discapacidad neurológica medida con la EDSS(128).

1.8.2. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

1.8.2.1. Reseña histórica

Los criterios diagnósticos de la EM se basan fundamentalmente en tres pilares: criterios clínicos, criterios de laboratorio y criterios radiológicos por RMN. Se han propuesto formalmente numerosos criterios diagnósticos, que han ido evolucionando desde sus orígenes. Inicialmente se elaboraron sin base radiológica, entre los que cabe destacar algunos como los de Allison y Millar(130), Schumacher et al.(54), McAlpine et al.(131) y Poser et al.(55).

Posteriormente los criterios diagnósticos se basaron también en los datos de neuroimagen, especialmente en RMN, que es la técnica más sensible para la detección de lesiones desmielinizantes en pacientes con EM(115), esencial tanto para la confirmación del diagnóstico como para la exclusión de otras causas que pueden simular clínicamente una EM.

Los criterios de Schumacher et al, en su momento referencia para el diagnóstico de la EM, enfatizaban en la diseminación en tiempo y espacio, en el diagnóstico diferencial, el examen neurológico alterado, la edad comprendida entre 10 y 50 años, la presencia de dos episodios y, muy importante, que el diagnóstico fuera realizado por un neurólogo clínico con experiencia(54).

Tabla 4. Criterios diagnósticos propuestos por Schumacher, 1965(54).

CRITERIOS DE SCHUMACHER, 1965
El examen neurológico revela anormalidades objetivas del SNC.
La historia indica la afección de dos o más partes del SNC.
La afección del SNC refleja predominantemente lesión de la SB.
La afección del SNC sigue uno o dos patrones: <ul style="list-style-type: none"> • Dos o más episodios, cada uno con una duración mínima de 24 horas y distanciados aproximadamente un mes. • Progresión lenta y paulatina de los signos y los síntomas en más de 6 meses como mínimo.
Paciente de entre 10 y 50 años en el momento del diagnóstico.
Estos signos y síntomas no pueden ser debidos a otra enfermedad.

Posteriormente, Poser et al. publicaron unos nuevos criterios (Tabla 5), en 1983, como base a los protocolos en investigación. En ellos, el diagnóstico de EM sólo era posible si el paciente había presentado un episodio clínico, con la

complementación diagnóstica de los exámenes paraclínicos: demostración de BOC o pico de IgG en el LCR, alteraciones en los PE o en los test urodinámicos (55). En base a estos últimos criterios, la diseminación en espacio (DIS) se podía comprobar por la exploración neurológica con la RMN cerebral y, en ausencia de ésta, con los PE. La diseminación en tiempo (DIT) se basaba únicamente en los signos clínicos y en el criterio inflamatorio.

Tabla 5. Criterios diagnósticos propuestos por Poser, 1983(55).

CRITERIOS DE POSER (1983)	
EM definida clínicamente	2 ataques + evidencia clínica de 2 lesiones separadas.
	2 ataques + evidencia clínica de 1 lesión + evidencia paraclínica de otra lesión separada.
EM definida, fundamentada con laboratorio	2 ataques + evidencia clínica o paraclínica de 1 lesión + anormalidades inmunológicas en el LCR.
	1 ataque + evidencia clínica de 2 lesiones separadas+ anormalidades del LCR.
	1 ataque + evidencia clínica de 1 lesión + evidencia paraclínica de otra lesión separada + anormalidades del LCR.
EM probable clínicamente	2 ataques + evidencia clínica de 1 lesión.
	1 ataque + evidencia clínica de 2 lesiones separadas.
	1 ataque + evidencia clínica de 1 lesión + evidencia paraclínica de otra lesión separada.
EM probable, fundamentada por laboratorio	2 ataques y anormalidades en el LCR.

Fue en 1997, cuando se publicaron los criterios de Barkhof que establecieron las bases radiológicas para determinar la DIS, mediante RMN cerebral (Tabla 6).

Tabla 6. Criterios diagnósticos radiológicos propuestos por Barkhof, 1997(132).

CRITERIOS DE BARKHOF, 1997(132)	
Deben cumplirse al menos 3 de las siguientes 4 condiciones*:	
<ul style="list-style-type: none"> • 9 lesiones hiperintensas en T2 o una lesión Gd+ • 1 lesión infratentorial • 1 lesión yuxtacortical • 3 lesiones periventriculares 	
NOTA: Una lesión en médula espinal equivale a una lesión infratentorial. Una lesión captante en médula equivale a una lesión captante cerebral. Una lesión en médula espinal sirve para el cómputo total de lesiones en T2.	

En 2001, las directrices para el diagnóstico de la EM, revisadas por McDonald et al.(133) se simplifican en dos categorías: EM y EM posible. Estos autores sugieren que la DIT podría establecerse a través de datos de la RMN cerebral, realizada a los 3 meses del episodio clínico previo o frente a la RMN cerebral previa.

Tabla 7. Criterios diagnósticos propuestos y revisados de McDonald.

CRITERIOS DE MC DONALD, 2001(133)		
PRESENTACIÓN CLÍNICA	FALTA	DATOS ADICIONALES REQUERIDOS
> 2 brotes (2 sitios anatómicos clínicos)	Nada	Ninguno
> 2 brotes (1 sitio anatómico clínico)	DISEMINACION ESPACIAL (DIS)	RMN: criterios de Barkhof
		2 lesiones sugestivas de EM en RMN + LCR positivo
1 brote (2 sitios anatómicos clínicos)	DISEMINACION TEMPORAL (DIT)	Cambios temporales en RMN (3 meses)
		Un 2º brote con topografía diferente

1 brote (1 sitio anatómico clínico)	DIS y DIT		RMN: criterios de Barkhof
			2 lesiones sugestivas de EM en RMN + LCR positivo
			Cambios temporales en RMN (3 meses)
			un 2º brote con topografía diferente
CRITERIOS DE MC DONALD, 2005(134)			
PARA EL DIAGNOSTICO DE EMCD			
DIS	≥ 2 lesiones en localizaciones típicas (periventricular, yuxtacortical, infratentorial o en médula espinal) + LCR positivo (BOC o aumento del índice de IgG)		
	Criterios de RMN de Barkhof-Tintoré	3 de las 4 condiciones: <ul style="list-style-type: none"> • 9 lesiones hiperintensas T2 o una lesión Gd+ • 3 lesiones periventriculares • 1 lesión yuxtacortical • 1 lesión infratentorial o en médula espinal 	
DIT	SCA + Detección de lesiones Gd+ en lugar distinto al primer brote al menos 3 meses después del primer brote.		
	SCA + Detección de una nueva lesión en T2 en cualquier momento después de un mes del primer brote.		
PARA EL DIAGNÓSTICO DE EMPP			
Para considerar progresión de la enfermedad debe haber al menos un año desde el inicio de los síntomas y cumplirse al menos 2 de los 3 criterios: <ul style="list-style-type: none"> • DIS RMN cerebral: 9 lesiones en T2 [o 4 lesiones + PE visuales positivos] • DIS RMN medula espinal: 2 lesiones en T2 • LCR positivo: BOC o incremento del índice IgG 			

CRITERIOS DE MCDONALD, REVISADOS 2010(135)		
PRESENTACIÓN CLÍNICA	FALTA	REQUISITOS NECESARIOS PARA EL DIAGNOSTICO
≥ 2 brotes + evidencia clínica de ≥ 2 lesiones (o evidencia clínica de una lesión y otra previa razonablemente consistente)	Nada	Recomendable RMN
≥ 2 brotes con evidencia clínica de una lesión	DIS	RMN con ≥ 1 lesión en 2 de las 4 áreas (periventricular, yuxtacortical, infratentorial, médula espinal), excluyendo del recuento lesiones sintomáticas de troncoencéfalo/médula espinal.
		Esperar un nuevo brote clínico que afecte una localización diferente en el SNC
1 ataque y dos lesiones objetivas clínicamente	DIT	Presencia simultánea de lesiones asintomáticas en RMN Gd + y Gd-
		Nueva lesión en T2 o Gd + en una RMN de seguimiento con respecto a la basal, independientemente del tiempo transcurrido
		Esperar un 2º ataque clínico
Síndrome clínico aislado	DIS	RMN con ≥ 1 lesión en 2 de las 4 áreas (periventricular, yuxtacortical, infratentorial, médula espinal), excluyendo del recuento lesiones sintomáticas de troncoencéfalo/médula espinal.
		Esperar un nuevo brote clínico que afecte una localización diferente en el SNC
	DIT	Presencia simultánea de lesiones asintomáticas en RMN Gd+ y Gd-
		Nueva lesión en T2 o Gd+ en una RMN de seguimiento con respecto a la basal, independientemente del tiempo transcurrido
		Esperar un 2º ataque clínico

EMPP	Al menos un año de evolución clínica, prospectivo o retrospectivo	<p>≥ 2 de las siguientes:</p> <p>DIS cerebral demostrada por ≥ 1 lesión (Gd + o Gd -) en al menos 1 área característica (periventricular, yuxtacortical, infratentorial)</p> <p>DIS medular demostrada por ≥ 2 lesiones en médula espinal (Gd + o Gd -)</p> <p>LCR positivo (BOC o aumento del índice IgG > 0.8)</p>
------	---	---

En 2005 y 2010 se revisan los criterios inicialmente establecidos por McDonald con el objetivo de simplificar y adelantar el diagnóstico de la EM.

En la revisión de 2005(134) se modifican los criterios de RMN para demostrar DIT, disminuyendo los requerimientos e incrementando el valor de nuevas lesiones en T2. También se incrementa el valor de las lesiones medulares para establecer la DIS por RMN. En estos criterios revisados además se elimina la exigencia de demostrar BOC en el LCR para el diagnóstico de EMPP.

En la revisión de 2010(135), se estableció que puede demostrarse DIS cuando el paciente presente ≥ 1 lesión en T2, no necesariamente Gd+, en al menos dos de las siguientes 4 localizaciones típicas: periventricular, yuxtacortical, infratentorial o médula espinal, excluyendo de este recuento lesional, aquella lesión sintomática del tronco encéfalo o la médula espinal.

Los criterios de DIT en base a RMN se basaron en: (1) la aparición de una nueva lesión en T2 o Gd+ en una RMN de seguimiento con respecto a la basal, independientemente de la temporalidad con la que se realicen (cambia con respecto a los criterios de McDonald 2005 en los que era necesario esperar al menos 30 días desde el inicio de la clínica); o (2) presencia simultánea de lesiones asintomáticas Gd+ y Gd - en una RMN realizada en cualquier momento de la

evolución. Estos nuevos criterios⁽¹³⁵⁾ permitían el diagnóstico de EM en pacientes con SCA, basándose en una única RMN^(136, 137).

La última actualización de los criterios diagnósticos se estableció en 2017, con una nueva revisión de los criterios de McDonald⁽¹⁰⁴⁾. Los cambios principales que se establecen con respecto a la revisión de 2010 son tres: en primer lugar, los pacientes con SCA típico que cumplan criterios de DIS, bien por RMN o bien por la evidencia clínica objetiva pueden ser diagnosticados de EM si presentan BOC en LCR; en segundo lugar, las lesiones sintomáticas se tienen en cuenta en el recuento tanto para los criterios de DIT como de DIS en RMN; y en tercer lugar, las lesiones corticales pueden usarse para demostrar diseminación en espacio.

La DIS se define como el desarrollo de lesiones en localizaciones anatómicas diferentes dentro del SNC, indicando un proceso multifocal. Los criterios actuales de McDonald para DIS se cumplen cuando, en un paciente que haya presentado un SCA o un brote típico de EM, está presente una de las siguientes:

- Una RMN con una o más lesiones hiperintensas en T2 características de EM en al menos dos de las 4 localizaciones típicas de EM en el SNC: periventricular, cortical o yuxtacortical, infratentorial, médula espinal.
- Desarrollo de un nuevo brote clínico característico de EM, con evidencia clínica objetiva, que implique una localización diferente en el SNC.

La DIT requiere el desarrollo o la aparición de una nueva lesión en SNC a lo largo del tiempo. Los criterios de McDonald para la DIT se cumplen si, en un paciente con un SCA o con un brote típico de EM, se presenta uno de los siguientes:

- El desarrollo de un nuevo brote clínico, con evidencia clínica objetiva, característico de EM.
- Una RMN cerebral o medular, realizada en cualquier momento, con la presencia simultánea de Gd+ y Gd- o por la aparición de una nueva lesión en T2 o una lesión GD+ en una RMN de seguimiento, independientemente del periodo de tiempo transcurrido desde la RMN basal.
- Presencia de BOC específicas en LCR.

Tabla 8. Criterios actualmente aceptados para el diagnóstico de EM, McDonald 2017.

CRITERIOS MC DONALD 2017 (104)		
	Numero de lesiones con evidencia clínica objetiva	Datos adicionales para el diagnóstico de EM
≥ 2 ataques clínicos	≥ 2	Ninguno
	1 (así como historia de un ataque previo que involucró una lesión en una localización anatómica diferente)	Ninguno
	1	DIS demostrada por otro brote clínico que implique una lesión diferente del SNC o por RMN
1 ataque clínico	≥2	DIT demostrado por: <ul style="list-style-type: none"> • Otro brote clínico o por RM • Presencia de BOC específicas en LCR
	1	DIS demostrado por otro brote clínico que implique una lesión diferente en SNC o por RMN
		DIT por otro brote clínico o por RMN o presencia de BOC específicas en LCR

1.8.3. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Existen numerosas enfermedades que pueden condicionar signos y síntomas similares a la EM (Tabla 9), pero éstos están condicionados por el contexto clínico del paciente. Por ellos, el diagnóstico diferencial se limita en el contexto de pacientes jóvenes que han presentado dos o más episodios clínicos diferentes de disfunción del SNC, con al menos recuperación parcial de los síntomas y que presenten lesiones características en RMN. Las dificultades diagnosticas surgen en pacientes con presentaciones atípicas, episodios monofásicos, enfermedad progresiva y ausencia de los hallazgos típicos en RMN.

Tabla 9. Principales enfermedades con las que realizar el diagnóstico diferencial de EM.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE (138, 139)	
ENFERMEDADES INFLAMATORIAS	Encefalomiелitis aguda diseminada Enfermedad de Beçhet Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsible to steroids (Clippers) SCA sugestivo de EM Encefalomiелitis asociada a MOG-IgG Enfermedades NMOSD Encefalomiелitis paraneoplásica Poliarteritis nodosa Vasculitis 1º del SNC Síndrome de Sjögren Lupus eritematoso sistémico Encefalitis postinfecciosa Polineuropatía desmielinizante crónica asociada a lesiones del SNC

ENFERMEDADES INFECCIOSAS	<p>Virus inmunodeficiencia humana</p> <p>Neuroborreliosis (enfermedad de Lyme)</p> <p>Sífilis meningovascular</p> <p>Neurobrucelosis</p> <p>Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)</p> <p>Mielopatía asociada a HTLV-1 (paraparesia espástica tropical)</p> <p>Enfermedad de Whipple</p>
ENFERMEDADES GENÉTICAS	<p>Arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (CADASIL)</p> <p>Paraparesia espástica hereditaria</p> <p>Degeneración espinocerebelosa</p> <p>Enfermedades por depósitos lisosomal</p>
ENFERMEDADES METABOLICAS	<p>Déficit de vitamina B₁₂</p> <p>Déficit de ácido fólico</p> <p>Déficit de vitamina E</p> <p>Déficit de cobre</p>
NEOPLASIAS	<p>Linfoma intravascular</p> <p>Linfoma 1º del SNC</p> <p>Tumor cerebral primario</p>
ENFERMEDAD GRANULOMATOSAS	<p>Neurosarcoidosis</p> <p>Granulomatosis linfomatoide</p> <p>Enfermedad de Wegener</p>
ENFERMEDADES DE LA MIELINA	<p>Adrenoleucodistrofia</p> <p>Leucodistrofia metacromática del adulto</p>
ENFERMEDADES VASCULARES	<p>Síndrome antifosfolípido</p> <p>Vasculopatía retinoclear de Susac</p> <p>Vasculitis</p> <p>Malformaciones vasculares/cavernomas</p> <p>Fístulas arteriovenosas durales espinales</p> <p>Síndrome antifosfolípido con infartos cerebrales múltiples</p>

INTOXICACIONES	Mielinolisis central pontina/extrapontina Leucoencefalopatía postquimioterapia Intoxicación por óxido nitroso Efectos secundarios de radioterapia
OTRAS	Malformación de Arnold-Chiari Lesiones espinales compresivas Mielopatía espondilótica Esclerosis lateral primaria

1.9. TRATAMIENTO

El tratamiento de la EM se basa en tres pilares básicos: (1) el primero de ellos, el TME; (2) el segundo, el tratamiento de los brotes; (3) y el tercero, el tratamiento sintomático.

1.9.1. TRATAMIENTOS MODIFICADORES DEL CURSO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE RECURRENTE REMITENTE

En los últimos años se ha producido un incremento del arsenal terapéutico para esta enfermedad con fármacos cuyo manejo es cada vez más complejo, obligando a un control muy estricto de efectos adversos, pero asociando una mejoría de las expectativas de CV de los pacientes.

El efecto beneficioso del tratamiento de fondo en la esclerosis múltiple se basa en tres eventos trascendentes: la reducción en la tasa de brotes, la disminución de la progresión de la discapacidad y la reducción del acúmulo de lesiones en RMN(140).

En este sentido se han definido el concepto NEDA, que permiten determinar la ausencia de enfermedad: NEDA 3, que se define por la ausencia de nuevos brotes, no aparición de nuevas lesiones en RMN ni aumento de tamaño de las previas y no progresión de la discapacidad medida por la EDSS; y NEDA 4, que añade a lo anterior la ausencia de aparición o incremento de atrofia cerebral medida por RMN. El objetivo por tanto sería conseguir un estado libre de enfermedad(141).

Dada la evolución natural de la EM en la que la respuesta inmune es un hecho precoz, lo que se traduce en una mayor tasa de brotes en las fases iniciales (más inflamatorias) que se va reduciendo en fases avanzadas para dar paso a estados más degenerativos, el tratamiento siempre debe iniciarse de forma precoz(101). De hecho, hay varios fármacos aprobados (INFs, AG y teriflunomida) que han demostrado su eficacia en la reducción de brotes en pacientes con SCA(142).

Se han recomendado diferentes algoritmos de tratamiento(101), a continuación clasificaremos los fármacos en función de su indicación en primera, segunda o tercera línea.

1.9.1.1. Primera línea

1.9.1.1.1. *Interferones: INF β -1a im (Avonex[®]), INF β - 1b sc (Betaferon[®]), INF β -1a sc (Rebif[®]), INF β -1a pegilado (Plegridy[®]).*

- Posología: Se administran de forma subcutánea excepto Avonex[®], con una frecuencia variable a la semana según el tipo de INF β .
- Indicaciones: SCA con alto riesgo de conversión a EMCD, EMRR, EMSP activa.

- Mecanismo de acción: no es completamente conocido, se trata de moléculas con función citocina que modulan el sistema inmune, produciendo un efecto antiproliferativo, cambios de citocinas, cambios en la expresión de LT y efectos sobre la BHE(143). Es uno de los TME que no precisan ser suspendidos durante el embarazo(144).
- Eficacia: Muestran una eficacia en la reducción de la tasa de brotes entre el 29 y 33%, según el tipo.
- Efectos adversos: son comunes a todos ellos, siendo los más frecuentes *la reacción local y el síndrome pseudogripal*, que se trata con antiinflamatorios no esteroideos y generalmente disminuye con el tiempo. Otros efectos 2º menos frecuentes: alteraciones hepáticas, neutropenia, linfopenia, leucopenia, tiroiditis autoinmune (7-10%), depresión e insomnio. Dado que hasta en un tercio de los pacientes estas alteraciones son asintomáticas, se recomienda un control analítico con determinación de hormonas tiroideas semestralmente. Los trastornos hepáticos (graves en 1-2%) generalmente ocurren en los 6 primeros meses de tratamiento, más frecuentes en el primer trimestre, suelen ser leves y tienen una resolución espontánea o tras el ajuste de dosis.
- Precauciones: es recomendable alternar las zonas de la inyección. Se recomienda analítica con perfil hepático, hormonas tiroideas y hemograma antes de iniciar el fármaco, al mes, a los 3 meses y a los 6 meses tras su inicio y posteriormente de forma periódica

- Anticuerpos neutralizantes: la presencia de los mismos podría estar en relación con una menor biodisponibilidad y por tanto afectar a la eficacia clínica y radiológica de los tratamientos. Es infrecuente su aparición más allá de los dos años de tratamiento y se ha visto que hasta un tercio de los pacientes los negativizan con el tiempo. Las guías europeas proponen su determinación a los 12 y 24 meses (nivel de recomendación A) y la interrupción del tratamiento si los niveles de Ac son altos de forma mantenida en mediciones sucesivas a los 3 y a los 6 meses (nivel de recomendación B), siendo el INFβ- 1b sc (Betaferon®) el que más frecuentemente los desarrolla en hasta 34% de los pacientes(145).

1.9.1.1.2. *Acetato de glatiramero (Copaxone®)*

Péptido sintético compuesto por 4 aminoácidos (L - glutámico, L - lisina, L - alanina, L - tirosina) diseñado para mimetizar la proteína básica de mielina.

- Posología: Se administra diariamente subcutáneo (20mg) o 3 veces/semana (40mg).
- Indicaciones: Su uso está aprobado para SCA y EMRR. Es uno de los TME que no precisa ser suspendido durante el embarazo(101).
- Mecanismo de acción: Se desconoce, se hipotetiza entre que sea un inductor potente de la respuesta Th2 (citoquina antiinflamatoria) o que interaccione con el complejo mayor de histocompatibilidad y el receptor de las células T.
- Eficacia: Reducción de la tasa de brotes en 29% y del volumen lesional en T2, similar a la objetivada con el grupo de IFN.

- Efectos adversos: el principal y más frecuente es la reacción local en forma de nódulos subcutáneos. A nivel sistémico puede producir una reacción autolimitada escasos minutos tras su administración denominada reacción sistémica aguda post-inyección (dolor torácico, flush facial, diarrea, palpitaciones, ansiedad), ocurre hasta en el 15% de los pacientes, es impredecible y de resolución espontánea(146, 147).
- Precauciones: es recomendable alternar las zonas de la inyección. Se recomienda analítica con perfil hepático, función renal, hormonas tiroideas y hemograma antes de iniciar el fármaco, al mes, a los 3 meses y a los 6 meses tras su inicio y posteriormente de forma periódica.

1.9.1.1.3. Teriflunomida (Aubagio®)

- Posología: Administración diaria por vía oral.
- Indicaciones: pacientes con EMRR.
- Mecanismo de acción: Metabolito de la leflunomida, con actividad inmunosupresora, antiproliferativa y antiinflamatoria. Inhibidor de la enzima dihidrooratosdeshidrogenasa, fundamental para la síntesis de pirimidinas, interfiere en la síntesis del ADN, necesario para la proliferación de linfocitos autorreactivos.
- Eficacia: Reducción de la tasa de brotes en un 31.5%, disminución de la progresión de la discapacidad a 12 semanas en un 27.3% y disminución de la carga lesional y del volumen cerebral total medido por RM. El estudio TENERE no encontró diferencias significativas en la reducción de la tasa

anualizada de brotes (TAB) al comparar teriflunomida frente a INF β -1a sc(148).

- Efectos adversos: infecciones urinarias y respiratorias, cefalea, HTA, gastrointestinales, pelo ralo, elevación de transaminasas, leucopenia.
- Precauciones: Monitorización de la función hepática y hemograma cada 2 semanas durante los 6 primeros meses, posteriormente cada 8 semanas. Precisa screening pre-tratamiento para tuberculosis y gestación y un control periódico de la tensión arterial. Se debe evitar el embarazo (por riesgo de teratogenicidad, incluso en semen), hasta que las concentraciones séricas sean inferiores a 0.02 miligramos (mg)/Litro. Dado que se elimina lentamente en plasma, existe un procedimiento de eliminación acelerada con colestiramina o, de manera alternativa, con carbón activado(149).

1.9.1.1.4. Dimetilfumarato (Tecfidera®)(150, 151)

- Indicaciones: pacientes con EMRR.
- Posología: Administración oral con una dosis de 240mg/12h.
- Mecanismo de acción: agente activador de la vía de transcripción Nrf2 que regula la respuesta oxidativa y metabólica: ejerce un efecto neuroprotector y reduce la liberación de citocinas proinflamatorias y de moléculas de adhesión inflamatorias.

- Eficacia: En un ensayo clínico controlado con placebo, se objetivó reducción de la tasa de brotes en 53% y disminución de la progresión de la discapacidad en 38%(152).
- Efectos adversos: Los más frecuentes son los sofocos y la rubefacción, que se podría controlar reduciendo la dosis a la mitad de forma temporal y tratar la rubefacción con ácido acetil salicílico. Otros son de tipo gastrointestinal: náuseas, diarrea, dolor abdominal, que suele mejorar con la combinación con alimentos, alteración de la función renal y hepática. El más grave es la linfopenia, pues en el contexto de que fuera prolongada, moderada o grave, puede conllevar un riesgo de desarrollo de LMP, aunque esta complicación también se ha descrito en ausencia de linfopenia(146).
- Precauciones: Se recomienda monitorización con hemograma basal y cada 3 meses. En caso de linfopenia (menos de 500 linfocitos) persistente más de 6 meses, se recomienda el cambio de tratamiento. Es necesario un test de embarazo negativo previo el inicio del tratamiento y uso de métodos de contracepción eficaces dado el riesgo de teratogenicidad(146).

1.9.1.2. Segunda línea

1.9.1.2.1. *Natalizumab (Tysabri®)*

- Indicaciones: Actualmente indicado en EMRR en tres supuestos: (1) fallo de los tratamientos de primera línea, (2) intolerancia a la medicación convencional, (3) como tratamiento de inicio en EMRR en las que se prevea un curso agresivo(153).

- Posología: administración intravenosa, 300mg cada 4 o cada 6 semanas.
- Mecanismo de acción: Ac monoclonal recombinante, dirigido contra la subunidad α -4 de la integrina VLA-4 impidiendo la fijación de las células inflamatorias al endotelio y, por tanto, la penetración en el parénquima cerebral.
- Eficacia: Consigue una reducción de la tasa de brotes hasta del 68%, disminución de la actividad en RMN (T2) hasta del 83% y reducción de la progresión de la discapacidad en 42%(154).
- Efectos adversos: El más grave y temido, aunque infrecuente, es la reactivación del virus John Cunningham (JC) provocando una LMP, potencialmente letal. Los factores que modifican el riesgo de sufrir esta complicación son: la existencia de un tratamiento inmunosupresor previo, una duración superior a 2 años de tratamiento con natalizumab, presencia de títulos positivos de Ac anti-JC y el nivel de los mismos. El riesgo varía según las características de los pacientes: en pacientes seronegativos, sin inmunosupresión previa y menos de dos años de tratamiento, el riesgo desciende a 1 de cada 10.000 tratados, elevándose hasta 8 casos por 100 pacientes con Ac anti-JC a títulos altos o bien antecedente de tratamiento inmunosupresor con Ac anti-JC positivos a cualquier título y más de 3 años de tratamiento (155). Otros más frecuentes son nasofaringitis, infecciones del tracto urinario, fatiga, reacciones a la perfusión, congestión nasal, edemas periféricos, alteraciones hepáticas y hematológicas y aumento del riesgo de melanoma.

- Precauciones: debe realizarse un periodo de lavado de al menos 3-6 meses si existía tratamiento previo con otros fármacos inmunosupresores (azatioprina, micofenolato, mitoxantrona, metotrexato o ciclofosfamida). No se ha determinado si este periodo es necesario con fingolimod ni con IFN, pero es prudente realizarlo. Así mismo, es recomendable una RMN previa al inicio del tratamiento, así como un test de embarazo negativo.

Con respecto a la prevención de LMP, se recomienda: determinación de Ac anti-JC cada 3-6 meses (el riesgo de seroconversión es de 2-3% al año aproximadamente) y en aquellos seropositivos, realización de RMN seriadas cada 6 meses, en seronegativos se recomienda anual. Además, se ha propuesto extender el intervalo de dosificación del fármaco de 4 a 6 semanas, lo que parece reducir el riesgo de LMP en más del 90% en seropositivos(156). Ante cualquier mínima sospecha clínica de LMP, se debe suspender el tratamiento y confirmar la sospecha mediante la determinación de PCR frente al virus JC en LCR(157).

La suspensión brusca del tratamiento puede originar un *síndrome de reconstitución inmune*, consistente en un cuadro explosivo de actividad inflamatoria con síntomas neurológicos deficitarios graves multifocales y lesiones grandes Gd + en RM.

- Ac neutralizantes: se han descrito en un porcentaje de entre 9-20%. Su aparición se relaciona con menor eficacia y con mayor riesgo de reacciones de hipersensibilidad.

1.9.1.2.2. Fingolimod (Gilenya®)

Aprobado en 2010 como el primer fármaco oral para el tratamiento de la EMRR(158), en base al estudio FREEDOMS(159, 160).

- Posología: Administración oral, 0.5mg al día.
- Indicación: Pacientes con EMRR.
- Mecanismo de acción: Análogo de la esfingosina-1-fosfato, actúa bloqueando el receptor de la esfingosina-1-fosfato, alterando la migración linfocitaria y origina un secuestro de los linfocitos autorreactivos B y T en los nódulos linfáticos.
- Eficacia: Reducción de la tasa de brotes en hasta un 55%, aumento del tiempo hasta la discapacidad y disminución de las lesiones y la actividad inflamatoria en RM. Un estudio comparó fingolimod vs INFβ-1a im, con mejoría de todos los parámetros a favor de fingolimod(161).
- Efectos adversos: El más frecuente, y potencialmente grave, es la aparición de una bradicardia sinusal o bloqueo auriculoventricular(162), más frecuente en la primera dosis y en las siguientes horas a la administración. Otros posibles efectos secundarios (Ef 2º) son: linfopenias, hipertransaminasemia, infecciones urinarias, respiratorias y herpéticas, carcinoma basocelular, edema macular, hipertensión arterial, cefalea, tos y, excepcionalmente, riesgo de LMP.
- Precauciones: Se recomienda realizar un screening para virus varicela-zóster y vacunación en seronegativos, test de embarazo, revisión

oftalmológica y electrocardiograma (ECG) basal(101). Durante la 1ª dosis se debe monitorizar con ECG continuo durante 6 horas a todos los pacientes, e incluso realizar un ECG de control a las 24h. No se debe administrar el fármaco a pacientes con infarto agudo de miocardio reciente, angina inestable, ictus, insuficiencia cardiaca descompensada, historia previa de bloqueo AV Mobitz II o de 3º grado, QTc>500mseg ni pacientes en tratamiento con fármacos antiarrítmicos clase Ia/II.

1.9.1.2.3. *Alemtuzumab (Lemtrada®)*

- Indicaciones: Aprobado en 2014 para la EMRR. Debido a la aparición de reacciones adversas graves a nivel cardiovascular y de base inmunológica en relación con su uso, su indicación ha quedado restringida a EMRR muy activa a pesar de haber usado dos FME o que tengan contraindicado el uso de cualquier otro TME o que los que pueda usar no estén indicados(163, 164).
- Posología: Administración en dos ciclos: primer ciclo de tratamiento, administración intravenosa de 12mg/día durante 5 días consecutivos (dosis total 60mg) y segundo ciclo, a los 12 meses del primero, administración intravenosa de 12mg/día durante 3 días consecutivos (36mg en total). Existe la posibilidad de realizar hasta dos ciclos adicionales de tratamiento, si fuera necesario (12mg/día intravenoso durante 3 días consecutivos, administrados después de 12 meses del tratamiento anterior).

- Mecanismo de acción: Es un Ac monoclonal humanizado recombinante dirigido contra CD52, una glicoproteína expresada por LB y LT, células dendríticas, células NK, monocitos y granulocitos. Origina una depleción sustancial de linfocitos, seguida de una lenta repoblación de LB y LT ("reset inmunológico").
- Eficacia: Reducción de la tasa de brotes del 49-55% y disminución de la progresión de la discapacidad medida por EDSS hasta del 42%, según los estudios CARE-MS₁ y CARE-MS₂, en los que se comparó el fármaco frente a INFβ-1a sc(165, 166).
- Efectos adversos: Hasta el 90% de los pacientes presenta rash, cefaleas, náuseas y fiebre durante la infusión, es necesario hacer pretratamiento con corticoides, antihistamínicos y antipiréticos. Puede producir Ef 2º graves como infecciones herpéticas (16-18%), tiroiditis autoinmune (16-18% a los dos años y hasta 30% a largo plazo), púrpura trombocitopénica trombótica (1-2%) y glomerulonefritis (0.3%). Recientemente se han descrito reacciones adversas muy graves potencialmente mortales (hepatitis autoinmune, linfohistiocitosis hemofagocítica, infarto de miocardio, ictus, hemorragia alveolar) que han hecho que se restrinjan sus indicaciones de uso. Puede haber alteraciones hematológicas, mayor riesgo de infecciones herpéticas, por listeria, fúngicas y mayor riesgo de enfermedades autoinmunes(167).
- Precauciones: Deben hacerse controles analíticos mensuales con hemograma, función renal, análisis de orina, perfil hepático y cada tres

meses realizar un perfil tiroideo durante los cuatro años siguientes a su administración. Se debe realizar una profilaxis con aciclovir 200mg/12h vo durante la perfusión y septrim una semana previa a esta y mantener ambas durante el primer mes. Además, se debe evitar comer carne o pescado crudo durante al menos un mes tras la infusión del tratamiento. Estos pacientes deben tener un seguimiento especial de vigilancia desde el inicio del tratamiento hasta 48 meses tras la última perfusión.

1.9.1.2.4. *Ocrelizumab (Ocrevus®)*

- Indicaciones: Aprobado para el tratamiento de la EMRR y EMPP.
- Posología: Administración intravenosa de 300mg cada 24 semanas.
- Mecanismo de acción: Se trata de un Ac monoclonal recombinante humano dirigido contra CD20, marcador presente en determinadas células B, pero no en las células madre, ni en las células plasmáticas, preservando así funciones importantes del sistema inmune(168). Reduce de forma selectiva los LB que expresan CD20 a través de fagocitosis celular y citotoxicidad dependiente de Ac, complemento y apoptosis.
- Eficacia: En EMRR ha demostrado una reducción de la TAB en 47%, comparado con INFβ-1a sc(169). En EMPP ha demostrado reducir la progresión de la discapacidad.
- Efectos adversos: Hasta un tercio de los pacientes presentan reacciones de infusión. Infecciones (graves hasta 1% de los pacientes) del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, infecciones del tracto urinario. Los resultados iniciales de los ensayos de fase III arrojaron un posible aumento

del riesgo de neoplasias (ductal infiltrante de mama, renal, melanoma), pero el seguimiento a largo plazo revela tasas de cáncer idénticas a las esperadas(101).

- Precauciones: se debe descartar infección por hepatitis B y medir los niveles transaminasas y bilirrubina mensualmente, y realizar un hemograma y función renal cada 3 meses. No se recomienda la administración de vacunas vivas o atenuadas durante ni después del tratamiento.

1.9.1.2.5. *Cladribina (Mavenclad®)*

Aprobado por la “Food and Drug Administration” (FDA) en 2017(170).

- Indicaciones: indicado en el tratamiento de EMRR con alta actividad de la enfermedad y EMSP con brotes.
- Posología: tratamiento de administración oral durante dos años en forma de un ciclo de tratamiento por año. Cada ciclo consiste en dos semanas de tratamiento (una a principios del primer mes y otra a principios del segundo mes del año del tratamiento correspondiente). Durante cada semana de tratamiento, el paciente recibe la dosis necesaria diaria en forma de comprimidos durante 4 o 5 días.
- Eficacia: Reducción significativa en la tasa de brotes (55-58%), en la progresión de la discapacidad y disminución del número de lesiones en RMN, según el estudio CLARITY(170).

- Mecanismo de acción: Antimetabolito análogo nucleósido de la desoxiadenosina, que inhibe la síntesis de ADN y afecta principalmente a linfocitos.
- Efectos adversos: cabe destacar las infecciones respiratorias, la reactivación de tuberculosis o virus herpes zóster latentes y la linfopenia leve - moderada. A pesar de los resultados iniciales sobre una posible mayor incidencia de neoplasias en pacientes tratados con cladribina en comprimidos frente a placebo, un análisis independiente de los principales ensayos clínicos de EM no observó una mayor incidencia de tumores en estos pacientes, siendo esta tasa casi idéntica a la esperada para la población emparejada(171).
- Precauciones: se recomienda realizar hemograma al inicio del tratamiento en el 1º año, al inicio en el 2º año, y 2 y 6 meses tras el inicio del tratamiento (los linfocitos deben tener un recuento normal antes del inicio el primer año y por encima de 800 antes del inicio del ciclo el segundo año), serologías de VIH, Virus hepatitis B y C, virus varicela zóster, mantoux /quantiferon antes de cada ciclo de tratamiento, índice virus JC y RMN basal antes del inicio de cada ciclo de tratamiento. Tanto hombres como mujeres deben evitar el embarazo durante el tratamiento y al menos 6 meses tras última dosis y no administrar el fármaco en las 4-6 semanas tras vacunas vivas o atenuadas. Se recomienda administrar vacuna del virus varicela zoster, en caso de no haberlo pasado, 4-6 semanas antes del inicio del tratamiento.

1.9.1.2.6. *Mitoxantrona*

- Indicaciones: Aprobada para el tratamiento de la EMRR, EM activa con progresión y EMSP(172).
- Mecanismo de acción: Es un derivado sintético de la antraciclina, con una potente actividad antitumoral y un espectro muy amplio de acciones sobre el sistema inmune.
- Eficacia: Reducción de la TAB en un 66%, lentificación de la progresión medida por la EDSS y reducción en la actividad de la EM medida con RMN(173).
- Efectos adversos: Los más graves son la cardiotoxicidad y las leucemias que se desarrollan a largo plazo y que limitan su uso. Los más frecuentes son la amenorrea, alopecia, náuseas, alteraciones gastrointestinales, astenia y alteraciones hematológicas. Debido a los efectos adversos tan graves que puede producir, no se recomienda su uso en el tratamiento de la EM, solo en casos seleccionados de EMSP(146).

1.9.1.3. Recientemente aprobados

1.9.1.3.1. *Ofatumumab*

Se trata de un Ac monoclonal totalmente humanizado, anti-CD20, indicado en las formas recurrentes de la enfermedad. Se administra mensualmente por vía subcutánea. Su perfil de eficacia es similar a Ocrelizumab, pero se ha objetivado un mayor perfil de seguridad en los ensayos clínicos fase III(174).

1.9.1.3.2. *Ozanimod*

Se trata de un modulador selectivo del receptor esfingosina 1 fosfato, que ha demostrado su eficacia en EMRR con un perfil de seguridad y tolerabilidad favorable(175, 176).

1.9.2. TRATAMIENTO DEL CURSO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE SECUNDARIA PROGRESIVA

1.9.2.1. Siponimod(177)

Se trata de un modulador selectivo de la esfingosina-1-fosfato, aprobado para el tratamiento de la EMRR y para las formas activas de EMSP(101).

1.9.3. TRATAMIENTO DEL CURSO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE PRIMARIA PROGRESIVA

1.9.3.1. Ocrelizumab

Añadido a lo expuesto anteriormente, cabe decir que es el único TME aprobado para la EMPP. Su eficacia radica en la reducción de la discapacidad (25% aproximadamente) así como la mejoría de los parámetros inflamatorios clínicos y radiológicos en este subgrupo de pacientes(178).

1.9.4. TRATAMIENTO DEL BROTE DE LA ENFERMEDAD

Se proponen dos herramientas para el tratamiento del mismo:

1.9.4.1. Glucocorticoides

Es el tratamiento de elección(179-181). La pauta más utilizada es metilprednisolona intravenosa diluida en suero, a dosis de 500-1000mg al día

durante 3-7 días; en algunas ocasiones seguido de una pauta descendente de prednisona oral durante 10-15 días. Otros autores proponen la administración de la misma dosis que intravenosa pero vía oral durante 5 días. Se ha visto que la biodisponibilidad de una y otra pauta (intravenosa vs oral) es la misma(182, 183) pero el pico de concentración es mayor con la administración iv, aunque no está demostrado el impacto clínico de este pico. La administración intratecal está contraindicada.

Están indicado en aquellos brotes con síntomas incapacitantes con evidencia objetiva de alteración neurológica o discapacidad (grado IB). Los glucocorticoides han demostrado reducción significativa del riesgo de empeorar o no mejorar en 1-5 semanas. No se ha podido determinar su eficacia sobre la prevención de nuevos brotes ni la reducción de la discapacidad a largo plazo, por lo que no está indicado su uso como tratamiento de mantenimiento.

El efecto beneficioso se basa en sus diversos mecanismos de acción sobre el sistema inmunológico, entre los que cabe destacar: la disminución de LT en sangre periférica y la inducción de su apoptosis, sobre todo de CD4⁺, la disminución de la liberación de citocinas proinflamatorias como la prostaglandina E₂, factor de necrosis tumoral (TNF), IFN gamma, la reducción de las concentraciones séricas de IgG y la disminución de la síntesis de IgG en el SNC o la estabilización de la BHE(184-186).

Los efectos 2º suelen ser leves y transitorios, entre los que se encuentran: trastornos gastrointestinales, alteración del estado mental (insomnio, cambios de

humor) o enmascaramiento de infecciones. Muy excepcionalmente podrían originar algunos más graves como arritmias cardíacas, anafilaxia o psicosis aguda.

1.9.4.2. Plasmaféresis

Podría ser una alternativa válida en pacientes de EM con brotes catastróficos que no responden al tratamiento con glucocorticoides (grado 2B). Sólo hay un ensayo controlado y aleatorizado sobre el uso de plasmaféresis en el brote de la EM(187) en el que se realizaron dos grupos de tratamiento: 19 pacientes fueron sometidos a plasmaféresis y 17 a "falsa-plasmaféresis". Los resultados arrojaron que 8 de los 19 pacientes mejoraron mientras que sólo uno de los pacientes del grupo control obtuvo mejoría. Sin embargo, de esos 8 pacientes, 4 presentaron un nuevo brote en menos de 6 meses de seguimiento, por lo que se plantea la necesidad de evaluar el efecto del mismo a largo plazo.

1.9.5. TRATAMIENTO SINTOMÁTICO

El tratamiento sintomático constituye una parte importante y esencial en el abordaje de estos pacientes. Se trata de un abordaje que requiere una participación multidisciplinar, con el objetivo de mejorar la CV de nuestros pacientes, especialmente en las fases más avanzadas de la enfermedad.

El tratamiento sintomático, como se recoge en el Anexo 2 (188), engloba síntomas que oscilan desde la espasticidad hasta los trastornos esfinterianos. Son tan variados que conocerlos resulta fundamental para poder otorgar a nuestros pacientes la mejor de las terapias. A continuación, se resumen pequeñas

consideraciones que debemos tener en cuenta en el tratamiento de cada uno de estos síntomas:

1.9.5.1. Espasticidad

Presente hasta en el 40-75% de los pacientes. Es importante tener en cuenta que cualquier proceso intercurrente puede agravarla, por lo que siempre será esencial descartarlo previamente. Otro punto que siempre debe considerarse es que, en ocasiones, la propia espasticidad, especialmente en MMII, puede aportar independencia funcional al paciente, al actuar como un “bastón”, por lo que su tratamiento en estos casos sería contraproducente(189).

1.9.5.2. Fatiga

Se comentará en el apartado correspondiente más adelante.

1.9.5.3. Ataxia y temblor

Presente hasta en un 80% de los casos. Es altamente discapacitante, con mal pronóstico funcional y tiene baja tasa de respuesta a los tratamientos ensayados, por ello, no existen protocolos establecidos de tratamiento. Por lo general, se ensayan fármacos aprobados para el tratamiento del temblor esencial, pues no hay nada demostrado. El abordaje se hace difícil por la gran cantidad de causas que subyacen a estos síntomas: alteraciones cerebelosas, espasticidad, paresia, déficits propioceptivos, etc.(190).

1.9.5.4. Trastornos paroxísticos

Sólo se tratan cuando suponen una limitación para el paciente, pues no tienen relación con la evolución del curso de la EM. Los fármacos de 1ª línea se

consideran carbamazepina, oxcarbamacepina y gabapentina. Los de 2ª línea se indican según el síntoma subyacente, como, por ejemplo, el ibuprofeno para el tratamiento del prurito paroxístico o el baclofeno para los espasmos musculares, neuralgia del trigémimo o la distonía(189).

1.9.5.5. Dolor

Se clasifica de dos formas: según su origen y según el tiempo de evolución. Según su origen se divide en neuropático y no neuropático (osteomuscular). El dolor neuropático puede ser intermitente (como es el caso del signo de L'Hermite o la neuralgia del trigémimo) o continuo (disestesias, alodinia), mucho más frecuente e incapacitante, presentándose hasta en el 50 % de los pacientes tras 5 años de evolución de la EM. Atendiendo al criterio temporal, los dividimos en: agudo (paroxístico), subagudo y crónico. Éste último es el más común y se postula que es debido a la desmielinización del tracto espinotalámico o los cordones posteriores, produciendo una hiperexcitabilidad por conducción efáptica(189).

1.9.5.6. Trastornos urológicos

Presentes hasta en el 80% de los pacientes. La mayoría son debidos a lesiones medulares que interrumpe la conexión entre la médula espinal sacra y los centros pontinos y corticales de control de la micción. Antes de pautar tratamiento debe realizarse un adecuado diagnóstico mediante una valoración urodinámica, pues el tratamiento dependerá del trastorno subyacente: hiperreflexia del detrusor (60%), arreflexia del detrusor (10%), disinergia esfínter-detrusor (25%). Es también muy importante descartar que los síntomas sean secundarios a debilidad suelo pélvico o hipertrofia benigna de próstata.

1.9.5.7. Disfunción sexual

Se comentará en el apartado correspondiente.

1.9.5.8. Trastornos intestinales

Se dividen en dos grupos, con tratamientos diferentes: estreñimiento (hasta en un 40-60% de los pacientes) e incontinencia fecal, menos frecuente (25% de los pacientes).

1.9.5.9. Debilidad

La dalfampridina es un bloqueante de los canales del K⁺, derivado de la 4-aminopiridina. Es el primer tratamiento aprobado por la FDA para mejorar la capacidad de deambulación en pacientes con EM. Se ha estimado una mejoría del 35% en el timed 25-footwalk test(191). Está contraindicado en pacientes con crisis comiciales e insuficiencia renal grave.

1.9.5.10. Deterioro cognitivo

Se comentará en el apartado correspondiente.

1.10. FATIGA Y ESCLEROSIS MÚLTIPLE

1.10.1. GENERALIDADES

La fatiga es uno de los síntomas más frecuentes en los pacientes con EM, con una prevalencia estimada en torno al 50-70%, y es considerado el síntoma que mayor impacto produce en su CV(56). Bakshi et al. reportaron que hasta un 40% de los pacientes con EM consideraban la fatiga como el síntoma más incapacitante, por encima de la discapacidad física o la espasticidad(192). Freal et al. muestra en un

estudio realizado en 656 pacientes con la enfermedad, que el 56% de los pacientes sentían que la fatiga les limitaba a la hora de realizar sus actividades diarias(193).

A pesar de ser un concepto heterogéneo(194), se podría definir la fatiga como la sensación subjetiva de falta de energía, sin causa aparente, que limita la realización de tareas físicas (fatiga física) o mentales (fatiga cognitiva) y que no puede ser completamente explicada por un déficit motor o el ánimo.

La fatiga es más frecuente en pacientes con EMPP o EMSP que en EMRR, empeora por la tarde y con el calor o la humedad. Es importante diferenciar entre fatiga primaria (mediada por la enfermedad y sus síntomas) y secundaria (Ef 2º de los fármacos inmunomoduladores, fármacos sintomáticos, factores psicológicos entre otros).

El uso de escalas autoaplicadas permite analizar la gravedad y el impacto tanto del componente físico como cognitivo de la fatiga, para realizar una correcta elección del tratamiento y medir su respuesta. En la Tabla 10 aparecen las escalas más usadas para medir fatiga. El principal problema es que la gran mayoría no son específicas de EM.

Tabla 10. Escalas más usadas para medición de fatiga.

RESUMEN DE LAS PRINCIPALES ESCALAS UTILIZADAS EN LA FATIGA			
ESCALA	Nº ITEMS	ESPECÍFICA DE EM	DESCRIPCIÓN
Fatigue Severity Scale (FSS)	9	No	Breve duración. Evalúa la repercusión de la fatiga en las actividades diarias. Buena consistencia y correlación con otras escalas. Unidimensional.

Fatigue Descriptive Scale	12	Sí	Evalúa la gravedad, frecuencia y cualidad de la fatiga (en reposo o con actividad). Buena correlación con FSS.
Modified Fatigue Impact Scale (MFIS)	21	No	Mide el componente físico, cognitivo, psicosocial. Buena correlación con otras escalas de fatiga con alta sensibilidad en la medición de los componentes cognitivo y psicosocial.
Neurological Fatigue Index	23	Sí	Compuesto por 4 subescalas: física, cognitiva, alivio con descanso y sueño alterado.

1.10.2. PATOGENIA

Se considera que es multifactorial. Entre los distintos mecanismos primarios estudiados se encuentran:

1.10.2.1. Daño estructural

Distintos estudios coinciden en que lo que podría justificar los diferentes grados de fatiga es más la *localización de las lesiones de SB* que la propia carga lesional, siendo esta última también un factor importante(195). Estas lesiones podrían producir una “desconexión estructural” entre diferentes regiones cerebrales que se encargan de la planificación y ejecución de los movimientos (brazo anterior de la cápsula interna y el tracto espinotalámico anterior), y el mantenimiento de la atención y vigilancia (lóbulo frontal izquierdo y región parieto-temporal derecha).

Cada vez es más evidente la relación entre las lesiones de SG, tanto en corteza como en regiones profundas cerebrales, con el desarrollo de fatiga. Esta relación se basa en la localización de placas en lugares estratégicos como la amígdala, tálamo o ganglios basales implicados en la motivación y mantenimiento de la

vigilia. Así mismo, la atrofia de la SG localizada a nivel frontal se ha relacionado con peores puntuaciones en el M-FIS ($p < 0.001$)(196).

Existen estudios sobre el papel del hipotálamo en el desarrollo de la fatiga. Lesiones a este nivel podrían reducir la secreción de orexina, neuropéptido fundamental en el mantenimiento del nivel de vigilia, con la consecuente aparición de fatiga, aunque los estudios al respecto con mediciones de la concentración de orexina en LCR muestran resultados contradictorios(197). Es relativamente frecuente la aparición de lesiones en la SG troncoencefálica de pacientes con EM.

La aparición de lesiones de SG que afectasen a los núcleos monoaminérgicos, noradrenérgicos, dopaminérgicos o serotoninérgicos produciría una reducción de estos neurotransmisores y la consecuente reducción del ánimo, motivación e incluso nivel de alerta, características de la fatiga. Lesiones en hipotálamo o en troncoencéfalo pueden alterar el eje hipotálamo - hipófisis y dar lugar a disregulaciones en el sistema nervioso autónomo y a alteraciones endocrinas persistentes(198).

1.10.2.2. Proceso inmunomediado

Los procesos inflamatorios y autoinmunes sistémicos podrían tener un papel importante en el desarrollo de la fatiga en general y en la EM en particular. En los últimos años se han descubierto varias vías de activación inmune periférica celular, humoral o neuronal que tienen una comunicación directa hacia el SNC, a través de monocitos, citoquinas proinflamatorias como la IL-6, o la activación de aferencias vagales hacia la ínsula, respectivamente. Esta conexión entre

inmunidad periférica y SNC puede alterar las funciones interoceptivas y jugar un papel principal en la hipótesis metacognitiva de la fatiga(198).

1.10.2.3. Reclutamiento inadecuado de redes neuronales

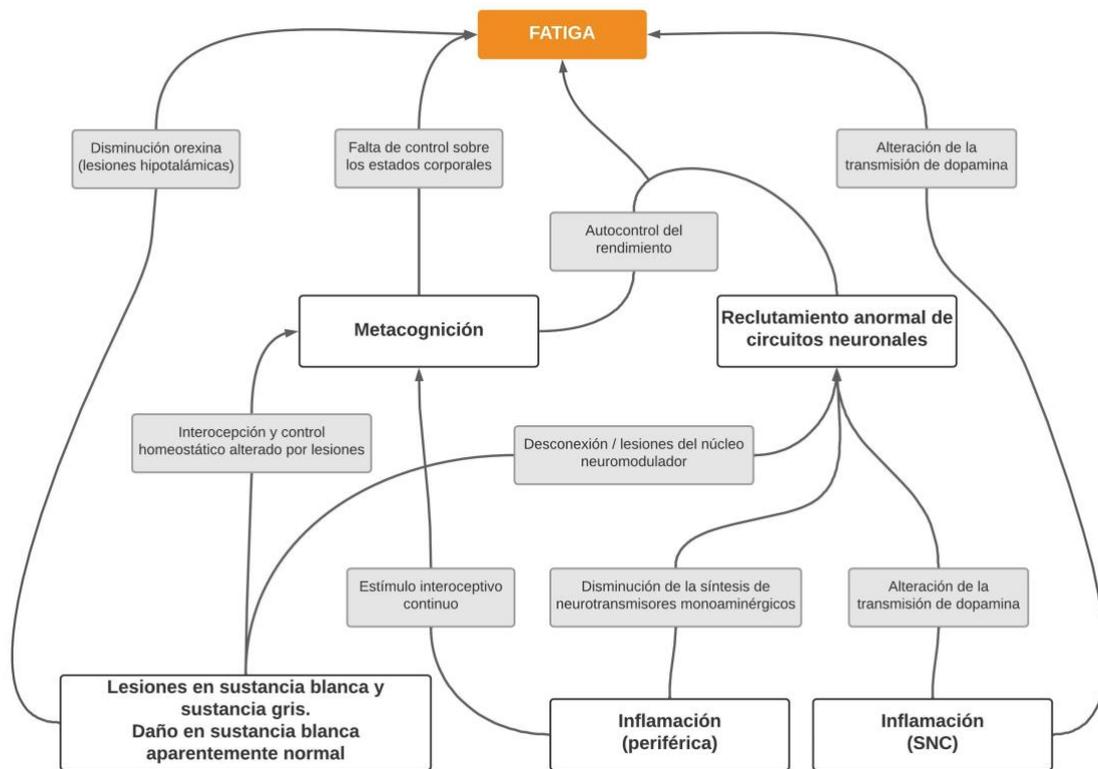
Estudios con RMN funcional han demostrado que pacientes con EM con fatiga reclutan mayor número de áreas cerebrales para la realización de una actividad que pacientes con EM sin fatiga o controles sanos(199). Esto podría explicarse por la alteración de las redes neuronales secundaria a lesiones en SB y SG estratégicas o por procesos inflamatorios subyacentes.

1.10.2.4. Metacognición

Este concepto es importante para explicar el componente subjetivo de la fatiga y hace referencia a la capacidad de desarrollar conciencia sobre ésta.

Desde este punto de vista existen tres teorías para explicar la fatiga: alteración de la interocepción, disfunción de redes neuronales, disfunción sensorial y errores en la planificación de movimientos que supone la realización de mayor esfuerzo para llevar a cabo una acción.

Figura 9. Mecanismos fisiopatológicos de fatiga. Adaptado de Manjaly et al. 2019(194).



1.10.3. ASOCIACIÓN DE LA FATIGA CON OTROS SÍNTOMAS

1.10.3.1. Fatiga y depresión

Diferentes estudios han encontrado una asociación entre ambas tras controlar el posible factor de confusión de la discapacidad(200-202).

Numerosos síntomas asociados a depresión se pueden solapar con los relacionados con la fatiga, como la falta de motivación o alteración de la estructura del sueño. Puede llegar a ser difícil diferenciar la fatiga secundaria a depresión de la asociada a EM, siendo característico de esta última que empeore con el calor, con el paso del día y que mejore con el descanso. Es poco probable que remita la fatiga si existe bajo ánimo asociado no tratado(203).

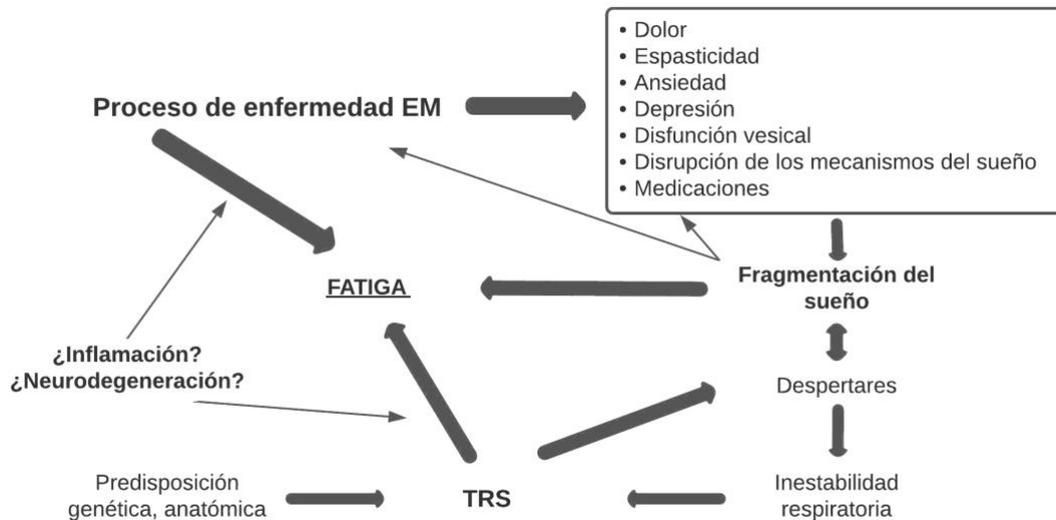
1.10.3.2. Fatiga y trastornos del sueño

Los pacientes con EM presentan significativamente más trastornos del sueño que la población general(204). Diferentes estudios han encontrado mayor prevalencia de trastornos de la respiración durante el sueño tipo síndrome de apnea obstructiva del sueño y síndrome de piernas inquietas en pacientes con EM y fatiga, con mejoría de ésta tras el correcto tratamiento de ambas entidades, respectivamente, sugiriendo una relación entre fatiga y sueño(205).

Attarian et al. muestran en su trabajo una relación entre fatiga y ciclos de sueño alterados, encontrando una relación significativa ($p=0.02$) entre fatiga subjetiva y somnolencia diurna(206). Induruwa et al. encontraron una correlación positiva entre las puntuaciones del FSS y la somnolencia diurna medida a través de la escala de somnolencia de Epworth ($p=0.039$) y una correlación negativa entre las puntuaciones del FSS y los niveles subjetivos de alerta medidos con la escala analógica visual. ($p=0.03$)(207).

Los trastornos del sueño pueden desencadenar o empeorar la fatiga asociada a EM por varios mecanismos. En general, el elevado número de despertares nocturnos pueden exacerbarla por una excesiva activación del SNC, lo que apoya la teoría de que la fatiga en estos pacientes está relacionada con una desestructuración del SNC y, por tanto, para compensar, unas áreas cerebrales están más activadas que otras.

Figura 10. Posibles mecanismos que explican la relación entre trastornos de la respiración durante el sueño y trastornos del sueño en general, comorbilidades y fatiga en EM(208).



1.10.3.3. Fatiga y dolor

El dolor está presente en los pacientes con EM en un porcentaje mayor que en la población general. Este síntoma afecta negativamente a la función física, al ánimo y a la calidad del sueño, contribuyendo todo esto al desarrollo de fatiga. Trojan et al. muestran esta correlación significativa entre fatiga y dolor en su estudio ($p < 0.0001$)(209).

1.10.3.4. Fatiga y cognición

A pesar de que son numerosos los estudios que han fallado a la hora de encontrar una relación entre fatiga y la presencia de déficits cognitivos, en una revisión sistemática realizada por Hanken et al. aparece una fuerte asociación entre la fatiga y el nivel de alerta/vigilancia, sin encontrar relación con otros dominios

cognitivos como memoria selectiva, VPI, atención selectiva, lenguaje, procesamiento visuoespacial(210).

1.10.3.5. Fatiga y factores sociodemográficos

Existen una serie de factores sociodemográficos, clínicos y de estilos de vida modificables que asocian mayor riesgo de fatiga.

Weiland et al. llevaron a cabo un estudio descriptivo internacional sobre un total de 2138 pacientes con EM para ver qué factores se asociaban a la presencia de fatiga clínicamente significativa. Estar divorciado o viudo, tener varios hijos y un bajo nivel educativo se asociaban de forma estadísticamente significativa a la aparición de fatiga. Entre los factores clínicos, las formas progresivas asocian hasta 2.5 veces más riesgo de desarrollar fatiga, así como las personas con la enfermedad más activa. En cuanto a los factores que determinan el estilo de vida, la obesidad y una dieta pobre se asocian a mayor riesgo de desarrollar fatiga, en cambio, la toma de suplementos omega 3, el consumo de pescado, la ingesta de vitamina D y la realización de ejercicio físico (EF) moderado-intenso se relacionan con menor riesgo de que aparezca fatiga clínicamente significativa(211).

1.10.4. TRATAMIENTO

Es importante realizar una estrategia integral a la hora de plantear el tratamiento, teniendo en cuenta las limitaciones del paciente y usando terapias farmacológicas y no farmacológicas. La complejidad en su fisiopatología y su etiología multifactorial hace que el manejo de la fatiga en EM sea difícil.

1.10.4.1. Estrategias no farmacológicas

Es imprescindible excluir posibles comorbilidades asociadas o factores precipitantes como fármacos, infecciones, disfunción tiroidea, bajo ánimo, humedad o calor, trastornos del sueño o espasticidad.

La realización de EF ha demostrado que mejora la fatiga en los pacientes con EM(212-214).

Se trata de una actividad planificada y repetitiva, que mantenida durante un tiempo mejora o mantiene el estado físico.

Al principio se consideraba que estos pacientes no debían realizar ejercicio por el riesgo de empeoramiento de los síntomas, principalmente la fatiga. Posteriormente, se ha comprobado que hacer EF es seguro y aporta múltiples beneficios físicos y funcionales(215). La realización de actividad física (AF) regular mejora su capacidad aeróbica, fuerza muscular y la cinemática de la marcha, reduciendo así el gasto de energía asociado a las actividades diarias y, por tanto, reduciendo la percepción general de fatiga.

Asano et al. realizaron una revisión sistemática sobre tres tipos de manejo de la fatiga (ejercicio, medicación y terapia cognitiva-conductual (TCC)) donde sugerían que la realización de EF y el uso de terapias cognitivas-conductuales tenían más efecto sobre la fatiga que el tratamiento farmacológico con amantadina o modafinilo. Entre las limitaciones de esta revisión se encuentra la falta de homogeneidad en el tipo de EF y desconocimiento del efecto del ejercicio en subgrupos de mayor edad, mayor discapacidad o subtipos progresivos(216)

Una revisión sistemática de la Cochrane sobre un total de 1603 pacientes con EM concluye que la realización de EF por estos pacientes es seguro y puede ser beneficioso para reducir la fatiga. Sin embargo, son necesarios estudios clínicos de mayor calidad metodológica para confirmar esta relación(213).

Entre las terapias cognitivas que han mostrado ser útiles para reducir los niveles de fatiga asociados a EM se encuentran la TCC, programas de conservación de energía y manejo de la fatiga y meditación(217, 218) .

Cambios sobre factores modificables como la dieta, la obesidad, el tabaco y el sedentarismo, asocian una reducción de los niveles de fatiga y potenciarían el efecto de las medidas no farmacológicas(219).

1.10.4.2. Estrategias farmacológicas

Actualmente, no existe ningún fármaco aprobado por la FDA, “European Medical Agency” o “National Institute for Health and Clinical Excellence” para el tratamiento de la fatiga en pacientes con EM, pero disponemos de diferentes medicamentos tales como amantadina, modafinilo o metilfenidato que se usan para tal fin en la práctica clínica diaria, aunque un estudio reciente no ha encontrado beneficio en los niveles de fatiga de pacientes con EM tratados estos fármacos respecto a placebo(220).

1.10.4.2.1. *Amantadine*

Fármaco usado como antiviral con efecto dopaminérgico y glutamatérgico. Hasta en 4 ensayos clínicos demuestran el beneficio de amantadina versus placebo en pacientes con fatiga y EM, pero en una revisión de la Cochrane de 2007 realizada por Pucci et al. concluyen que las mejorías observadas en estos estudios son leves,

además de presentar numerosas limitaciones en su diseño que dificultan la interpretación de los resultados del tratamiento con este fármaco (baja calidad metodológica, estudios de breve duración, exclusión de pacientes con comorbilidades y con depresión grave)(221-223). Posteriormente, Yang et al han realizado un metanálisis en 2017 con resultados parecidos sobre la leve mejoría que produce en la fatiga(224).

1.10.4.2.2. Modafinilo

Según el registro estadounidense NARCOMS(225), es el fármaco más usado entre los pacientes que toman medicación para la fatiga en EM. Existen diferentes ensayos clínicos pequeños(223) con reducciones significativas de los niveles de fatiga en los grupos tratados con modafinilo a dosis de 200mg respecto a dosis de 400mg o placebo, apoyando el hecho de que este fármaco es útil para control de la fatiga en EM a bajas dosis. Sin embargo, los ensayos clínicos aleatorizados realizados posteriormente por Stankoff et al. y Moller et al. no muestra mejoría en los niveles de fatiga comparando modafinilo 200mg, 400mg y placebo(226, 227). Por lo tanto, el papel del modafinilo en el control de este síntoma es cuestionable.

1.10.4.2.3. Fampridina (4 - aminopiridine)

Medicamento indicado para mejorar la marcha en paciente con EM y EDSS entre 4 y 7. A pesar de lo contradictorio en los resultados de distintos ensayos clínicos respecto a su eficacia en las distintas dimensiones de la fatiga(222, 228), un estudio reciente sobre 32 pacientes con la enfermedad mostró mejorías tanto en

la dimensión física como la cognitiva y en cómputo global que se mantenían en el tiempo(229).

1.10.4.2.4. Otros

Entre otros fármacos estudiados se encuentran la Acetil L- carnitina que en un ensayo clínico mostró que podría tener la misma eficacia que la amantadina en el tratamiento de la fatiga en estos pacientes, aunque la escasa muestra de este estudio impediría poder extrapolar los resultados. El papel de la aspirina también ha sido cuestionado en otros trabajos, sugiriendo su potencial efecto(224).

Dada la escasa evidencia sobre el tratamiento de la fatiga en EM, Nourbakhsh et al. iniciaron en 2017 un ensayo clínico aleatorizado de un total de 141 pacientes, multicéntrico, doble ciego, transversal en 4 fases denominado Triumphant-MS para comparar la eficacia y tolerancia de la amantadina, metilfenidato y modafinilo en el tratamiento de la fatiga relacionada con EM. Los resultados de este estudio no mostraron superioridad de un fármaco frente a otro, no aconsejando por tanto el uso indiscriminado de estos medicamentos para el tratamiento de este síntoma(220, 230).

En cuanto a los TME, Meca et al. muestran en su trabajo una reducción significativa ($p < 0.001$) de los niveles de fatiga (MFIS) moderados - altos en un grupo de 80 pacientes EMRR tras cambiar de IFN- β a AG y estar en tratamiento con AG durante 6 meses consecutivos.

1.11. SÍNTOMAS NEUROPSIQUIÁTRICOS Y ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Los síntomas neuropsiquiátricos están presentes hasta en el 60% de los pacientes con EM, y asocian una importante morbimortalidad. En general, pacientes con enfermedades inflamatorias inmunomediadas como la EM, la artritis reumatoide o la enfermedad inflamatoria intestinal, tienen mayor riesgo de desarrollar estos síntomas que la población general(231).

Aunque suelen aparecer tras el diagnóstico, entre un 0,2 y 2% de los pacientes han presentado estos síntomas al debut de la enfermedad(232). Su presencia se correlaciona con un aumento en la progresión de la discapacidad de hasta 0,28 puntos en la escala EDSS/año, y se asocia a mayor riesgo de suicidio que la población general. En este apartado se engloban las principales afecciones psiquiátricas de esta enfermedad: la depresión y la ansiedad.

1.11.1. DEPRESIÓN Y ESCLEROSIS MÚLTIPLE

1.11.2. Epidemiología

Datos procedentes de fuentes hospitalarias estiman que, aproximadamente, entre un 25-50% de los pacientes diagnosticados con esta enfermedad sufrirán depresión mayor a lo largo de su vida, un porcentaje entre dos y cinco veces mayor que la población general(233). El hecho de que estos rangos sean tan amplios depende, en parte, de las variaciones metodológicas en los diferentes estudios, así como el uso de muestras pequeñas en pacientes hospitalizados y la

utilización de escalas para realizar el diagnóstico en vez de entrevistas clínicas, podría llevar a sobreestimar la tasa de prevalencia.

En 2003, Pattern et al. realizaron un estudio en el sistema nacional sanitario de Canadá sobre una población total de 115.071 personas que mostró una tasa anual de prevalencia de depresión mayor en pacientes con EM con edades comprendidas entre 18 y 45 años en torno al 26%(234), en comparación con el 9% de la población general en ese mismo rango de edad.

En la revisión sistemática y metanálisis realizados por Boeschoten et al. en 2017 donde analizaron 23 estudios con más de 87.000 pacientes en total, demuestran la alta prevalencia de depresión (31%) y ansiedad (22%) en estos pacientes destacando la importancia de diferenciar entre síntomas depresivos y depresión mayor como enfermedad(235).

Es más frecuente que la depresión aparezca a lo largo de la enfermedad que en los primeros años, afecte tanto a EMRR como EMPP o EMSP y que sus características pueden fluctuar durante la evolución de la EM, relacionándose con las recaídas(236).

1.11.1.2. Diagnóstico y escalas de valoración

El diagnóstico de depresión asociada a EM puede resultar todo un reto. Según la quinta edición del manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, el paciente debe tener al menos cinco de los nueve síntomas definitorios de depresión, algunos de los cuales (patrones de sueño alterados, fatiga, escasa concentración, memoria alterada y cambios en el apetito) podrían estar relacionados directamente con la propia enfermedad.

Entre las escalas autoadministradas usadas para la valoración de síntomas depresivos, se encuentra el inventario de depresión de Beck II (BDI-II), la escala de ansiedad y depresión hospitalaria (HADS) y el “fast screen” inventario de depresión de Beck (BDI – FS), estando todas validadas para su uso en pacientes con EM, aunque es la BDI-II la escala de valoración más usada en estos pacientes y la recomendada por la academia americana de neurología(58).

1.11.1.3. Etiología

No existe suficiente evidencia para identificar las causas de la depresión en pacientes con EM. Entre los posibles desencadenantes se encuentran los factores genéticos, inflamatorios y psicosociales, así como las alteraciones estructurales del parénquima cerebral:

1.11.1.3.1. *Factores genéticos*

La mayoría de los estudios no encuentran relación entre la existencia de antecedentes familiares de depresión y su desarrollo en pacientes con EM. Julian et al. sugieren el papel protector del alelo ApoE epsilon2 en el desarrollo de síntomas depresivos en estos pacientes ($p = 0.06$)(237).

1.11.1.3.2. *Factores inmunes – inflamatorios*

Numerosos estudios relacionan anomalías en el sistema inmune innato y adaptativo con el desarrollo de depresión asociada a esta enfermedad, encontrando niveles elevados de moléculas proinflamatorias en pacientes con depresión mayor y EM, como citoquinas tipo TNF, IL-1, IL-6. Es probable que niveles elevados de estas citoquinas, tanto a nivel sistémico como en el SNC, se relacionen con el desarrollo de depresión mayor a través de dos mecanismos:

- Estimulación directa del eje hipotálamo - hipofisario con el consecuente aumento de secreción de glucocorticoides y pérdida de su control circadiano, por tanto, mayor riesgo de desarrollo de bajo ánimo. Estos pacientes también presentan un fallo en la supresión de cortisol tras estimular con dexametasona.
- Reducción de la liberación de serotonina en las sinapsis y, como consecuencia, disfunción de los circuitos serotoninérgicos y noradrenérgicos(58).

1.11.1.3.3. Fármacos modificadores de la enfermedad y depresión asociada a EM

Aunque algunos trabajos realizados al comienzo de los IFN como tratamiento para la EM sugirieran una relación entre el uso de esta medicación y el desarrollo de síntomas depresivos, posteriormente numerosos ensayos clínicos no han confirmado dicha asociación. Tampoco se ha descrito este fenómeno en los ensayos pivotaes de AG, Teriflunomida o Fingolimod(238, 239). En el caso del Fingolimod, Hunter et al. midieron cómo afectaba en la BDI-II el cambio de tratamiento de IFN o AG a éste, con mejorías significativamente estadísticas en todas las subescalas en el grupo del Fingolimod, por lo que se puede deducir que su uso podría ir asociado a una mejoría en el bajo ánimo(240).

1.11.1.3.4. Factores psicosociales

Tienen un peso importante en los cambios de humor, aunque el síndrome depresivo puede modificar la forma de ver las propias circunstancias psicosociales, constituyendo un sesgo en sí. Entre los factores relacionados con el desarrollo de depresión se encuentran: estrés, estrategias de afrontamiento

inadecuadas, sentimientos de impotencia, fenómeno reactivo a la enfermedad y la incertidumbre. Hasta el 40% de las variaciones en los resultados de los test dependen de los factores psicosociales, lo que justifica cada vez más la visión global de la etiología de la depresión asociada a EM.

1.11.1.3.5. Patología cerebral

Existe una relación entre la localización de las lesiones cerebrales y la posibilidad de desarrollar depresión en estos pacientes. El patrón que más se reproduce es la pérdida de SG a nivel de los lóbulos frontales y temporales. En un estudio donde comparan la carga lesional en pacientes con depresión relacionada con EM y pacientes con la enfermedad sin depresión, encuentran mayor número de lesiones en el lóbulo frontal y en el fascículo arcuato en el primero grupo respecto al segundo(236, 241).

También se ha investigado el posible nexo de unión entre la atrofia y el desarrollo de depresión mayor. Zorzón et al. encontraron una correlación entre la gravedad de la depresión asociada a EM y el volumen cerebral en ambos temporales y del hemisferio derecho con la discapacidad(242). Gold et al. calcularon el volumen de los hipocampos en una muestra de 109 mujeres con EM, encontrando que el tamaño del hipocampo derecho era menor en las pacientes con depresión grave en comparación con las que tenían síntomas depresivos leves ($p < 0.04$)(243).

Estudios realizados con RMN con imágenes de tensor de difusión y tractografía demuestran una comunicación anormal entre los circuitos límbicos y la SB y SG aparentemente normal del lóbulo temporal dominante y en el sistema límbico (hipocampo, corteza cingulada e hipotálamo izquierdo)(244). A pesar de todos

estos resultados, son necesarios más estudios para aclarar la relación entre los hallazgos patológicos en el parénquima cerebral de los pacientes con EM y el desarrollo de depresión mayor.

1.11.1.4. Depresión y cognición

La depresión en estos pacientes ejerce un efecto negativo sobre determinados dominios cognitivos como son la memoria de trabajo, aprendizaje, pensamiento abstracto, la función ejecutiva y la VPI (245).

Esta relación entre depresión y rendimiento cognitivo en EM se puede explicar por dos teorías: la superposición de áreas cerebrales que comparten ambos dominios y, por otro lado, el desarrollo de un síndrome disejecutivo secundario a EM que precipitaría la depresión(246).

Arnett et al. realizaron en 2008 una revisión sistemática de 22 estudios para ver la posible relación entre depresión y cognición. Encontraron que en 10 de ellos existía una relación entre estas dos entidades, siendo estudios de mayor tamaño muestral, comparando pacientes con EM deprimidos y no deprimidos (247).

Cadden et al. realizaron un estudio sobre el efecto que ejerce la reserva cognitiva (RC) de los pacientes con EM en la relación entre discapacidad y depresión. Sólo en los enfermos con una baja RC, una mayor discapacidad predice una mayor depresión(248). La depresión puede producir cambios en el comportamiento y estilos de vida, lo que conllevaría menor realización de actividades de ocio y hobbies, y, por tanto, menores índices de RC. Su tratamiento podría dar lugar a cambios en el estilo de vida y, por tanto, parte del deterioro en determinados dominios cognitivos podría mejorar.

1.11.1.5. Tratamiento

1.11.1.5.1. *Farmacológico*

A día de hoy, a pesar del gran arsenal terapéutico con el que contamos, existen pocos estudios en la literatura sobre el efecto de diferentes fármacos en los síntomas depresivos de los pacientes con EM, los dos principales hacen referencia a ensayos clínicos aleatorizados donde comparan desipramina y paroxetina con placebo sin encontrar claro beneficio(249).

1.11.1.5.2. *No farmacológico*

1.11.1.5.2.1. Terapia cognitivo-conductual

Thomas et al. realizaron en 2006 una revisión sistemática sobre las intervenciones psicológicas en la EM, observando que la TCC era la más ampliamente usada y mostraba beneficio en el tratamiento de esta comorbilidad(250). En comparación con el tratamiento farmacológico, un estudio mostró la no superioridad de la sertralina frente a la TCC, con resultados mantenidos 6 meses en el grupo de la TCC a pesar de haber terminado ya el tratamiento(251).

1.11.1.5.2.2. Ejercicio físico

Cada vez existe más evidencia sobre el beneficio que el EF ejerce sobre los síntomas depresivos y el síndrome depresivo mayor en la población general y, en particular, sobre los pacientes con depresión y EM. Un metanálisis realizado en 2014 sobre un total de 13 ensayos clínicos objetivó que el EF mejoraba de forma leve (d de Cohen = 0,3) pero estadísticamente significativa los síntomas depresivos de los pacientes con EM en comparación con el grupo control. Entre

sus limitaciones está la ausencia de pacientes con diagnóstico de depresión mayor o síntomas depresivos graves y no definir el tipo de ejercicio que mejora los síntomas depresivos(214).

1.11.2. ANSIEDAD Y ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Los trastornos por ansiedad generalizada, de pánico y los trastornos obsesivos compulsivos son hasta tres veces más frecuentes en los pacientes con EM que en la población general. Sus síntomas, como ocurre en la depresión, pueden confundirse con los propios de la EM. Hasta en el 50% de los pacientes con depresión presentan síntomas de ansiedad concomitantes, presentando en estos casos mayores limitaciones en las relaciones sociales y somatizaciones. Estos síntomas pueden agravar déficits cognitivos previos, principalmente los relacionados con la velocidad de procesamiento cognitivo(58).

A raíz del desarrollo de los TME autoinyectables, ha aparecido un fenómeno conocido como “ansiedad por la inyección autoadministrada”, llegando a afectar al 50% de estos usuarios, con especial atención al AG, en el que la posible reacción post-inyección inmediata podría confundirse con crisis de ansiedad (252). El test más usado para su valoración es la escala de ansiedad y depresión hospitalaria (HADS).

1.12. DISFUNCIÓN SEXUAL Y SÍNTOMAS URINARIOS

1.12.1. GENERALIDADES

La disfunción sexual (DS) provoca un impacto significativo en la CVRS de los pacientes con EM. Su prevalencia en estos pacientes es hasta cinco veces mayor que en la población general, afectando al 40-80% de las mujeres y al 50-90% de los hombres con EM(253). La gran variabilidad en estas cifras probablemente sea debido a las diferencias entre las cohortes estudiadas (tiempo de evolución de la enfermedad, discapacidad) y a la metodología usada para medir DS. El uso de cuestionarios específicos ayuda a identificar los síntomas compatibles con DS con mayor precisión.

Puede aparecer en cualquier estadio de la enfermedad, y va empeorando con el paso de los años, aumentando el número de síntomas asociados a la DS(254). A pesar de ser un problema tan prevalente, es frecuente que esté infravalorado.

Según un estudio de Drulovic et al., la reducción de la libido fue el problema sexual más frecuente encontrado en ambos sexos (54% mujeres y 74% hombres) con más del 80% de los pacientes estudiados con al menos un síntoma de DS. La disfunción eréctil y la disfunción en la eyaculación con eyaculaciones precoces fueron los síntomas de DS más frecuentes en los hombres, y la reducción del deseo sexual, dificultad para alcanzar el orgasmo, falta de lubricación vaginal y la dispareunia lo fueron en las mujeres(253, 255).

Existen una serie de predictores independientes de DS en estos pacientes con EM como son el grado de discapacidad funcional, el nivel de depresión y de fatiga(256).

La esfera sexual constituye una parte importante de la CV de las personas en general, por lo que su disfunción supone una merma en las relaciones sociales y en la satisfacción con la vida, influyendo en el ánimo y afectando también a la CV de la pareja.

Nazari et al. realizaron un estudio transversal sobre 300 mujeres con EM y encontraron puntuaciones reducidas tanto en la parte física como en la mental del cuestionario de CV Multiple Sclerosis Quality of Life-54 (MSQoL - 54) en aquellas con DS en comparación con las que no lo tenían ($p < 0.05$)(257).

1.12.2. CLASIFICACIÓN

La DS se clasifica en tres niveles según los factores que influyen en su desarrollo:

1.12.2.1. DS Primaria

Es consecuencia directa de las lesiones desmielinizantes y pérdida axonal del SNC que afectan a los circuitos neuronales que regulan la función sexual. Incluyen disminución de la libido, disfunción eréctil, lubricación vaginal disminuida, sensibilidad en los genitales alterada y dificultad para alcanzar el orgasmo(258).

1.12.2.2. DS secundaria

Por cambios físicos como la espasticidad, dolor, disfunción intestinal o vesical y fatiga que, de forma indirecta, afectan a la sexualidad. Hasta el 75% de los pacientes con EM presentan disfunción vesical, puede aparecer incluso en los estadios iniciales de la enfermedad y se asocia significativamente con la aparición de DS(259).

1.12.2.3. DS terciaria

Por factores emocionales, psicosociales y culturales asociados a la enfermedad que interfieren en la satisfacción sexual y en las relaciones de pareja.

Tabla 11 El modelo multidimensional explorando los factores que contribuyen a la disfunción sexual en personas con EM(260).

FACTORES DE INFLUENCIA EN LA DISFUNCIÓN SEXUAL DE PACIENTES CON EM.	
PRIMARIA	<ul style="list-style-type: none"> • Lesiones desmielinizantes en el SNC.
SECUNDARIA	<ul style="list-style-type: none"> • Inmovilidad. • Fatiga. • Espasticidad (espasmos dolorosos de los aductores). • Temblor, falta de coordinación. • Dolor (neuropático, musculoesquelético). • Síntomas sensitivos (parestesia urogenital, disestesia, alodinia). • Incontinencia urinaria y rectal, uso de catéter. • Deterioro cognitivo, atención y concentración reducidas. • Discapacidad visual.
TERCIARIA	<ul style="list-style-type: none"> • Cambios emocionales y psicosociales. • Depresión, ansiedad. • Enfado, culpa, miedo al rechazo. • Baja autoestima. • Dificultades de comunicación. • Cambio en las relaciones y roles de pareja.

1.12.3. DIAGNÓSTICO

Para el diagnóstico de la DS es fundamental realizar una historia clínica detallada y usar cuestionarios autorrellenables.

“The Multiple Sclerosis Intimacy and Sexuality Questionnaire” (MSISQ-19) es el cuestionario específico de DS más usado en pacientes con EM que abarca un total de 19 ítems relacionados con la DS primaria, secundaria y terciaria en ambos sexos(261).

1.12.4. TRATAMIENTO

Es importante realizar un manejo multidisciplinar de la DS, con especial atención a la parte física y psicosocial del problema. Hasta el momento, no hay evidencia de que los TME sean eficaces en el tratamiento o en la prevención de la DS en la EM(262).

Entre las opciones de tratamiento más usadas se encuentran las terapias no farmacológicas como la psicoterapia y el asesoramiento sexual. Como fármacos, los Inhibidores de la 5 fosfodiesterasa, sildenafilo y tadalafilo, han demostrado eficacia y seguridad en el tratamiento de la disfunción eréctil en pacientes varones con EM, aunque una revisión sistemática realizada por Xiao et al. mostró resultados contradictorios en cuanto al efecto que tiene en la CV(251, 263).

En el caso de las mujeres con DS y EM, existen diferentes alternativas según el problema que presenten, como antidepresivos tricíclicos (ADT) en caso de hipersensibilidad en genitales y lubricantes vaginales junto con rehabilitación (RHB) del suelo pélvico en caso de sequedad vaginal. La estimulación eléctrica

local y el yoga ha mostrado beneficios en diferentes dominios de la DS como el dolor y mayor satisfacción sexual(255).

Varios estudios con tamaños muestrales reducidos han probado la eficacia de sildenafil en mujeres con EM y DS, con cierta mejoría en la respuesta sexual, sin influir en la CV(264).

Es imprescindible el correcto tratamiento de los trastornos del ánimo subyacentes y, en caso de precisar tratamiento farmacológico, se recomienda el uso de mirtazapina o bupropion por su perfil de seguridad con menos riesgo de Ef 2º de la esfera sexual. En cuanto al tratamiento de la fatiga, la espasticidad o el dolor, fármacos como el baclofeno, amantadina, ADT o fármacos antiepilépticos (ácido valproico, carbamacepina) pueden desencadenar o agravar los problemas de la esfera sexual(253).

Tabla 12. Fármacos para el manejo de los síntomas relacionados con la EM y que pueden afectar a la esfera sexual y tratamientos alternativos(260).

EFFECTOS DE LOS TRATAMIENTOS SINTOMATICOS DE EM EN LA DISFUNCION SEXUAL			
Síntoma EM	Medicación	Efecto en la función sexual	Alternativas con menos impacto en las funciones sexuales
ESPASTICIDAD	Baclofeno	Disfunción eréctil (rara vez afecta a la eyaculación)	Benzodiacepinas Clonidina
	Dantroleno	Disminución de la libido, disfunción eréctil, eyaculación retrógrada	

DOLOR	ADT	Disfunción eréctil, afectación de la eyaculación, anorgasmia, disminución de la libido	Gabapentina Carbamacepina Oxcarbacepina
	Duloxetina	Disminución de la libido, disfunción eréctil, afectación de la eyaculación, anorgasmia	
	Lamotrigina	Disfunción eréctil	
	Ácido valproico	Disfunción eréctil	
FATIGA	Amantadina	Disminución de la libido	Modafinilo
	Anfetamina	Disfunción eréctil, disminución de la libido	
DEPRESIÓN	Inhibidores selectivos recaptación serotonina	Disminución de la libido, disminución de la sensibilidad genital, anorgasmia, afectación de la eyaculación	Mirtazapina Bupropion
	Venlafaxina	Disfunción eréctil, anorgasmia	
DISFUNCIÓN VESICAL	Antimuscarínicos	Sequedad vaginal	Mirabegrón

Aunque la DS es considerada como uno de los principales determinantes de CV de las personas con EM, muchos médicos tienen dificultades para hablar de los problemas de la esfera sexual con los pacientes. Entre las limitaciones para hablar de DS por parte de los profesionales está la complejidad de la enfermedad, la escasez de tiempo y falta de entrenamiento sobre cómo abordar este tema. Entre el 27% y el 68% de los pacientes con EM y DS les gustaría comentar sus problemas de DS con su médico, aunque a un alto porcentaje nunca se le ha preguntado al respecto y tampoco lo han manifestado. Esta problemática es extrapolable a la población general donde sólo una pequeña proporción de

personas afectadas busca ayuda. Una buena comunicación médico paciente para abordar los problemas de la esfera sexual es fundamental ya que sólo el consejo por parte del médico supondría un beneficio(260, 264).

1.13. DISFUNCIÓN COGNITIVA

1.13.1. GENERALIDADES

La disfunción cognitiva (DC) ha sido descrita en todas las fases y subtipos de la EM y está considerada la principal causa de discapacidad en adultos jóvenes y de mediana edad con esta enfermedad, repercutiendo en su CV, así como en sus relaciones sociales y el empleo.

Jean – Martin Charcot en el siglo XIX ya describió esta afectación en sus pacientes con EM como “un marcado debilitamiento de la memoria, enlentecimiento en la formación de conceptos y un aplanamiento afectivo e intelectual”(265). No fue sino hasta los años ochenta cuando, gracias al uso de baterías neuropsicológicas y de la RMN, comenzaron las investigaciones sobre prevalencia y las bases neuropatológicas de la DC en EM. Rao et al. fueron los primeros en describir en 1991 los dominios cognitivos más frecuentemente afectados en pacientes con EM, resultados que posteriormente han sido corroborados con otros estudios(266).

Se estima que entre el 40 y el 65% de los pacientes adultos con EM y en torno al 30% de los pacientes pediátricos muestran algún grado de disfunción en uno o varios dominios cognitivos durante el curso de la enfermedad, dependiendo del tipo de estudio (poblacional o estudios clínicos)(267, 268). Es probable que este rango de prevalencia tan amplio sea debido a los diferentes subtipos clínicos, a la

duración de la enfermedad, a los grados de discapacidad y a las diferentes herramientas usadas para su correcta medición. Entre un 5 y un 10% de los pacientes presenta una DC grave o demencia franca.

Es típico que la DC en EM pueda ser sutil en la fase más temprana y afecte más a unos dominios que a otros, siendo los dominios más afectados la VPI (20-50%), atención compleja (12-25%), memoria verbal y visual (33-65%), habilidades visuoespaciales (25%), y la función ejecutiva (19%)(267, 269). Los dominios cognitivos que con frecuencia están menos afectados son la atención simple y el lenguaje.

Estudios recientes han encontrado en estos pacientes déficits en la cognición social, un nuevo dominio cognitivo descrito en el DSM-V y que tiene un importante valor pronóstico para el desempeño de las funciones sociales y la CV(270).

Aunque el avance del deterioro cognitivo en estos pacientes es lento, la fase más vulnerable para su progresión parecen ser los primeros 5 años tras el inicio de la enfermedad, por lo que el tratamiento dirigido a la prevención de estos déficits debería comenzar en este periodo(267).

1.13.2. DEFINICIÓN

A lo largo del tiempo, se han usado diferentes definiciones de DC. Una revisión de la literatura sobre los diferentes criterios usados para definir DC en pacientes con EM los divide en varios grupos(271):

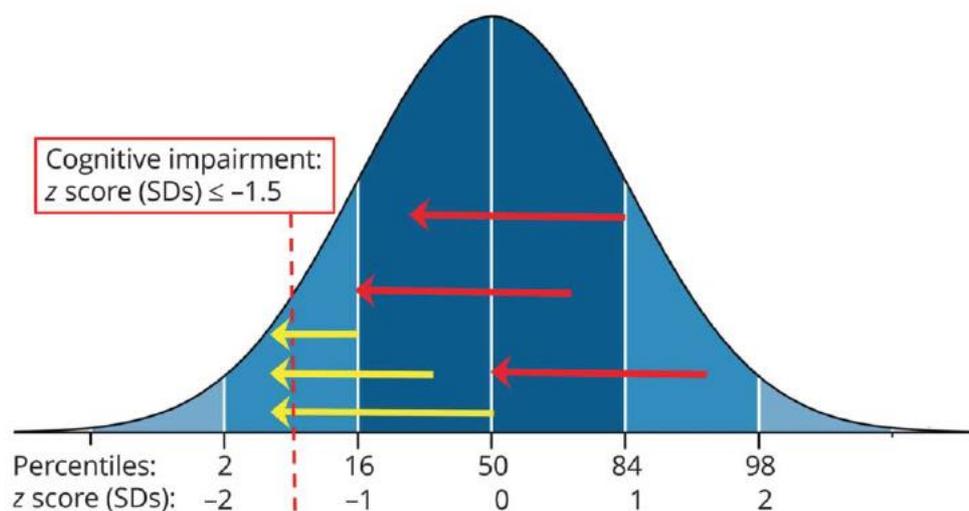
- Rendimiento en el 20-30% del total de test realizados por debajo de 1.5-2 desviaciones estándar (DE) respecto a los valores normativos medios estimados.
- Al menos dos dominios cognitivos con afectación por encima de 1.5-2 DE.

El uso de criterios más estrictos para definir DC se correlaciona con cifras de prevalencia más bajas.

El problema estriba en que esta definición varía entre los diferentes estudios, lo que produciría sesgos en los datos de prevalencia de los metanálisis. Además, suelen categorizar a los pacientes como con o sin afectación cognitiva según el número de test que fallen, independientemente del dominio cognitivo que evalúen, lo que hace que las muestras sean heterogéneas en sí mismas, haciendo más difícil la interpretación de los resultados y la comparación entre diferentes estudios. Por otro lado, los resultados deberían reflejarse como los diferentes dominios afectados a lo largo de un periodo de tiempo, lo que permitiría ver la progresión del déficit cognitivo y, a su vez, mejoraría la validez de los estudios.

El problema de fijar un umbral como patológico para establecer la DC (en este caso -1,5 DE respecto a un valor normativo) es que hay pacientes que pueden describir declives cognitivos sin cruzar el umbral patológico pero que repercuten en su actividad diaria. Esto refleja la importancia de hacer una valoración cognitiva inicial al diagnóstico de la enfermedad para realizar un correcto seguimiento y detección precoz de los posibles déficits que puedan ir surgiendo con el paso del tiempo, aunque no cumplan con los criterios estrictos de déficit cognitivo como tal(272).

Figura 11. Distribución normal de la función cognitiva en pacientes con EM.



Nota: punto de corte para establecer la DC (línea discontinua roja). Las flechas rojas representan pacientes que tienen un rendimiento cognitivo superior a la media antes del diagnóstico de EM. A pesar de no presentar una disminución de 1.5 DE, al estar su rendimiento cognitivo en el rango de la normalidad (azul oscuro), estos pacientes serían clasificados como ausencia de DC que contrastaría con su funcionalidad diaria alterada(272).

1.13.3. FISIOPATOLOGÍA DE LA DISFUNCIÓN COGNITIVA EN ESCLEROSIS

MÚLTIPLE

Aún se desconoce el proceso exacto por el cual se inicia y progresa la DC en los pacientes con EM. Existen varios factores que contribuyen a su aparición.

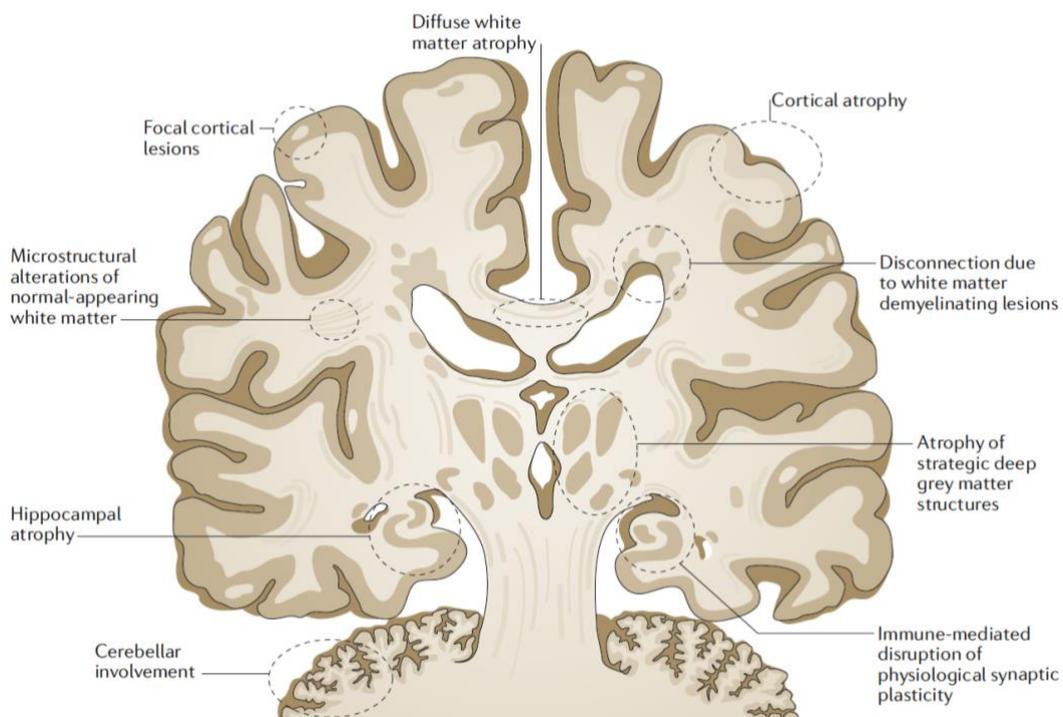
En la SB las lesiones desmielinizantes, la afectación microestructural de la SB aparentemente normal y la atrofia difusa participan en la disrupción de los circuitos neuronales entre diferentes áreas cerebrales estratégicas para el correcto funcionamiento cognitivo, dando lugar al “síndrome de desconexión”.

Al mismo tiempo, la atrofia cortical difusa y focal, las lesiones corticales junto con la disfunción de los núcleos de la SG (tálamo, putamen), hipocampo y cerebelo también juegan su papel. En un estudio de Calabrese et al., los pacientes con EM y DC presentaban mayor volumen de lesiones corticales ($p < 0.001$) y

mayor reducción del volumen de la SG neocortical ($p=0.002$) en comparación con los pacientes sin DC. Además, encontraron que tanto el volumen de las lesiones corticales ($p < 0.001$) como el volumen normalizado de la SG neocortical ($p < 0.001$) eran factores predictivos independientes de afectación cognitiva en estos pacientes(273).

Es importante destacar que ya desde el inicio de la enfermedad aparece esta atrofia cerebral que afecta tanto a SG como a SB. A pesar de existir esta atrofia en fases tan tempranas, la DC suele ser leve en esas etapas gracias a la presencia de respuestas corticales compensatorias adaptativas como expresión de la plasticidad neuronal(274).

Figura 12. Mecanismos propuestos para explicar la fisiopatogenia de la disfunción cognitiva en EM(275).



Existe una serie de áreas cerebrales y redes neuronales potencialmente vinculadas a ciertos dominios cognitivos que se sabe que están alterados en pacientes con EM, en concreto el aprendizaje y memoria, atención y VPI, la función ejecutiva y la cognición social. Es importante tener en cuenta que un dominio puede estar controlado por varias áreas cerebrales, así como una misma área cerebral o red neuronal puede servir para varios dominios. Además, la disfunción de un dominio puede afectar el funcionamiento de otros.

1.13.3.1. Aprendizaje y memoria

Varios estudios relacionan la afectación del lóbulo temporal mesial, lóbulo frontal derecho y esplenio con el deterioro de estos dominios en pacientes con EM. De hecho, aunque en los SCA no se encuentre atrofia a este nivel en RMN convencional, los estudios con secuencias de tensor de difusión muestran alteraciones en la microestructura de esta localización. Además, estudios de espectroscopia por RMN muestran alteraciones en la concentración de neurotransmisores en estas zonas, como Cawley et al. que demostraron bajos niveles de GABA en el hipocampo(276).

1.13.3.2. Atención compleja y velocidad de procesamiento de información

Existe evidencia suficiente sobre la implicación de las estructuras profundas de SG y atrofia de la SB en la patogenia de estos dominios(277). Bisecco et al. relacionan la atrofia localizada en las porciones anterior y superior del tálamo con peores resultados en los test que evalúan la VPI y la atención(278). Además, la atrofia de los lóbulos posteriores del cerebelo también se ha relacionado con una disminución de la VPI. El daño a nivel talámico no solo se relaciona con

disfunción en estos dominios, si no con un deterioro cognitivo en general, de hecho, las lesiones en los tractos corticotalámicos predicen la afectación cognitiva a nivel de todos los dominios. Todo esto sugiere un papel príncipes del tálamo en la DC en estos pacientes por su función de estación de paso de las redes neuronales cortico-corticales y cortico-subcorticales(275).

1.13.3.3. Función ejecutiva

Su disfunción en esta enfermedad se relaciona principalmente con daño a nivel del lóbulo frontal, pero además también pueden participar otras regiones implicadas en la VPI(275).

1.13.3.4. Cognición social(272)

A pesar de que existen pocos estudios sobre el sustrato anatomopatológico de la afectación de este dominio en EM y si es consecuencia de la DC en general o aparece de forma independiente, en un estudio de Batista et al. encontraron que pacientes con EM presentaban una disfunción en la cognición social en comparación con pacientes sanos ($p < 0.001$) y que la atrofia amigdalara se considera el principal predictor de afectación de la teoría de la mente ($p = 0.031$), lo que apoyaría la hipótesis de que la amígdala es el eje central de la “red cognitiva social”(279).

1.13.4. PERFIL COGNITIVO EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Los dominios cognitivos más afectados en los pacientes con EM son la VPI y la memoria episódica, con una afectación variable de la función ejecutiva, la cognición social y el análisis visuoespacial(245, 280).

1.13.4.1. Memoria verbal y visual a largo plazo

Se trata de uno de los principales dominios alterados afectando entre el 40-65% de los pacientes con EM. El problema recae en la fase de aprendizaje de la información, siendo necesarias más repeticiones que una persona sana, aunque una vez memorizado, la capacidad de recuperación de la información es normal. Entre los factores que influyen en la fase de aprendizaje está una baja VPI, la disfunción ejecutiva o dificultad para ignorar estímulos irrelevantes.

1.13.4.2. Eficiencia en el procesamiento de información

Este dominio consta de la memoria de trabajo (capacidad de retener y manipular información durante un breve periodo de tiempo – memoria inmediata) y de la VPI (velocidad con la que realizamos las funciones del intelecto). Aunque ambos están afectados en la EM e interactúan entre sí, la VPI es el dominio cognitivo más afectado (40-70%) y suele ser uno de los primeros síntomas cognitivos en detectarse. Entre los test usados para su diagnóstico, está el *Symbol Digit Modalities Test* (SDMT) y el *Paced Auditory Serial Addition Test* (PASAT), aunque por la evidencia descrita en la literatura, se considera el SDMT como test de elección en los ensayos clínicos para medir la VPI(281).

1.13.4.3. Funciones ejecutivas

Hace referencia a las habilidades cognitivas necesarias para desarrollar un comportamiento complejo dirigido para una correcta adaptación al medio. Esto incluye la capacidad de planificar, anticipar resultados y buena gestión de recursos. Es importante saber que los síntomas depresivos pueden repercutir en

este dominio, por lo que hay que tenerlo en cuenta a la hora de interpretar los resultados.

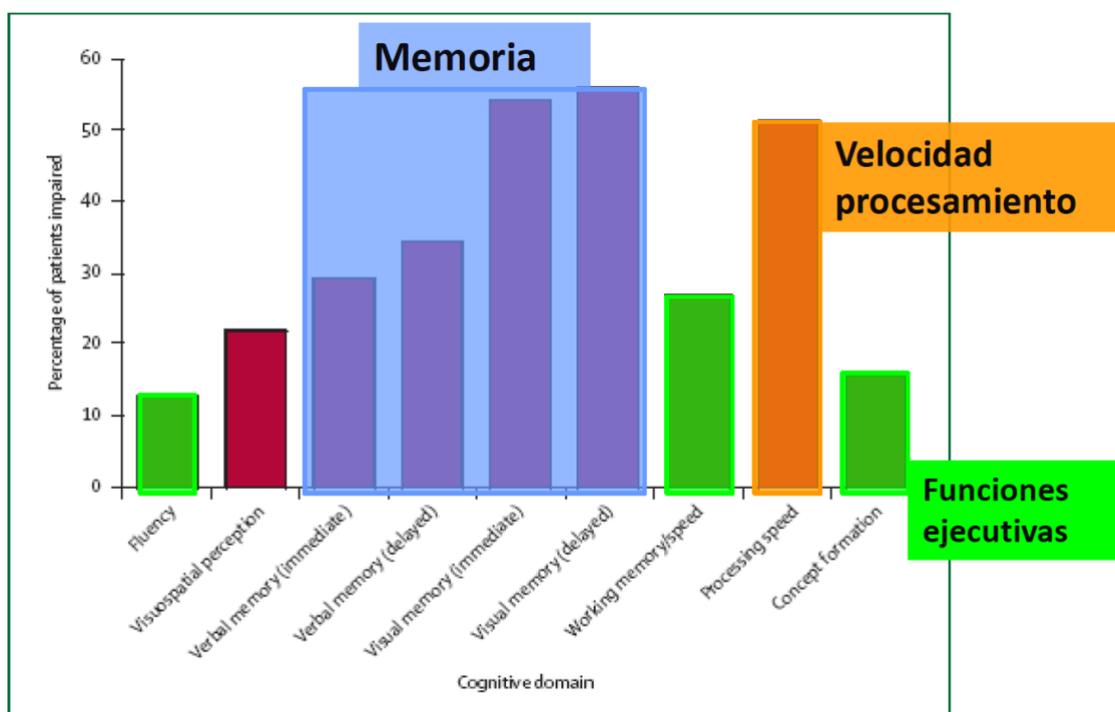
1.13.4.4. Percepción visual

Hace referencia a la capacidad de reconocer estímulos visuales, así como las características de estos con precisión. Se ha observado que hasta el 25% de los pacientes con EM presentan alteraciones en este dominio independientemente de las alteraciones primarias de la vía visual que puedan tener.

1.13.4.5. Cognición social

Se define como la habilidad de entender los pensamientos y sentimientos de los demás. Este dominio ha sido recientemente reconocido tras su inclusión en el DSM-V como uno de los seis componentes principales de la función cognitiva. Consta de 4 subdominios: teoría de la mente, empatía social, percepción social y comportamiento social. Pacientes con EM pueden presentar déficits en este dominio, lo cual supone un fuerte impacto en su CV y en las relaciones sociales. Es importante tener en cuenta que la fatiga podría guardar una relación con este dominio al compartir circuitos comunes(272).

Figura 13. Porcentaje de afectados según el dominio cognitivo correspondiente en una muestra de 291 pacientes con EM. Adaptada de Benedict RH et al. (280, 282).



1.13.5. BROTOS Y AFECTACIÓN COGNITIVA

Es importante conocer cómo repercuten en las funciones cognitivas la presencia de brotes de la enfermedad que se manifiestan con otra clínica, o incluso si hay repercusión cuando estos son asintomáticos.

Un análisis retrospectivo sobre los pacientes que participaron en el estudio STRATA (“safety of Tysabri re-dosing and treatment), evaluó si existían cambios cognitivos con relación a la presencia de brotes. Los autores seleccionaron 53 pacientes con brotes y 115 sin brotes que usaron como grupo control, realizando evaluaciones cognitivas periódicas y durante los brotes. En los pacientes con brotes, la diferencia entre los resultados de los test SDMT y MS Neuropsychological Screening Questionnaire antes y después del brote fue

significativamente mayor que la diferencia entre dos mediciones durante ese mismo periodo de tiempo en los controles. En el trabajo también se observa una tendencia a la mejoría con una recuperación posterior en los test cognitivos. Estos resultados confirman la presencia de DC transitoria asociada a los brotes clínicos de la enfermedad(283).

Además, puede existir una DC transitoria en relación con actividad inflamatoria aparentemente asintomática, lo que se define como *brote cognitivo aislado*. Pardini et al. evaluaron esta posibilidad en un grupo de 99 pacientes con EM estable sin brotes clínicos pero que desarrollaron, durante el periodo de estudio, lesiones Gd+ en RMN sin síntomas asociados. Para poder participar, a los pacientes se les realizó un estudio cognitivo basal y posteriormente de forma periódica, coincidiendo uno de ellos con la aparición de la lesión Gd+ y posteriormente dos veces más cada 6 meses sin mostrar cambios en la RMN. Del total de pacientes, 17 cumplían criterios de brote cognitivo aislado (empeoramiento ≥ 4 puntos en el resultado del SDMT respecto al basal coincidiendo con lesiones Gd+ en RMN clínicamente asintomáticas, con estabilidad en las escalas de fatiga, depresión y EDSS). Además, estos pacientes tuvieron peor rendimiento cognitivo a largo plazo que aquellos sin brote cognitivo(284).

1.13.6. FACTORES DE RIESGO DE DESARROLLO DE DISFUNCIÓN COGNITIVA EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE(285)

Existen una serie de factores de riesgo que ayudarían a predecir la aparición de DC en pacientes con EM:

1.13.6.1. EM de inicio en la edad pediátrica

Hasta un tercio de los pacientes con EM de inicio en la edad pediátrica (EMEP) tienen DC en comparación con el 40%-60% de los pacientes con EM de inicio en la edad adulta (EMEA), siendo los dominios afectados parecidos a los de los adultos, pero con más riesgo de afectación de las habilidades lingüísticas, de desarrollar un bajo coeficiente intelectual, peores resultados académicos y peor CV(268).

Un estudio de cohortes reciente(286) que compara pacientes adultos con EMEP y EMEA, muestra una prevalencia de DC parecida entre ambos grupos (44,5% vs 48%), pero, tras ajustar por el efecto de la edad, el grupo de pacientes adultos con EMEP tenían significativamente más riesgo de DC que los pacientes EMEA (OR: 1,71, $p=0,02$). Además, la prevalencia en estos adultos con EMEP era mayor que la encontrada en niños - adolescentes con EMEP, lo que refuerza la teoría de otros estudios longitudinales sobre el hecho de que, en pacientes con inicio temprano de la enfermedad, la DC tiende a aumentar con el tiempo y, aquellos que no tenían DC, tienen más riesgo de desarrollarla en un futuro que los EMEA y de forma más precoz. Estos hallazgos se pueden justificar por el hecho de que el inicio de la enfermedad durante la infancia y la adolescencia interfiere con la maduración y mielinización cerebral, afectando a la plasticidad neuronal y reduciendo por tanto su RC.

1.13.6.2. Envejecimiento

Constituye un FR para el desarrollo de DC en la población general. De hecho, se considera que el tiempo de evolución de la enfermedad y la edad influyen de

manera conjunta en la afectación cognitiva de los pacientes. Existe escasa literatura sobre el perfil neuropsicológico de la DC en los pacientes con EM más mayores, lo que puede hacer difícil diferenciar entre DC debida a EM que con otras comorbilidades relacionadas con la edad.

Branco et al. describen la prevalencia y el perfil de afectación cognitiva en 111 pacientes con EM mayores de 55 años, encontrando una mayor prevalencia de la DC en este grupo de pacientes (77,4%), en comparación con el grupo de menores de 55 años con EM (n= 929; prevalencia: 42,8%, $p < 0.01$), con un perfil de dominios cognitivos afectados similar (VPI, funciones ejecutivas, aprendizaje verbal y visoespacial), lo que sugiere que el desarrollo de DC está más relacionada con la propia enfermedad que con la posible aparición de otra enfermedad neurodegenerativa asociada como la enfermedad de Alzheimer cuyo perfil cognitivo es diferente, siendo la memoria episódica el dominio cognitivo que más pronto y con más intensidad se afecta en este tipo de demencia(287).

1.13.6.3. Curso de la enfermedad

Aunque el DC está presente en todos los subtipos de la enfermedad, tiende a ser más prevalente en las formas progresivas (EMSP > EMPP).

Achiron et al. realizaron un estudio descriptivo sobre 1500 pacientes con EM, donde el grupo de pacientes con EMSP presenta peores resultados en los test cognitivos que los otros subtipos clínicos de la enfermedad ($p < 0.0001$), con un rendimiento inferior en todos los dominios cognitivos en comparación con las formas SCA, EMRR, EMPP, excepto para la visual espacial. Es importante

destacar que en los pacientes con EMSP la duración de la enfermedad era mayor(288, 289).

1.13.6.4. Tiempo de evolución de la enfermedad

Existen controversias respecto al papel que ejerce la duración de la enfermedad en el rendimiento cognitivo. Mientras en algunos estudios no hay una relación entre ambas variables, existe una tendencia creciente a encontrar peores resultados en los test cognitivos de pacientes con más años de evolución.

En el estudio comentado previamente de Achiron et al., evalúan cognitivamente al total de su muestra desde el comienzo de la enfermedad cada 5 años durante 30 primeros años de duración, y encuentran un empeoramiento significativo a nivel cognitivo reflejado en los diferentes dominios con el paso del tiempo, ya visible desde el quinto año desde el inicio. Además, encuentran tres factores que de forma significativa influyen en el rendimiento cognitivo de estos pacientes: la discapacidad física, la edad al inicio de la enfermedad y los años de evolución(289).

1.13.6.5. Sexo

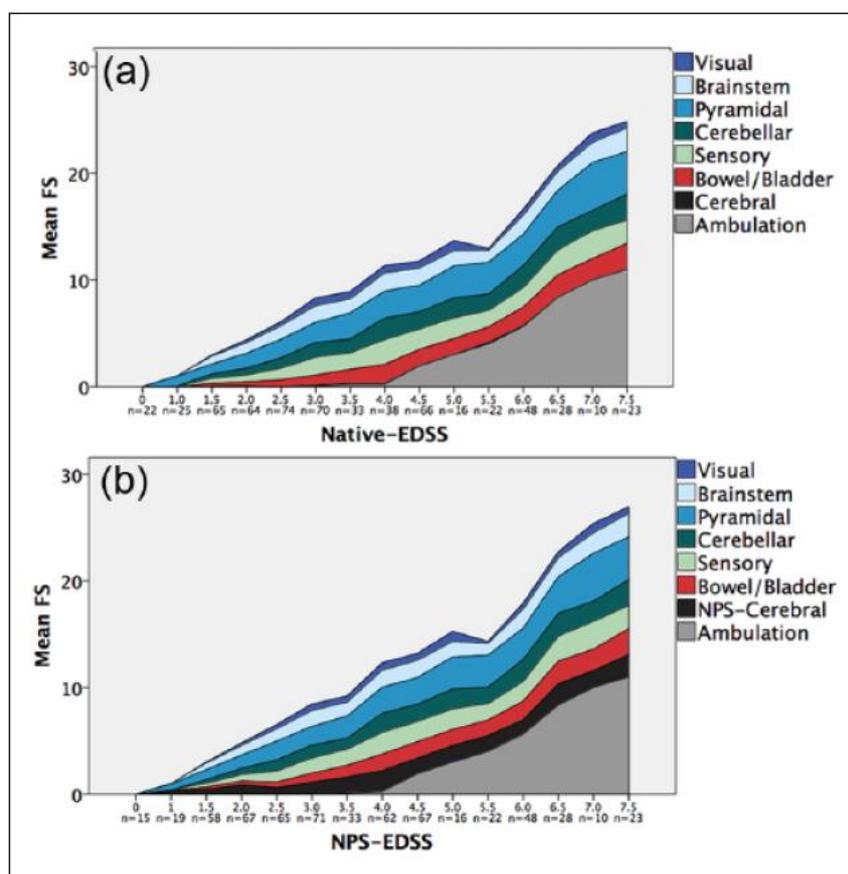
Así como la EM afecta principalmente a las mujeres y los hombres presentan un curso más agresivo, existen estudios sobre las diferencias entre el género y el desarrollo de DC en pacientes con EM en los que los hombres son más propensos a desarrollar DC que las mujeres(290).

1.13.6.6. Grado de discapacidad

Varios estudios transversales establecen como factor predictor independiente de DC el tener una puntuación alta en el EDSS(291). A pesar de esto, la DC puede aparecer en ausencia de otros síntomas físicos y en estadios iniciales de la enfermedad donde la EDSS es baja, ya que se trata de una escala de discapacidad donde los síntomas motores adquieren mucho peso, al contrario que los cambios a nivel cognitivo(285).

De hecho, se detectaría un mayor número de pacientes con DC si se estandarizara la evaluación del deterioro cognitivo en la EDSS. Saccà et al. realizaron un estudio en el que se valoraba con la escala EDSS y la batería de deterioro cognitivo BICAMS (“Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis”) a un total de 604 pacientes. Encontraron que hasta el 63% tuvo al menos un test alterado en la batería BICAMS y hasta un 25% del total de pacientes con una $EDSS \leq 4.0$ cambiaría el valor de la EDSS al usar la batería BICAMS(292).

Figura 14. Peso de los diferentes SF en la escala EDSS teniendo o no en cuenta la valoración cognitiva.



FS: funcional score. Native – EDSS: escala calculada sin el uso de baterías neuropsicológicas. NPS - EDSS: escala calculada con el uso de baterías neuropsicológicas(292).

1.13.6.7. Depresión y ansiedad

Produce un enlentecimiento de la VPI y déficits de atención, además de que, de forma indirecta, los pacientes reducen su tiempo dedicado a actividades de ocio, lo cual repercute en la RC(285).

1.13.6.8. Fatiga

Únicamente ha demostrado influir en la atención compleja(210).

1.13.6.9. Rasgos de personalidad

Determinados rasgos de personalidad en pacientes con EM se han relacionado con el desarrollo de DC, aunque existen pocos estudios al respecto. Leavitt et al. describen altos niveles de franqueza y bajos niveles de neuroticismo como factores predictivos independientes para tener mejor memoria en estos pacientes, independientemente del nivel educativo y del coeficiente intelectual(293).

1.13.6.10. Tabaco

Además de ser un FR para el desarrollo de la enfermedad, se considera también que es un factor pronóstico, influyendo negativamente en la evolución y en el rendimiento cognitivo de estos pacientes. De hecho, el tabaco se relaciona con una mayor EDSS, mayor número y volumen de lesiones cerebrales y mayor atrofia cerebral en pacientes con EM, asociando mayor riesgo de DC(294).

1.13.6.11. Alcohol

A pesar de que su consumo crónico está relacionado con el desarrollo de atrofia cerebral y demencia en la población general, su efecto a nivel cognitivo en los pacientes con EM ha sido poco estudiado.

1.13.6.12. Sueño

Existen pocos estudios al respecto, sin embargo, una revisión sistemática realizada por Hughes et al. encontraron una relación entre DC y la presencia de trastornos del sueño(295).

1.13.6.13. Factores genéticos

El gen APO E, que codifica la proteína apolipoproteína E, es el principal FR genético para desarrollar enfermedad de Alzheimer familiar de inicio tardío o esporádica. Existen resultados incongruentes o negativos sobre el papel que ejerce la APO E épsilon 4 como posible factor de riesgo para DC en EM. A pesar de que el HLA-DR15 es el factor genético más conocido para desarrollar EM, tampoco se han encontrado diferencias en cuanto rendimiento cognitivo entre pacientes HLA-DR15 positivos o negativos(296).

1.13.7. FACTORES PROTECTORES

1.13.7.1. Reserva cognitiva (RC) y cerebral (RCe)

La hipótesis sobre la RC - RCe postula que tanto los factores genéticos y hereditarios (volumen cerebral) como los factores ambientales que determinan la RC (capacidad intelectual, nivel educativo, actividades de ocio) contribuyen a desarrollar una reserva que contrarresta los efectos deletéreos cognitivos relacionado con la EM.

La mayoría de los estudios transversales realizados en pacientes con EM muestran una asociación entre una baja RC y DC, en cambio, existen pocos estudios longitudinales al respecto.

En el estudio de Amato et al. a 1.6 años, una mayor RC y volumen cerebral se relacionaban con mejores resultados en los test cognitivos en la valoración inicial, sin embargo, en las revisiones posteriores, el desarrollo de atrofia cerebral progresiva ($p = 0.008$) y la mayor edad ($p = 0.04$) aparecían como los únicos

factores predictores independientes de peor rendimiento cognitivo. Estos resultados sugieren que la RC actúa como mediador entre el rendimiento cognitivo y la patología cerebral, pero esta compensación comienza a desaparecer con la progresión de la atrofia, de las lesiones cerebrales y el envejecimiento. Además, respecto a los volúmenes cerebrales medidos en este estudio, encuentran que el volumen neocortical es el más importante para la cognición, lo que apoya el papel fundamental de la SG en el desarrollo de DC relacionada con EM(297).

Otro estudio longitudinal realizado a 4.5 años por Sumowski et al. demuestra que una mayor RC y RCe protegen de forma significativa frente al empeoramiento a nivel de rendimiento cognitivo y de la memoria que se produce en pacientes con EM.

Estos resultados apoyan las teorías de la RCe, que postula que personas con un mayor crecimiento cerebral resisten más tiempo una mayor carga lesional y pérdida de volumen cerebral antes de que aparezca la DC, y la teoría de la RC, que postula que una mayor cantidad de experiencias vitales positivas se relacionan con la presencia de más patrones eficientes de procesamiento cognitivo(298). Esto permite recomendar la adquisición de estilos de vida saludables para la cognición (realizar ejercicio aeróbico(299)(300), hobbies y actividades de ocio) desde el comienzo de la enfermedad.

Por tanto, pacientes con menor RC y RCe son más propensos a desarrollar DC antes y deberían iniciar terapias de RHB cognitiva (estrategias cognitivo-

conductuales) en estadios iniciales que puedan ayudar a retrasar el inicio de una DC con repercusión funcional.

1.13.7.2. Nivel educativo

Un mayor nivel intelectual - educativo atenúa el efecto negativo de la carga lesional de la enfermedad, medida en lesiones en T2 y atrofia cerebral, y mejora la memoria.

1.13.7.3. Ejercicio físico (ver en apartado de tratamiento).

1.13.8. AFECTACIÓN COGNITIVA SEGÚN FENOTIPOS DE LA ENFERMEDAD

La DC puede aparecer desde las fases iniciales de la enfermedad abarcando todas las formas clínicas. Existen diferentes estudios sobre la DC en los diferentes subtipos comparando la prevalencia entre ellos.

Ruano et al. analizan la presencia de DC en una muestra de 1040 pacientes con EM de forma general y por subtipos, con una prevalencia global de DC de 46,3%; 34,5% en SCA, 44,5% en RR, 79,4% en SP, 91,3% en PP, con una mayor gravedad del deterioro y más dominios cognitivos involucrados en las formas progresivas(291).

1.13.8.1. Disfunción cognitiva en el síndrome radiológico aislado

La prevalencia de DC en los pacientes con SRA varía entre 25 y 30%(301). Numerosos estudios sugieren que los pacientes con SRA presentan un patrón de afectación cognitiva similar a los pacientes con EM. Lebrun et al. evalúan la presencia de DC en una cohorte de pacientes con SRA y EM, encontrando que un 30% de los pacientes con SRA y un 73% de los pacientes con EM tenían DC con

un perfil cognitivo similar entre ambos grupos, siendo los dominios más afectados en los SRA las funciones ejecutivas, la VPI y la memoria. Estos hallazgos sugieren que, en vez de ser pacientes con SRA, se trate de pacientes con EM subclínica que presentan una DC como síntoma aislado(302). De hecho, el grupo de estudio MAGNIMS firmó un consenso de recomendaciones en 2018 donde hacían referencia a determinadas características clave en pacientes con SRA para el diagnóstico de EM subclínica, entre las que se encontraba la presencia de déficits en determinados dominios cognitivos como la atención o la VPI(303).

Lebrum et al. no encuentra correlación entre la presencia de DC y los hallazgos en RMN, al contrario que otro estudio de Amato et al. donde un volumen lesional elevado en T1 y un bajo volumen cortical en los sujetos con SRA se relacionan de forma estadísticamente significativa con peor rendimiento cognitivo(301).

1.13.8.2. Disfunción cognitiva en el síndrome clínico aislado

Entre un 20 y 30% de los pacientes con SCA presentan DC, llegando hasta un 57% en algunas series, con un perfil de afectación cognitiva similar al resto de pacientes con EM. Algunos trabajos evalúan el valor pronóstico que tiene la DC para la conversión de SCA a EM y encuentran que fallar en 3 o más test cognitivos ($p < 0.003$) y la presencia de diseminación en espacio en la neuroimagen basal ($p < 0.005$) son factores predictores de conversión a EM(304).

1.13.8.3. Disfunción cognitiva en EM recurrente - remitente

La prevalencia de DC en este grupo oscila entre 30 y 45%, siendo la VPI y la memoria verbal dos de los dominios más afectados inicialmente. Además, la DC en las fases iniciales de EMRR se considera el mayor predictor clínico de

deterioro cognitivo a largo plazo(305), un factor predictor de progresión de la discapacidad y conversión a EMSP según el trabajo de Moccia et al.(306)

1.13.8.4. Disfunción cognitiva en las formas progresivas

Existe una mayor prevalencia de afectación cognitiva y esta es más grave en los pacientes con formas progresivas respecto a los que tienen un subtipo recurrente - remitente. Sin embargo, existen resultados contradictorios respecto al subtipo donde la DC es más prevalente(288, 291).

En cuanto al perfil de afectación cognitiva, hay pocas diferencias entre los subtipos EMSP y EMPP, con afectación de la memoria episódica verbal, memoria de trabajo, funciones ejecutivas y VPI(307).

1.13.9. VALORACIÓN NEUROPSICOLÓGICA(272, 308),

No existe un acuerdo sobre cuáles deberían ser los instrumentos más adecuados para una correcta exploración de la DC en los pacientes con EM.

Recientemente, la Sociedad Nacional Americana de EM realizó en 2018 un consenso para el cribado cognitivo en pacientes adultos y niños mayores de 8 años recomendando, como mínimo, una valoración cognitiva inicial al diagnóstico de EM, SRA o SCA con el SDMT o test similares que estén validados siempre y cuando el paciente esté estable, al menos, un mes tras un brote o tras haber finalizado tratamiento con esteroides, sin enfermedad activa excepto en el caso de *brote cognitivo aislado*.

Posteriormente se recomienda una re-evaluación anual con el mismo test o con más frecuencia si es necesario en caso de que sea preciso (valorar efecto del tratamiento, recuperación tras brote, progresión de la DC entre otros).

También se recomienda realizar cribado cognitivo en pacientes que refieran cambios a nivel cognitivo en el trabajo o en casa, peores rendimientos en las revisiones o si los cuidadores - familiares los refieren, tengan o no cribado inicial positivo. Además, es recomendable hacer un cribado anual de depresión con la escala de depresión de Beck o con la escala hospitalaria de ansiedad y depresión(308).

Se recomienda una valoración neuropsicológica más completa en los casos recogidos en la Tabla 13.

Tabla 13. Pacientes con indicación de estudio neuropsicológico ampliado(308).

PACIENTES CON INDICACIÓN DE VALORACIÓN NEUROPSICOLÓGICA COMPLETA
Adultos donde la valoración cognitiva inicial sea positiva para DC o haya un empeoramiento significativo en las funciones cognitivas evaluadas en las revisiones anuales. Se considera un empeoramiento significativo en caso de reducción ≥ 4 ptos o caídas por debajo de 0,5 DE.
Adultos que describan problemas en el trabajo o empeoramiento de su rendimiento en las revisiones, tengan o no cribado inicial.
Menores de 18 años que hayan empeorado de forma significativa a nivel conductual o académico sin una clara justificación.
Cualquier paciente que precise RHB cognitiva, para un correcto enfoque terapéutico.
Cualquier paciente que solicite el grado de discapacidad por deterioro cognitivo.

Junto a esta valoración neuropsicológica también se recomienda valorar posibles factores que puedan influir en la función cognitiva, como la depresión, ansiedad, fatiga, presencia de comorbilidades o la RC.

Un buen test o batería neuropsicológica debería tener una alta sensibilidad, ser reproducible, fiable y de fácil administración. Además, debe tener datos normativos ajustados por edad y nivel educativo, ser lo más completo posible para un diagnóstico preciso y breve para ser eficiente en tiempo y costes(269).

1.13.9.1. Baterías neuropsicológicas

Tabla 14. Resumen de las principales baterías cognitivas(272).

RESUMEN DE LAS PRINCIPALES BATERÍAS NEUROPSICOLÓGICAS				
BATERÍA	OBJETIVO	DURACIÓN	TEST INCLUIDOS	DOMINIOS COGNITIVOS EXPLORADOS
Brief Repeatable Battery of Neuropsychological tests (BRB - N) (266, 309) <i>sensibilidad 71%</i> <i>especificidad 94%(310)</i>	Batería neuropsicológica para EM	30-40 minutos	Selective Reminding Test (SRT)	Aprendizaje y memoria verbal a largo plazo
			10/36 Spatial Recall Test o 7/24 Spatial Recall Test (10/36 SPART)	Aprendizaje y memoria visuoespacial
			SDMT	Velocidad de procesamiento Memoria de trabajo Atención sostenida
			PASAT	Memoria de trabajo Velocidad de procesamiento Atención sostenida
			Word list generation test o Controlled Oral Word Association Test (COWAT)	Fluidez verbal y/o recuperación de palabras

Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis (MACFIMS)(282) <i>sensibilidad 71%</i> <i>especificidad 87%</i>	Batería neuropsicológica para EM	90 minutos	PASAT	Memoria de trabajo Velocidad de procesamiento Atención sostenida
			SDMT	Velocidad de procesamiento Memoria de trabajo Atención sostenida
			California Verbal Learning Test- II (CVLT-II)	Aprendizaje y memoria verbal
			Brief Visuospatial Memory Test — Revised (BVMT-R)	Aprendizaje y memoria visuoespacial
			Delis–Kaplan Executive Function System Sorting Test (D-KEFS sorting test)	Función ejecutiva y resolución de problemas
			Judgement of Line Orientation (JOLO)	Procesamiento visuoespacial
			Controlled Oral Word Association Test (COWAT)	Fluencia verbal o recuperación de palabras
Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS)(311) <i>sensibilidad 94%</i> <i>especificidad 84%(245)</i>	Batería de cribado y valoración cognitiva breve para EM	15 minutos	SDMT	Velocidad de procesamiento Memoria de trabajo Atención sostenida
			California Verbal Learning Test- II (CVLT-II)	Aprendizaje y memoria verbal
			Brief Visuospatial Memory Test — Revised (BVMT-R)	Aprendizaje y memoria visuoespacial

1.13.9.2. Test cognitivos

Los test cognitivos más usados y que presentan una mayor sensibilidad para el cribado cognitivo y posterior seguimiento son el SDMT, BVMT-R y CVLT-II.

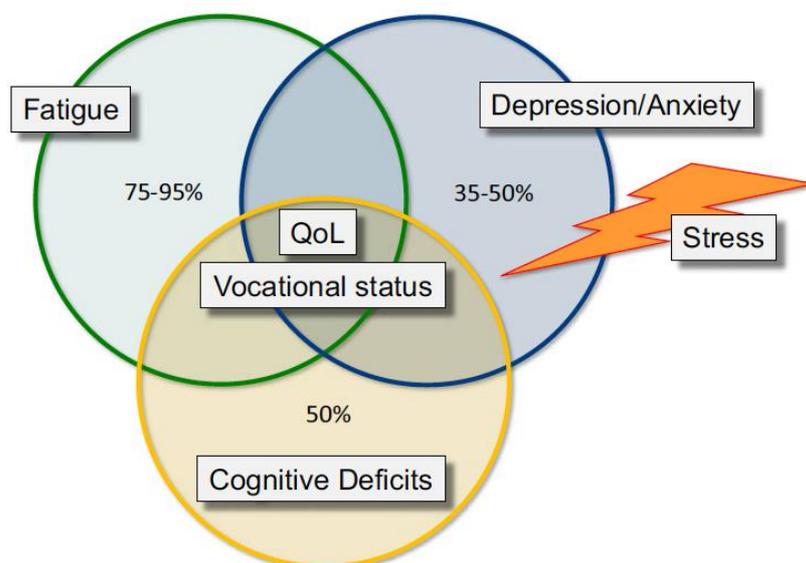
Tabla 15. Características de los principales test cognitivos(272).

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS PRINCIPALES TEST COGNITIVOS			
TEST	VENTAJAS	DESVENTAJAS	RECOMENDACIONES
SDMT	<ul style="list-style-type: none"> - Es el test más sensible para detectar DC en pacientes con EM. - Sensibilidad 82% - Especificidad 60%(312) - Buena correlación con medidas de atrofia, carga lesional y daño microestructural en RMN(277) - Muy alta fiabilidad - Rápido y fácil de administrar - Resultados uniformes entre los diferentes idiomas - Diferentes alternativas - Sin efecto techo o suelo - Un cambio en la puntuación de 4 puntos o del 10% resulta clínicamente significativo(313). 	<ul style="list-style-type: none"> - Depende de otros dominios cognitivos que pueden estar afectados en los pacientes con EM (aprendizaje - memoria y escaneo visual) - Depende de la AV, de la motilidad ocular y de la destreza manual. 	<ul style="list-style-type: none"> - Altamente recomendable como test de cribado cognitivo en la práctica clínica, investigación y ensayos clínicos. - Incluido en todas las baterías de evaluación cognitivas desarrolladas en los últimos años.

<p>PASAT</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Sensibilidad 74% - Especificidad 65%(28o) - Ha sido el test cognitivo más usado previamente en investigación y ensayos clínicos sobre EM. - Puede ser útil para pacientes con mala visión (estímulo auditivo) 	<ul style="list-style-type: none"> - Fiabilidad limitada por sesgo de “efecto de práctica” - Susceptible de efecto techo. - Mala tolerancia por los pacientes. - Especificidad limitada por distintos factores (cálculo, ansiedad asociada, disartria) 	<ul style="list-style-type: none"> - No recomendable como test de cribado en la práctica clínica, ni en ensayos clínicos (precisa personal entrenado y equipo de audio). - Permite comparar los resultados con estudios previos.
<p>SRT</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Alta sensibilidad - Varias alternativas normalizadas. - Evalúa tanto la memoria de trabajo como la memoria a largo plazo 	<ul style="list-style-type: none"> - No se recomienda realizar sin supervisión (en Tablet) 	<ul style="list-style-type: none"> - Se recomienda como test de evaluación de memoria verbal para la práctica clínica y en investigación, sobre todo si se realizan > 2 repeticiones. - Evalúa tres tipos de aprendizaje: total, almacenaje a largo plazo, recuperación consistente a largo plazo.
<p>CVLT-II</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Alta sensibilidad - Datos normativos adecuados - Dos alternativas validadas. 	<ul style="list-style-type: none"> - Larga duración - No se recomienda realizar sin supervisión 	<ul style="list-style-type: none"> - Se recomienda como test de cribado o evaluación para clínica e investigación (datos normalizados robustos), pero no si se realizan > 2 repeticiones.
<p>BVMT-R</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Muy alta sensibilidad - Buena fiabilidad y validez - Breve duración en comparación con SRT y CVLT-II. - Bien tolerado. - Varias alternativas - Datos normativos adecuados. 	<ul style="list-style-type: none"> - Requiere dibujo (limitación en caso de discapacidad motora avanzada) 	<ul style="list-style-type: none"> - Test de memoria más sensible para pacientes con EM. - Se recomienda como test de evaluación de memoria en la práctica clínica e investigación.

10/36 SPART	<ul style="list-style-type: none"> - No requiere dibujo ni construcción 	<ul style="list-style-type: none"> - Menos sensibilidad que otros test de memoria. - Requiere movilidad en extremidades superiores - Escasa fiabilidad y ausencia de datos normativos adecuados 	<ul style="list-style-type: none"> - No recomendado como test de cribado o valoración en la práctica clínica. - Útil en investigación, aunque es preferible el BVMT-R
COWART	<ul style="list-style-type: none"> - Sensibilidad moderada - Varias alternativas - Fácil administración - Breve 	<ul style="list-style-type: none"> - Muy relacionado con nivel educativo y vocabulario. - la integridad de la VPI influye en sus resultados 	<ul style="list-style-type: none"> - No se recomienda como test de cribado o valoración en la práctica clínica ni en investigación, excepto si el objetivo en este último es la fluencia verbal. - Útil en una valoración neuropsicológica completa.
D-KEFS sorting test	<ul style="list-style-type: none"> - Sensibilidad moderada - Dos alternativas. 	<ul style="list-style-type: none"> - Escasa fiabilidad. - Larga duración. 	<ul style="list-style-type: none"> - No se recomienda como test de cribado ni valoración en la práctica clínica ni en investigación, excepto si el objetivo en este último es la función ejecutiva - Útil en una valoración neuropsicológica completa
JOLO	<ul style="list-style-type: none"> - Buena validez y fiabilidad - Dos alternativas - Fácil administración 	<ul style="list-style-type: none"> - Baja sensibilidad (procesamiento visuoespacial está menos afectado que la VPI o la memoria) 	<ul style="list-style-type: none"> - No se recomienda como cribado ni valoración breve en la práctica clínica. - Útil en una valoración neuropsicológica completa como test

Figura 15. Interacción entre fatiga, depresión y disfunción cognitiva en los pacientes con EM, su frecuencia de aparición y su repercusión a nivel de la CV y situación laboral del paciente. Adaptado de Penner et al. (314).



1.13.10. PAPEL DE OTRAS PRUEBAS COMPLEMENTARIAS PARA EL DIAGNÓSTICO DE DISFUNCIÓN COGNITIVA ASOCIADA A LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

1.13.10.1. RMN cerebral convencional, no convencional y funcional

1.13.10.1.1. *Daño de la sustancia blanca*

Estudios multiparamétricos que combinan diferentes técnicas de RMN para ver la contribución real de las lesiones focales o del daño de la SB o SG a la cognición en EMRR, han demostrado que las lesiones de SB sólo juegan un papel parcial en comparación al daño de la SB aparentemente normal o la atrofia de la SG, que tienen una fuerte correlación con la aparición de déficits cognitivos en EM, por lo que estas lesiones de SB por si solas no serían útiles para realizar una valoración y seguimiento de la DC en EM(315).

Sin embargo, en pacientes con EMPP, en contra de lo descrito previamente, el volumen de lesiones en T2 se consideró el mejor factor predictor de RMN para DC general a los 5 años(316).

Dada la patogenia multifactorial de la afectación cognitiva en EM, el *síndrome de desconexión* puede justificar en parte la disfunción intelectual que ocurre en estos pacientes, además de poder explicar la implicación de múltiples dominios cognitivos como consecuencia de la afectación de diversas redes neuronales. Esta desconexión es debida a lesiones a nivel de los tractos nerviosos localizados en SB o en la corteza asociativa que conectan diferentes regiones cognitivas corticales o subcorticales.

1.13.10.1.2. Daño de la sustancia gris:

1.13.10.1.2.1. Lesiones en la sustancia gris

Los avances en la RMN han permitido poder visualizar las lesiones corticales de la SG, tan importantes en la patogenia de la DC de la EM y que, por otro lado, son escasamente visibles en las secuencias convencionales de RMN.

Los estudios existentes sobre cómo contribuyen los diferentes subtipos de lesiones corticales a la afectación cognitiva sugieren que podrían tratarse de un biomarcador del estado cognitivo(317).

En cuanto a la afectación por dominios cognitivos, la carga lesional a nivel cortical y en hipocampo se relaciona de forma significativa con una afectación de la memoria visuoespacial y la VPI(318). Además, el hipocampo es una región que con frecuencia se afecta por las lesiones desmielinizantes y cuya función y volumen se ve mermada en los pacientes con EM(319).

1.13.10.1.2.2. Atrofia de la sustancia gris

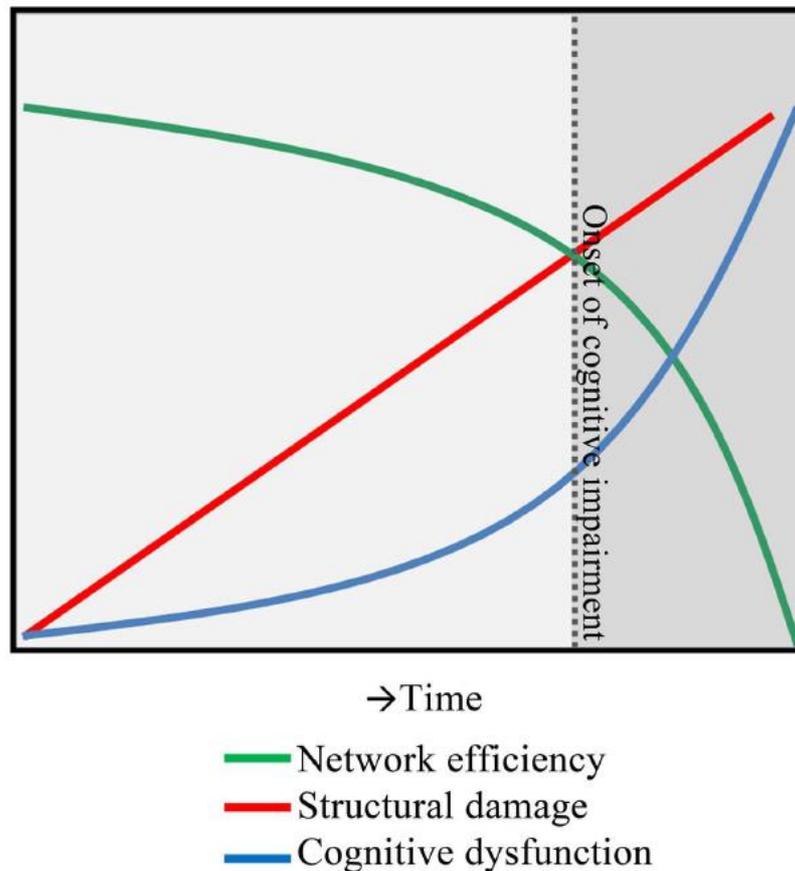
La SG constituye aproximadamente el 65% del parénquima cerebral, y su atrofia guía en gran parte la atrofia cerebral global que tiene lugar en estos pacientes. En un estudio a 4 años en pacientes con SCA, la presencia de atrofia de la SG en determinadas regiones (cerebelo, tálamo y giro frontal superior) fue un factor predictor independiente para la conversión a EM, lo que sugiere que pueda tener un papel en el diagnóstico(318).

Sin embargo, el daño estructural no es suficiente para explicar la afectación cognitiva en la EM, de hecho, es frecuente encontrar una disociación entre el grado de DC, atrofia y carga lesional.

La RMN funcional “resting state” ha permitido estudiar mejor la disfunción de los circuitos neuronales implicados y así visualizar una mayor activación y reclutamiento cortical en pacientes con EM sin DC junto patrones de interconexión alterados en pacientes con EM con DC.

Estos cambios sugieren que al principio de la enfermedad existe un aumento de las conexiones que podría significar una compensación por parte de las redes neuronales sanas ante el daño producido por la enfermedad en la función cognitiva, pero con el paso del tiempo y el acúmulo de daño estructural, este mecanismo adaptativo claudica, disminuyendo el reclutamiento de redes neuronales y clínicamente es cuando la DC se manifiesta (Figura 16)(320).

Figura 16. Hipótesis sobre el colapso de las redes neuronales como causa del desarrollo de disfunción cognitiva en esclerosis múltiple(321).



1.13.10.2. Biomarcadores de daño axonal en LCR

A pesar de que, hoy en día, el único biomarcador de LCR con utilidad clínica en la EM son las BOC, el estudio de otros biomarcadores en LCR ha permitido ahondar en la fisiopatología de la DC asociada a la enfermedad. Entre los que han sido estudiados, la concentración de NFL de cadena ligera se correlacionan de forma negativa con la VPI, bajas concentraciones de amiloide β_{42} en LCR en estos pacientes se relacionan con la presencia de daño axonal, marcadores de células gliales que participan en la neuroinflamación podrían también relacionarse con la

VPI y la atención, y altas concentraciones de BOC IgG se han asociado con disfunción de dominios cognitivos corticales como la memoria(322).

1.13.II. TRATAMIENTO

1.13.II.1. Terapia farmacológica

A pesar de que los TME están diseñados para frenar la enfermedad y evitar las recaídas reduciendo la carga lesional en T1 y T2, la progresión de atrofia cerebral y la actividad inflamatoria, actualmente no existe evidencia científica suficiente que permita aconsejar un determinado TME para mejorar la función cognitiva en personas con EM(323, 324). De hecho, tampoco existe un consenso sobre si la presencia de deterioro cognitivo o su progresión constituye por sí mismo un motivo para cambiar de TME(323).

Esta falta de evidencia se basa principalmente en que la mayoría de estudios en los que se basan las últimas revisiones sistemáticas realizadas al respecto son observacionales, existe un uso limitado de test cognitivos (mayoría evalúan únicamente la VPI), la cognición aparece como resultado secundario o terciario y existe una falta de estudios/resultados sobre algunos fármacos como alentuzumab, teriflunomida, ocrelizumab o cladribina que los deja infrarrepresentados, siendo la mayoría de estudios sobre IFN beta y natalizumab.

A pesar de todas estas limitaciones metodológicas, un metanálisis reciente sobre el efecto de los TME en las pruebas que miden la VPI revela un tamaño de efecto pequeño a moderado para todos los TME en general, sin encontrar diferencias entre TME de primera o segunda línea(323).

Chen et al. realizaron un metanálisis sobre el efecto a nivel cognitivo del uso de tratamiento sintomático con fármacos como la fampridina, neuroestimulantes como el modafinilo o metilfenidato, inhibidores de la acetilcolinesterasa o memantina, y concluyeron que no existía suficiente evidencia para recomendar el uso de estos fármacos como tratamiento de la DC en pacientes con EM (324). A pesar de esta recomendación, fampridina ha mostrado mejoría cognitiva (VPI) en un ensayo clínico clase I con un tamaño de efecto medio ($d=0.60$)(325), aunque recientemente un ensayo clínico aleatorizado donde la cognición era el resultado principal no mostró beneficio en los test cognitivos en el brazo expuesto, con resultados mixtos en otros estudios de menor calidad, lo que lo convierte en un dudoso tratamiento sintomático de este déficit(326).

1.13.11.2. Rehabilitación cognitiva(320, 327)

Las estrategias de RHB cognitiva están diseñadas para estimular la capacidad individual de procesamiento de la información y mejorar así el rendimiento en las actividades de la vida diaria. Sus beneficios no solo se han objetivado en estudios de pacientes con EM, sino que existe evidencia científica que sugiere que este tratamiento reduce el riesgo de demencia a 10 años un 29%(328).

En EM, la gran mayoría de estudios sobre RHB cognitiva se han publicado en estos últimos 10 años y principalmente trabajan sobre los dominios cognitivos de la memoria y el aprendizaje con resultados positivos tanto en población adulta como en pediátrica.

A pesar de todos los avances que ha habido en torno a esta estrategia de tratamiento, no existe un consenso para su aplicación generalizada. De hecho,

una revisión sistemática realizada por Nair et al.(329, 330) concluye que existe evidencia limitada sobre el beneficio de la RHB de la memoria para mejorar la memoria a corto y largo plazo y la CV a corto plazo, siendo el principal problema la baja calidad metodológica de los estudios realizados al respecto.

1.13.11.3. Ejercicio físico

Existe un interés creciente en la última década por el EF como terapia no farmacológica para los pacientes con EM y DC. Actualmente, se conoce el beneficio del EF a nivel cognitivo desde niños y adultos sanos hasta población anciana con DC así como a personas con enfermedades neuropsiquiátricas como enfermedad de Alzheimer o esquizofrenia. Aunque se desconocen con precisión los mecanismos por los que el entrenamiento físico ejerce este beneficio, se presupone una base antiinflamatoria e inmunomoduladora que beneficiaría a los pacientes con EM dada la naturaleza autoinmune y degenerativa de la enfermedad(327, 331). En general, una reciente revisión sistemática y metanálisis de un total de 13 ensayos clínicos(331) no encuentran suficiente evidencia para recomendar el EF como terapia no farmacológica de la DC en pacientes con EM. Esto es debido principalmente a las debilidades metodológicas encontradas en los diferentes estudios.

A raíz de la publicación en 2016 de la única revisión sistemática existente hasta ese momento(332), han aparecido más de 20 estudios con claras mejorías en sus diseños, cuyos resultados apoyan la idea de que el EF mejora el rendimiento cognitivo de los pacientes con EM, en concreto determinados dominios: aprendizaje y memoria(333, 334) , VPI(335-339) y función ejecutiva(340). A pesar

de que estos estudios presentan mejores calidades metodológicas que los iniciales, persisten ciertos puntos de inflexión en sus planteamientos (tamaño muestral pequeño, no incluir la valoración cognitiva como resultado principal ni a pacientes con afectación cognitiva, entrenamientos heterogéneos entre los estudios) que hacen necesario la realización de estudios con mayor poder estadístico para poder seguir apoyando esta hipótesis.

En cuanto al tipo de EF indicado, depende de los dominios cognitivos afectados. En el caso de la VPI, un entrenamiento físico basado en ejercicios aeróbicos, de equilibrio y de resistencia mejoraría sus puntuaciones en los test PASAT y SDMT. Otros estudios con entrenamiento físico tipo pilates obtienen beneficio en la VPI, memoria y atención(341, 342).

Sandroff et al. objetiva que incrementos en la capacidad aeróbica y en la fuerza muscular se relacionan con mejoras en la VPI, pero no con el aprendizaje o la memoria, principalmente en pacientes con discapacidad leve(343).

1.14. CALIDAD DE VIDA Y ESCLEROSIS MÚLTIPLE

La CV en los pacientes con EM depende de factores que van más allá de la fisiopatología y no se suele medir con las escalas objetivas propias de la enfermedad usadas con más frecuencia, como la EDSS. Su valoración permite evaluar el impacto global de la enfermedad y el efecto de la medicación desde el punto de vista del paciente.

1.14.1. DEFINICIÓN DE CALIDAD DE VIDA Y CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la CV como “la percepción que tiene un individuo de su posición en la vida, en el contexto de su cultura y los sistemas de valores en los que vive y en relación con sus objetivos, expectativas, normas y preocupaciones”(60).

La calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) es un concepto basado en el impacto que tiene la salud en la CV a lo largo del tiempo y que se centra en los dominios físicos, mentales y sociales de ésta. La CVRS se relaciona tanto con las enfermedades como con sus FR y su correcta valoración permite ponderar la carga de la enfermedad desde el punto de vista del paciente, proporciona información de la relación entre los FR y la CVRS e identifica pacientes con una mala percepción de su salud ayudando así a redirigir las intervenciones(344).

1.14.1.1. Calidad de vida relacionada con salud y esclerosis múltiple

Son muchos los estudios que han demostrado el decremento en la CV que presentan gran parte de los pacientes con EM, en comparación con la población en general y con otras enfermedades crónicas(345, 346). Se trata de una enfermedad que presenta una serie de características que la hacen más proclive a asociar peor CVRS: múltiples síntomas, afecta a adultos jóvenes con debut en torno a los 20-40 años, momento de mayor desarrollo profesional y personal, no existe tratamiento curativo y los TME actuales pueden conllevar riesgos. Además, su pronóstico es incierto(346).

A pesar de la importancia de la CVRS, muchas veces sigue habiendo diferencias entre las prioridades que tienen los médicos y los pacientes a la hora de enfrentarse a la enfermedad. Un ejemplo es el estudio llevado a cabo por Rothwell et al. el cual determinó que para los médicos el principal problema de sus pacientes era la discapacidad física, mientras para los pacientes su preocupación residía en el bajo ánimo, la fatiga y la DS(346).

1.14.2. FACTORES RELACIONADOS CON LA CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD

1.14.2.1. Factores físicos

1.14.2.1.1. *Discapacidad funcional*

Existe una relación entre la discapacidad funcional medida a través de la escala EDSS y la CVRS: aquellos pacientes con EDSS > 3 (moderada o grave) asocian peores resultados en estas escalas que los pacientes con EDSS ≤ 3 (ausente o leve)(347). Esta discapacidad no repercute por igual en todos los dominios de la CV, si no que su impacto es principalmente a nivel del dominio físico. En un estudio de Fernández Jiménez et al. encuentran que tanto la discapacidad neurológica como los síntomas depresivos son los principales determinantes de la CV de forma global y por dominios(348).

1.14.2.1.2. *Fatiga*

La fatiga suele aparecer en diferentes estudios como una variable fuertemente asociada a peores resultados en los dominios físicos y mentales de las escalas de CV tanto generales como específicas de EM (Short Form – 36 Item Health Survey (SF-36) y MSQoL - 54), siendo un predictor independiente de CV en estos

pacientes(201). Garg et al. apoyan estos resultados demostrando que pacientes con un mayor nivel de fatiga asocian de forma significativa peor movilidad, mayor depresión y peor CV independientemente del grado de afectación neurológica que presenten(200).

1.14.2.1.3. Dolor

Es frecuente que los pacientes con EM experimenten dolor a lo largo de la evolución de su enfermedad, con una prevalencia estimada entre 30 y 85%(349). Es uno de los factores que afecta de forma negativa a la CV de estos pacientes contribuyendo a su discapacidad, además de repercutir en sus actividades diarias y a nivel laboral(350). Su etiología es multifactorial y mantiene una relación compleja y bidireccional con la fatiga y los síntomas ansioso - depresivos, entre otras comorbilidades(351).

Un estudio descriptivo sobre la relación entre el dolor en pacientes con EM y la CVRS (MSQoL - 54), los factores modificables de estilos de vida y otras comorbilidades asociadas, muestra una fuerte asociación entre la fatiga, la depresión, ansiedad y una puntuación reducida en el dominio mental de la CV con la presencia de dolor intenso. Además, tras realizar el análisis multivariable, la obesidad, una dieta pobre, ser fumador activo y la ausencia de EF aparecen como factores de riesgo modificables asociados de forma significativa con la aparición de dolor intenso en esta población(352).

1.14.2.1.4. Disfunción sexual y urinaria

Los problemas de la esfera sexual influyen de forma significativa en el bienestar del paciente con EM, en sus relaciones de pareja y en su CVRS, con mayor efecto

sobre el dominio mental que sobre el físico(353). Nortvedt et al. realizan un estudio sobre la prevalencia de los problemas sexuales, disfunción vesical y urinaria y su relación con la CVRS (MSQoL - 54) en un grupo de pacientes con una duración de la enfermedad entre 2 y 5 años tras el diagnóstico. Los resultados mostraron una alta prevalencia de la DS y urinaria que se asociaba a una reducción en su CV en general(354), sin correlación estadísticamente significativa con el grado de discapacidad (EDSS).

1.14.2.1.5. *Trastornos del sueño*

Son varios los estudios que han demostrado el efecto negativo sobre la CVRS de los trastornos del sueño en pacientes con EM, especialmente la presencia de apnea obstructiva e insomnio, principalmente en las subescalas de energía y emocional(355).

1.14.2.2. Factores psicológicos:

1.14.2.2.1. *Depresión y ansiedad*

La depresión es uno de los predictores más importantes de CVRS en EM. Existen varios estudios sobre factores predictivos de CVRS, donde tanto la depresión como la fatiga aparecen como factores independientes de mala CV tanto en el dominio físico como en el mental(201, 356, 357).

Es relativamente frecuente encontrar en estos pacientes que la depresión se presente en forma de “cluster” junto con la fatiga, dolor, trastornos del sueño y DC, lo cual hace que sus consecuencias sobre la enfermedad sean peores que si este síntoma se presentara de forma aislada(358).

La ansiedad también ejerce un efecto negativo en la CVRS de estos pacientes, incluso en estadios tempranos de la enfermedad(359)

1.14.2.2.2. Estrategias de afrontamiento

Entre los múltiples factores psicosociales que pueden influir en la CV de estos pacientes se encuentran la autoeficacia, estrategias de afrontamiento y tipos de personalidad.

La autoeficacia consiste en la creencia que una persona tiene sobre su capacidad de alcanzar una meta. Son varios los estudios que han demostrado que una alta autoeficacia se relaciona con una buena adherencia al tratamiento, una buena gestión de la enfermedad y una mejoría en la CVRS en EM. Además, se considera un factor predictivo del estado de salud referido por estos pacientes(360).

La personalidad tipo D (convergencia de altos niveles de neuroticismo y bajos niveles de extroversión) en estos pacientes se ha relacionado con peor CVRS, mayores tasas de fatiga, dolor, depresión y ansiedad, además de un peor manejo de la enfermedad y bajos niveles de autoeficacia(361).

Entre las estrategias de afrontamiento que se han relacionado con mejor CVRS se encuentran la planificación y resolución de problemas, reestructuración cognitiva positiva y apoyo social.

Por lo contrario, las conductas de separación, evitativas, de distanciamiento, de negación o aislamiento social se han relacionado con peores puntuaciones en los cuestionarios de CV(361, 362).

1.14.2.2.3. *Trastornos cognitivos*

La DC constituye un fuerte predictor de mala CVRS(266). Gold et al. compararon un grupo de pacientes con EM con DC y otro sin DC, observando que el grupo con DC presentaba mayores tasas de depresión y ansiedad así como peores resultados en el test de CVRS (HAQUAMS)(363).

Es importante a la hora de evaluar la CV tener en cuenta el grado de DC que presenta el paciente, ya que esto puede hacer que no sean capaces de rellenar correctamente los cuestionarios o que realmente no sean conscientes de su déficit y se sobreestime su CVRS(349, 364).

Ruet et al. midieron la CVRS, la situación laboral y la función cognitiva en una muestra de 65 pacientes al diagnóstico de la enfermedad y transcurridos 7 años, observando que tanto la depresión como la memoria eran predictores independientes de la CVRS y la edad, EDSS y la VPI al diagnóstico lo fueron para la situación laboral al final de ese periodo de tiempo. Además, la presencia de DC (memoria o VPI) en estadios tempranos de la enfermedad se correlaciona con una mala percepción de salud por parte de los pacientes, independientemente de otros factores como la depresión, la fatiga o la discapacidad física(365).

1.14.2.3. Factores sociodemográficos

El trabajo es el principal factor sociodemográfico que influye en la CV y así lo demuestran varios estudios que han relacionado el desempleo con peor CVRS (-36), principalmente a nivel del dominio mental(366), aunque también físico.

Existe una alta tasa de paro entre los pacientes con EM, con porcentajes que van desde el 56 al 80%(367). En torno al 40% del desempleo total ocurre en los

primeros 3 años tras el diagnóstico(368) y el 54% de los pacientes con EM que están desempleados en Europa presentan una baja discapacidad (EDSS < 3)(369).

Entre los factores que se relacionan con mayor riesgo de desempleo están el curso progresivo de la enfermedad, el grado mayor de discapacidad, asociar fatiga y DC, un menor nivel educativo, trabajos de gran intensidad y el diagnóstico de la enfermedad pasados los treinta(370).

Tener un estilo de vida activo supone un fuerte impacto positivo en la CVRS de estos pacientes. Con el tiempo, como consecuencia de la progresión de la enfermedad y el acúmulo de discapacidad, estas personas tienen más riesgo de participar menos en actividades que suponen cierta complejidad, lo que, a su vez repercute en su CV.

1.14.3. IMPACTO DE LOS TRATAMIENTOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD EN LA CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD

Para poder entender mejor el efecto de los TME desde el punto de vista del paciente en una enfermedad crónica como lo es la EM es fundamental valorar su CVRS.

1.14.3.1. Interferón β

Se ha demostrado eficacia del IFN- β 1a a nivel de la CVRS de estos pacientes a través de diferentes estudios. Un ensayo clínico aleatorizado controlado con placebo realizado en pacientes con EMRR demostró que tras 2 años de tratamiento con IFN- β 1a im, los pacientes con peores resultados basales en la

escala validada de CV “Sickness Impact Profile” presentaban mejoría significativamente estadística(371).

Entre los estudios observacionales que relacionan el uso de IFN β con mejorías en la CVRS, Vickrey et al. observan mejoría en los resultados del MSQoL - 54 tras dos años en tratamiento con este fármaco. Además, en su estudio existe una asociación entre la progresión de la EDSS y un empeoramiento significativo del dominio psicológico de la MSQoL - 54(372). A pesar de estos resultados favorables, existen varios estudios observacionales donde, tras el tratamiento con IFN β intramuscular no se observan cambios en las escalas de CVRS (FAMS, SF-36) a lo largo del tratamiento, o incluso existe un empeoramiento con el tiempo(373).

1.14.3.2. Acetato de Glatiramero

Dos estudios observacionales (COPTIMIZE y FOCUS) en pacientes con EMRR, el primero con pacientes que habían estado en tratamiento previo con otro TME y cambiaron a copaxone y el segundo con pacientes en los cuales el copaxone era el primer fármaco a usar, mostraron mejoría en las escalas de CVRS empleadas tras 24 meses de tratamiento con este fármaco. En el caso del estudio FOCUS, esta mejoría en la CVRS iba asociada a una mejoría en los niveles de fatiga y ambas se mantuvieron hasta el final del estudio (24 meses)(374-376).

1.14.3.3. Natalizumab

Un ensayo clínico aleatorizado controlado con placebo realizado en 942 pacientes con EMRR (AFFIRM) mostró mejoría significativamente estadística tras 104 meses de tratamiento con el fármaco tanto en la subescala física como mental del

cuestionario SF-36 y esta mejoría se correlacionaba con la discapacidad (EDSS), la carga lesional en RMN y el riesgo de recaídas(377).

1.14.3.4. Fingolimod

Los resultados del ensayo clínico abierto realizado por Fox et al. sobre un total de 1053 pacientes que estaban previamente en tratamiento con terapias inyectables (IFN- β o AG) y que fueron aleatorizados a recibir tratamiento con Fingolimod 0,5 mg o continuar con su TME inyectable, muestran que el grupo que cambió a Fingolimod presentó mejoría significativa en la escala SF-36 (componente físico y mental) frente a los que siguieron con TME inyectable. Además, los pacientes que recibieron Fingolimod mostraron mejoría significativa tanto en las escalas de fatiga (FSS) como en la de depresión (BDI-II) a los 6 meses de su inicio respecto al grupo que permaneció con TME inyectable(378).

En cambio, en otros dos ensayos clínicos aleatorizados con placebo, no encontraron claras mejorías en el grupo tratado con Fingolimod respecto a placebo en los resultados de los test de CVRS(373).

1.14.3.5. Dimetilfumarato

Existen dos ensayos clínicos en fase 3 (CONFIRM y DEFINE), ambos controlados con placebo (en DEFINE hay un brazo interno en tratamiento con AG como grupo de referencia), donde estudian la CVRS medida con escalas genéricas (SF-36 y EuroQoL-5D) y objetivan una mejoría significativa en el grupo tratado con dimetilfumarato frente al placebo.

1.14.3.6. Teriflunomida

En un estudio de extensión fase 2 abierto sobre un total de 147 pacientes con EMRR tratados con teriflunomida a dosis de 7 o 14 mg diarios, se evaluó la CVRS (MSQoL - 54) cada 24 semanas, observando que ésta se mantenía estable a lo largo del estudio, lo cual era proporcional a la escasa variabilidad observada en la EDSS de estos pacientes durante el mismo periodo de tiempo(379).

1.14.3.7. Alemtuzumab

Existen dos ensayos clínicos que muestran resultados sobre la relación entre este fármaco y la CVRS. Se trata de los dos ensayos fase III CARE-MS I y CARE-MS II en pacientes con EMRR, el primero con un brazo control de IFN β -1a y otro que no habían recibido TME previamente y el segundo con pacientes que había fallado previamente un TME. El tratamiento con Alemtuzumab produjo en los dos estudios mayores beneficios a nivel de la CVRS que el IFN β -1a ya desde la primera valoración a los 6 meses de iniciar el ensayo clínico, y esta mejoría significativa se mantuvo durante los dos años de duración del estudio.

Además, estos resultados favorables fueron en paralelo a la mejoría observada en los parámetros de discapacidad física. Posteriormente, se realizó un estudio de extensión durante 4 años con los pacientes que participaron en el CARE-MS II que confirmó que los pacientes en tratamiento con este fármaco mejoraban su CV o la mantenían estable durante el tiempo de duración del estudio, aunque los resultados no alcanzaran significación estadística(380, 381).

1.14.3.8. Ocrelizumab

De los tres ensayos clínicos que existen sobre Ocrelizumab, solamente en el OPERA II, realizado en pacientes con EMRR donde se compara con IFN β -1a, el Ocrelizumab resultó ser eficaz de forma significativa frente al IFN β -1a en aumentar la subescala física del SF-36. Tanto en el OPERA I (EMRR, controlado con IFN β -1a) como en el ORATORIO (EMPP, controlado con placebo) no hubo diferencias significativas en términos de CV.

1.14.3.9. Cladribina

De los datos recogidos en el ensayo clínico fase III CLARITY en pacientes con EMRR aleatorizados a 3 brazos: placebo, cladribina 3.5mg/Kg o cladribina 5.25mg/Kg, se obtuvo información sobre la CV a través del cuestionario EuroQol five dimension three-level (EQ - 5D) (n=5148) y MSQoL - 54 (n=894) en diferentes momentos del estudio. Tras dos años, los pacientes que estuvieron en tratamiento con cladribina, independientemente de la dosis, mostraron mejorías significativas en la escala EQ - 5D en comparación con placebo(382).

En general, los datos arrojados por los diferentes estudios observacionales y ensayos clínicos muestran que los TME se asocian con una mejoría o mantenimiento de la CVRS de los pacientes con EMRR y este beneficio es probablemente mayor con los fármacos de segunda línea que con los de primera(373). Esta mejoría a nivel de la CVRS en relación con los TME tiene que ver, entre otros motivos, con la repercusión de los tratamientos en la evolución de la enfermedad. En cambio, existen pocos estudios que comparen el impacto sobre la CVRS de los diferentes TME entre sí.

A pesar de que, en la mayoría de estudios, los resultados muestran una mejoría en términos de CVRS de un fármaco frente a otro y ésta es significativamente estadística, destaca la diferencia leve que existe en varios estudios entre ambos grupos de tratamiento o con el grupo placebo, lo que puede hacer pensar que el problema está en el uso de escalas genéricas de CVRS en vez de usar específicas de la enfermedad que podrían ser más sensibles al cambio, además de la influencia que puedan ejercer otros factores tales como los efectos secundarios de los TME, las limitaciones sociales y laborales que suponen algunos fármacos o el apoyo social(383).

1.14.4. MÉTODOS DE EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD

Cada vez es más frecuente que tanto en los ensayos clínicos como en la práctica clínica diaria se tengan en cuenta la información procedente del paciente acerca de su enfermedad, sin previa interpretación por otra persona.

Una forma de cuantificar esta información es usar cuestionarios de CVRS que permite valorar cómo percibe el paciente la enfermedad, su tratamiento correspondiente, los efectos derivados de este último y las posibles necesidades que vayan surgiendo con el tiempo y que puedan pasar desapercibidas para el equipo médico.

Los cuestionarios genéricos de CVRS permiten comparar a pacientes con distintas enfermedades y se usan también para realizar programas de salud en la población general. Entre sus desventajas se encuentra que son poco sensibles a pequeños cambios relacionados con la enfermedad dado que no exploran características

propias de cada patología. El más usado en los estudios de EM es el **SF - 36**, cuya principal limitación es su efecto suelo y techo.

Los cuestionarios específicos de CVRS permiten incidir sobre aspectos característicos de la enfermedad siendo más sensibles al cambio. Se recomienda una valoración basal de la CVRS al diagnóstico, antes de empezar o cambiar el TME y con cierta periodicidad para detectar posibles mejorías o empeoramientos que nos alerten de un posible aumento en la discapacidad. El principal problema es la falta de tiempo en consulta para su cumplimentación, aunque en algunos tienen ya su versión online que permite contestarlo en su casa o antes de entrar en consulta(373).

Tabla 16. Cuestionarios genéricos de calidad de vida.

ÍTEMS DE EVALUACIÓN DE LOS CUESTIONARIOS GENÉRICOS DE LA CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD				
	SF-36	EQ-5D	SIP	NHP
ÁREAS DE VALORACIÓN				
Función física	x			x
Dolor	x	x		x
Salud en general	x			
Vitalidad	x		x	x
Función social	x		x	x
Estado emocional	x			x
Salud mental	x	x		

Movilidad		x		
Autocuidado		x		
Actividad laboral			x	x
Alimentación, sueño			x	x
Descanso			x	
Actividades de ocio			x	
Independencia				
Sexualidad				x
NÚMERO DE ITEMS	36	5	136	45
DURACIÓN (MIN)	5	3	20-30	5-10

Abreviaturas. SF-36: Medical Outcomes Study 36-item short form. EQ-5D: EuroQoL five dimension. SIP: Sickness Impact Profile. NHP: Nottingham Health Profile.

Tabla 17. Cuestionarios específicos de la calidad de vida en EM.

ÍTEMS DE EVALUACIÓN DE LOS CUESTIONARIOS ESPECÍFICOS DE CALIDAD DE VIDA EN EM						
	MSQoL-54	FAMS	MusiQoL	HAQUAMS	MSIS-29	LMSQoL
ÁREAS DE VALORACIÓN						
Función física	x		x		x	x
Dolor	x					
Salud en general	x					
Vitalidad	x					
Función social y/o familiar	x	x	x	x	x	x

Estado emocional	x	x	x	x	x	x
Salud mental	x		x		x	x
Movilidad		x		x		
Alimentación, sueño					x	
Descanso	x					
Preocupación por la salud	x	x				
Cognición	x					
Fatiga		x		x		
CV en general	x	x				
Síntomas		x	x	x		
NÚMERO DE ÍTEMS	54	59	31	38	29	8
DURACIÓN (MIN)	15	20-30	5	20	5-10	2
CARACTERÍST.	Genera dos resultados: físico y mental. Puntuación de 0 a 100. A mayor puntuación, mejor CVRS.	Puntuación de 0 a 176. A mayor puntuación, mejor CVRS.	Puntuación de 0 a 100. A mayor puntuación, mejor CVRS.	Puntuación de 0 a 5. A mayor puntuación, peor CVRS.	Puede generar uno o dos resultados. Puntuación de 0 a 100. A mayor puntuación, peor CVRS.	Puntuación del 0 a 32. A mayor puntuación, mejor CVRS.

Abreviaturas. Caractíst: características. MSQoL-54: Multiple Sclerosis Quality of Life 54. FAMS: Functional Assessment of Multiple Sclerosis. MusiQoL: Multiple Sclerosis International Quality of Life Questionnaire. HAQUAMS: Hamburg Quality of Life Questionnaire in Multiple Sclerosis. MSIS-29: Multiple Sclerosis Impact Scale. LMSQoL: Leeds Multiple Sclerosis Quality of Life.

1.14.5. TRATAMIENTOS PARA MEJORAR LA CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD

1.14.5.1. Tratamiento farmacológico

Se ha desarrollado ampliamente en el apartado anterior, bajo el epígrafe de: “Impacto de los TME en la CVRS”.

1.14.5.2. Tratamiento neurorrehabilitador

Gracias al tratamiento rehabilitador, en combinación con el TME y el tratamiento farmacológico sintomático, los pacientes con EM que presenten discapacidad pueden conseguir el máximo rendimiento funcional, mejorar su independencia y formar parte de la sociedad de la forma más activa posible, mejorando así su CV.

A pesar de que varios ensayos clínicos han evidenciado la eficacia de la RHB en estos pacientes(384, 385), la heterogeneidad existente en sus diseños, la falta de grupo control y el uso de múltiples escalas, restan poder estadístico y hacen necesario que los estudios clínicos sean más estrictos a nivel metodológico para así incrementar su nivel de evidencia.

Son múltiples los estudios que han valorado el efecto del EF, como estrategia rehabilitadora, a nivel de la CV de los pacientes con EM, arrojando datos sobre el beneficio que supone a este nivel. A pesar de ello, una revisión sistemática sobre EF y CV en pacientes con EM realizada por Latimer- Cheung et al.(386) en 2013 concluye que no existe suficiente evidencia para establecer una conclusión al respecto, al contrario que los resultados publicados por un metanálisis en 2008 por Molt et al.(387) que describían un pequeño beneficio pero significativo (d de Cohen= 0.28) en la CV de estos pacientes.

Una revisión de la Cochrane(388) sobre los efectos de la RHB en los pacientes con EM realizada en 2019 sugiere que el EF usado como terapia rehabilitadora produce un beneficio a nivel físico (fuerza muscular, movilidad, fatiga), psicológico y en la CV de estos pacientes con una evidencia científica moderada.

1.14.5.3. Tratamiento psicológico-cognitivo

Como en otras muchas enfermedades crónicas, la CV de los pacientes con EM está influenciada por su comorbilidad mental, la cual se relaciona con una falta de adherencia al tratamiento, aumento de síntomas somáticos y un empobrecimiento de las habilidades sociales, entre otros. Además, existe la hipótesis de que el estrés psicológico se ha relacionado con un aumento en la actividad de la enfermedad. Mohr et al(389). realizaron un ensayo clínico aleatorizado abierto donde los pacientes con EMRR en TME que recibieron una terapia de manejo del estrés presentaron una reducción significativa en el número de nuevas lesiones en RMN Gd+ ($p = 0.04$) y nuevas lesiones en T2 ($p = 0.005$) respecto al grupo control durante las 24 semanas que estuvieron recibiendo esta terapia no farmacológica, sin observar beneficio a nivel clínico.

Una revisión sistemática realizada por Simpson et al(390). de un total de 3 estudios sobre el efecto de las terapias basadas en la atención plena (“mindfulness”) en los pacientes con EM concluye que esta terapia puede suponer un beneficio principalmente a nivel de la CVRS, salud mental y otros aspectos físicos como la fatiga. De hecho, solo uno de los tres estudios tiene la suficiente potencia para poder calcular tamaños de efecto significativos. Se trata del estudio llevado a cabo por Grossman et al. donde esta terapia supuso una

mejoría significativa en los índices de CVRS, fatiga, depresión y ansiedad que se mantuvo tras 6 meses de seguimiento(218).

Es bien sabido que un enfoque multidisciplinar del tratamiento rehabilitador que reciban estos pacientes puede mejorar su adherencia a éste y su CV. Así aparece reflejado en un estudio de Grasso et al.(391) donde los 34 pacientes que participaron fueron aleatorizados a recibir un tratamiento multidisciplinar de RHB física y cognitiva o solo RHB física durante 3 meses. Tras el periodo de estudio, los pacientes sometidos al tratamiento multidisciplinar presentaron mejoría significativa en los test de CVRS y en los de función cognitiva a nivel de la función ejecutiva, en cambio, los sometidos solo a tratamiento RHB físico, únicamente mejoraron significativamente en la subescala física del test de CVRS. Ambos grupos presentaron una mejoría en la escala de depresión que se mantuvo 6 meses en el grupo sometido a RHB física y cognitiva.

1.15. EJERCICIO FÍSICO Y ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Para los pacientes con EM, estar físicamente activo supone un beneficio a nivel funcional y de CV. Además, disminuye el riesgo de aparición de comorbilidades y permite mantener un nivel de independencia óptimo.

Sin embargo, a pesar de todos los beneficios que supone, las personas con EM no son lo suficientemente activas en comparación con la población sana. De hecho, un estudio de Klaren et al. donde compara la realización de EF con una intensidad moderada - alta, según las recomendaciones de salud pública en Estados Unidos, en pacientes con EM frente a población sana, muestra que solo el

20% de las personas con EM cumplen esas recomendaciones frente al 40% de los controles sanos ($p < 0.001$) (392). Estos datos sugieren que existen unas limitaciones que impiden que se extienda el uso generalizado de la AF en esta población a pesar de los beneficios que asocia.

En los últimos años ha habido un aumento exponencial en el número de estudios sobre el efecto que el EF tiene en los pacientes con EM. Este cambio puede ser debido a la creciente evidencia sobre los beneficios que se obtienen de él a distintos niveles siendo un método seguro, en contra de lo que se creía hace poco más de 3 décadas (393).

Reducir el sedentarismo asociado a la enfermedad supone reducir el riesgo de aparición de enfermedades cardiovasculares, hipertensión e intolerancia a los hidratos de carbono. De hecho, los pacientes con EM presentan más riesgo de infarto de miocardio e ictus que la población general. La naturaleza inflamatoria de la enfermedad, el tratamiento crónico con TME, el uso de corticoides en los brotes y el mayor sedentarismo podrían contribuir a este aumento de riesgo (394).

1.15.1. EFFECTOS DEL EJERCICIO EN LA PATOGENIA DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Estudios preclínicos realizados en diferentes modelos animales de EM sugieren que el ejercicio actúa a través de varias vías regulando la respuesta del sistema inmune, como si se tratase de un TME. Por un lado, los estudios que han utilizado modelos con EAE sugieren que el EF tiene un papel semejante al de los TME, reduciendo la respuesta de las células T y de la infiltración cerebral. Por otro lado, estudios sobre los modelos tóxicos – desmielinizantes de la

enfermedad muestran que el EF puede modular también la activación de la respuesta inmune dentro del SNC (macrófagos, astrocitos y microglía). En ambos modelos (EAE y tóxico – desmielinizante) se observa que el EF puede ejercer un papel neuroprotector gracias al efecto de las neurotrofinas que se liberan, restableciendo el funcionamiento neuronal que previamente se había dañado. Por lo tanto, a través de los mecanismos descritos previamente en los modelos animales, el EF reduciría la neurodegeneración cerebral secundaria a la desmielinización, disfunción sináptica y al daño axonal consiguiendo así una mejoría en la discapacidad clínica(395).

Una revisión de la literatura realizada por Motl et al. sobre el posible efecto modificador de la enfermedad que tiene el ejercicio en esta población, sugiere que la realización de EF de forma regular se asocia con una reducción de la tasa anual de brotes, del volumen lesional en T2, de la discapacidad y la progresión de la enfermedad. Además, estos pacientes mostraron mejores resultados en la velocidad al caminar y en las pruebas de resistencia(396).

Cada vez existe más evidencia sobre la neuroplasticidad que induce el ejercicio en el SNC de los pacientes con EM. En un estudio de Klaren et al. sobre la relación entre EF y volúmenes cerebrales en RMN, encuentran que realizar más AF con una intensidad moderada – vigorosa se asocia de forma significativa a unos mayores volúmenes cerebrales (volumen total de SG y SB, hipocampos, tálamos, putámenes, caudados y pálidos)(397). Motl et al. respaldan esos resultados con un estudio sobre ejercicios de resistencia cardiovascular y volúmenes cerebrales, sin encontrar asociación significativa con los volúmenes talámicos(398).

Un trabajo pionero en este campo ha sido el realizado por Sandroff et al(399). en una muestra de 8 pacientes mujeres con EM (EDSS < 6), donde se aleatorizaron a realizar un programa de entrenamiento físico o grupo control, cuyos resultados muestran que las pacientes que realizaron el programa de EF presentaron mejorías significativas en la memoria, el aprendizaje y en la viscoelasticidad del hipocampo. Todas estas mejorías morfológicas a nivel de pruebas de imagen en sujetos con la enfermedad justificarían la mejoría funcional y cognitiva que produce el ejercicio.

1.15.2. EFFECTOS DEL EJERCICIO FÍSICO EN LA DISCAPACIDAD FÍSICA

Entre los síntomas que condicionan la discapacidad física, puede ser que la pérdida de movilidad sea el que más limitaciones suponga. Suele tener un origen multifactorial, por una combinación variable de pérdida de equilibrio, disfunción sensorial y debilidad muscular.

Una revisión sistemática sobre los efectos del ejercicio en la discapacidad física de las personas con EM encontró que los ejercicios de fuerza mejoran la capacidad de caminar, mientras que los ejercicios de meditación (tai chi, RHB vestibular) y de entrenamiento dinámico (kickboxing) mejoran el equilibrio y la coordinación. La combinación de ejercicios de fuerza y resistencia mejora la movilidad, el equilibrio y la coordinación(400). Entre las limitaciones de los estudios incluidos está la heterogenicidad de los protocolos de entrenamiento, lo que hace difícil elegir el programa adecuado de EF para una limitación determinada.

La realización de EF de forma regular ha mostrado beneficios a nivel cognitivo, fatiga, estado físico y síntomas depresivos de los pacientes con EM con EDSS < 6,

en cambio, existe escasa literatura sobre el efecto que el EF ejerce en pacientes con EDSS ≥ 6 . Una revisión sistemática de un total de 19 artículos encontró que tanto la realización de programas de ejercicios de resistencia como entrenamientos adaptados a las limitaciones individuales, supuso mejoras significativas a nivel sintomático, del estado físico y de la discapacidad(399). Aun así, se necesitan más estudios para determinar cuáles son los ejercicios con mejor perfil para cada paciente.

1.15.3. EFFECTOS DEL EJERCICIO FÍSICO A NIVEL CARDIOVASCULAR Y MUSCULAR

Existe evidencia sobre el hecho de que las personas con EM presentan un desacondicionamiento físico y cardiovascular en comparación con la población sana, lo cual suele ser debido a la discapacidad física producida por la propia enfermedad y la presencia de fatiga, entre otros síntomas. Platta et al. realizaron un metanálisis donde se relaciona de forma significativa el entrenamiento físico aeróbico de baja – moderada intensidad con una mejoría en el sistema cardiovascular y, en menor medida, en la musculatura(401), además de mejorar el ánimo y la CV en aquellos pacientes con una EDSS < 7 .

1.15.4. RECOMENDACIONES SOBRE EJERCICIO FÍSICO EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Cada vez existe más evidencia sobre el beneficio que supone el EF a diferentes niveles de la enfermedad, por lo que su realización debería formar parte del programa de RHB aplicado a estos pacientes.

Existen distintos modelos de EF planteados a estos pacientes, entre los que destaca el modelo en escalera pasando de menor a mayor intensidad de forma progresiva, llegando a combinar ejercicios de fuerza, resistencia, flexibilidad, equilibrio y coordinación de forma individualizada y variada dependiendo de las necesidades del paciente.

Actualmente existen dos guías de entrenamiento físico para los pacientes con EM.

- Guía sobre actividad física en pacientes con esclerosis múltiple de la Sociedad Canadiense de Fisiología del Ejercicio(402): editada en 2012, recomienda a los pacientes con EM de edad comprendida entre 18 y 65 años con *discapacidad leve o moderada* que realicen, al menos, dos sesiones a la semana de 30 minutos de duración de ejercicio aeróbico de intensidad moderada junto con entrenamientos de fuerza y resistencia de los principales grupos musculares, pudiendo realizar ambos entrenamientos (aeróbico y fuerza) a la vez, separando como mínimo un día las sesiones de fuerza entre sí.
- Guía sobre entrenamiento físico en pacientes adultos con esclerosis múltiple, ictus y enfermedad de Parkinson(403): realizada en 2019 por un panel de expertos, establece unas recomendaciones para pacientes adultos con EM con *discapacidad leve o moderada* sobre dos tipos de ejercicio: ejercicio aeróbico de forma general o avanzado y ejercicios de resistencia.
 - Ejercicio aeróbico general: recomienda realizar estos ejercicios dos días a la semana pasando a 3 días con el tiempo, de

intensidad moderada y con progresivo aumento de su duración según la tolerancia de cada paciente, hasta llegar a 30 minutos/sesión.

- Ejercicio aeróbico avanzado: recomienda realizar estos ejercicios 5 días a la semana de moderada – alta intensidad y de 40 minutos de duración cada sesión.
- Ejercicios de resistencia: recomienda realizar estos ejercicios dos días a la semana pasando a 3 días con el tiempo. Se recomiendan entre 10 – 15 ejercicios de resistencia, y de cada uno realizar 1-3 series de 8 a 15 repeticiones máximas (RM) cada una, con descansos entre 2 y 4 minutos entre series.

El entrenamiento aeróbico y el de resistencia pueden realizarse el mismo día, dejando 24 horas de descanso entre los entrenamientos de resistencia. Esta misma guía hace referencia a la tendencia actual a recomendar el entrenamiento de alta intensidad a intervalos en estos pacientes. De hecho, una revisión sistemática reciente realizada por Campbell et al.(404) demuestra que este tipo de entrenamiento es seguro y eficaz para mejorar el estado físico de pacientes con EM y bajo grado de discapacidad.

II. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1. JUSTIFICACIÓN

Existe un interés creciente en las últimas décadas en estudiar la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes con esclerosis múltiple como medida de impacto de la enfermedad, los factores que influyen en ella y cómo mejorarla. Son numerosos los estudios que demuestran la influencia negativa de la enfermedad en la calidad de vida relacionada con la salud comparada con la de controles sanos y la de otras enfermedades crónicas. Entre los factores físicos y psicológicos que repercuten de forma negativa en la calidad de vida relacionada con la salud se encuentran la depresión, el deterioro cognitivo, la fatiga y la disfunción sexual.

La realización de actividad física de forma regular por parte de los pacientes con esclerosis múltiple se asocia con una mejoría en el manejo de los síntomas y de la discapacidad funcional asociada a la enfermedad a la vez que promueve la salud. En cambio, existen resultados dispares sobre la repercusión de la actividad física en la calidad de vida relacionada con la salud, probablemente debido a la heterogeneidad en el uso de distintas escalas de calidad de vida, la naturaleza de los estudios clínicos y los distintos esquemas de ejercicio físico.

2.2. HIPÓTESIS

Por todo lo anterior, se plantearon dos hipótesis principales para este trabajo:

1. La realización regular de un programa de ejercicio físico supervisado basado en un entrenamiento de intervalos de alta intensidad puede mejorar la calidad de vida relacionada con la salud de pacientes con esclerosis múltiple.
2. La fatiga, la depresión, la disfunción sexual y cognitiva en pacientes con esclerosis múltiple pueden mejorar tras la realización regular de un entrenamiento de intervalos de alta intensidad, y esta mejoría podría asociar una mejoría en la calidad de vida relacionada con la salud de estos pacientes.

2.3. OBJETIVOS

2.3.1. OBJETIVO PRINCIPAL

Investigar si la realización de un programa de ejercicio físico supervisado basado en un entrenamiento de intervalos de alta intensidad en pacientes con esclerosis múltiple mejora su calidad de vida relacionada con la salud.

2.3.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

- a. Medir variables pronósticas asociadas a la calidad de vida relacionada con la salud antes y después de la realización del programa de ejercicio físico en pacientes con esclerosis múltiple: disfunción sexual, depresión y fatiga.
- b. Evaluar los posibles cambios a nivel cognitivo y físico (fuerza y flexibilidad) que se producen en pacientes con esclerosis múltiple antes y después del programa de ejercicio físico.
- c. Determinar el efecto de estas variables pronósticas (disfunción sexual, depresión, disfunción cognitiva y fatiga) entre ellas y en la calidad de vida relacionada con la salud de pacientes con esclerosis múltiple después del programa de ejercicio físico.
- d. Estudiar la relación de variables clínicas, sociodemográficas y de estilos de vida con las variables pronósticas (disfunción sexual, depresión, disfunción cognitiva y fatiga) y la calidad de vida relacionada con la salud de pacientes con esclerosis múltiple, tras el programa de ejercicio físico.

III. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

3.1.1. TIPO DE ESTUDIO

Se trata de un estudio inicialmente concebido como un ensayo clínico abierto aleatorizado y controlado, realizado en un grupo de pacientes con diagnóstico de EMRR. Finalmente, ante el elevado número de bajas en el grupo no intervención (GNI), terminó siendo un estudio cuasi experimental antes/después en el grupo intervención (GI).

3.1.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO

Se incluyeron los pacientes con diagnóstico de EMRR en seguimiento por la consulta específica de EM del Hospital General Universitario Reina Sofía (HGURS) de la Región de Murcia a fecha de septiembre 2018. Los participantes que cumplían todos los criterios de inclusión, ninguno de exclusión y que quisieron participar en el estudio fueron reclutados durante los meses de noviembre y diciembre de 2018 vía telefónica.

El tamaño muestral quedó establecido por el número de pacientes que se pudieron reclutar durante el periodo de tiempo estipulado para ello (noviembre y diciembre 2018) dentro del presupuesto disponible para la realización de esta tesis doctoral.

En otros estudios sobre intervenciones de EF sobre CVRS en EM el tamaño muestral fue similar al nuestro, con 20 pacientes incluidos en el estudio de Kierkegaard et al.(405) sobre una intervención basada en un programa de

entrenamiento con ejercicios de alta intensidad, y con 34 pacientes incluidos en un estudio de Ozkul et al.(342) sobre entrenamiento físico combinado.

El diseño del estudio se realizó siguiendo las normas de buena práctica clínica contenidas en la Declaración de Helsinki, en el Convenio de Oviedo sobre los derechos humanos y la biomedicina y de acuerdo con las normas para la adecuada protección de los datos personales para cumplir con la ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

3.1.2.1. Criterios de inclusión y exclusión

Tabla 18. Criterios de inclusión y exclusión del estudio.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
<ul style="list-style-type: none"> - Diagnóstico de EMRR siguiendo los criterios diagnósticos de McDonald(104, 133-135). - EDSS \leq 3.5. - Edad comprendida entre 18 y 60 años. 	<ul style="list-style-type: none"> - Participación en otro estudio clínico. - Diagnóstico de EMPP, EMSP, SCA, SRA. - Cumplir con las recomendaciones de la OMS sobre la realización de actividad física para adultos entre 18 y 64 años. - Haber tenido un brote clínico o haber recibido tratamiento con corticoides el mes previo al comienzo del estudio clínico. - Operación o fractura en alguna extremidad en el último año. - Enfermedad cardiovascular o pulmonar de gravedad que limite la realización de ejercicio físico de forma segura.

	<ul style="list-style-type: none"> - Embarazo o planificación de embarazo durante el periodo de estudio. - Incapacidad para seguir los procedimientos y comprender la intervención y desarrollo del estudio. - Acudir a menos del 80% de las clases de ejercicio físico.
--	---

3.1.3. UBICACIÓN DEL ESTUDIO

Los pacientes candidatos que quisieron participar en el estudio fueron seleccionados vía telefónica.

La recogida de variables clínicas, sociodemográficas y de estilos de vida, así como la administración de los cuestionarios antes y después de la intervención física se realizó en las consultas externas de neurología del HGURS.

La intervención de EF se llevó a cabo en el centro de EF terapéutico “Soriano Trainers” ubicado en C/ Torre de la Marquesa, nº 16, Murcia.

3.1.4. COMITÉ DE ÉTICA

El Comité de Ética de la Investigación del HGURS (Murcia) aprobó el proyecto de investigación (Anexo 3) y todos los participantes seleccionados que cumplían criterios de inclusión recibieron una hoja informativa sobre el estudio y firmaron el consentimiento informado previo inicio del estudio clínico (Anexo 4).

3.2. **VARIABLES**

Para la realización de este trabajo, se han recogido variables clínicas, sociodemográficas y de estilos de vida. Los datos sociodemográficos y de estilos

de vida se recogieron a través de un cuestionario específico creado para la realización de esta tesis doctoral (Anexo 5) rellenado por la doctoranda y el paciente en una valoración inicial. Los datos clínicos fueron recogidos a partir de la información disponible en los sistemas de registro hospitalario SELENE y ÁGORA del Servicio Murciano de Salud.

Además, los pacientes cumplieron una serie de cuestionarios en la valoración inicial y en la valoración postintervención: Multiple Sclerosis Quality of Life - 54 (MSQoL - 54)(406), Modified Fatigue Impact Scale (M- FIS)(407), Beck Depression Inventory segunda edición (BDI-II)(408), Multiple Sclerosis Intimacy and Sexuality Questionnaire-19 (MSISQ-19)(261) y SDMT (Symbol Digit Modalities Test)(313).

Todos estos datos fueron introducidos en una base de datos creada a través del software FileMaker®, teniendo cada paciente un código numérico asignado para asegurar la confidencialidad de los datos.

A continuación, se describen las variables recogidas:

3.2.1. VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS

- Edad: variable cuantitativa continua. Se expresa en años. Para los modelos de análisis univariante se creó una nueva variable cualitativa ordinal agrupando la edad en rangos (20 - 39 años, > 40 años).
- Sexo del paciente: variable cualitativa dicotómica (hombre/mujer).
- Estado civil: variable cualitativa politómica (casada - cohabitando, soltera, soltera con pareja, separada, viuda). Para los modelos de análisis

univariante se creó una nueva variable cualitativa dicotómica (con pareja, sin pareja).

- Hijos: variable cualitativa dicotómica (sí, no).
- Nivel de estudios: variable cualitativa ordinal (sin estudios, obligatorios, secundarios, universitarios). Para los modelos de análisis univariante se creó una nueva variable cualitativa ordinal politómica (obligatorios, secundarios y universitarios).
- Situación laboral: variable cualitativa politómica (estudiante, trabajadora, desempleada). Para los modelos de análisis univariante se creó una nueva variable cualitativa dicotómica (trabajador sí, trabajador no).
- Nivel de ingresos de la unidad familiar: variable cualitativa ordinal (< 800 euros/mes, 800 – 1500 euros/mes, 1500 – 2500 euros/mes, 2500 – 3500 euros/mes, >3500 euros/mes). Para los modelos de análisis univariante se creó una nueva variable cualitativa ordinal (< 1500 euros/mes, ≥ 1500 euros/mes).
- Minusvalía: variable cualitativa dicotómica (sí, no).
- Porcentaje de minusvalía: variable cuantitativa continua. Expresado en porcentaje.

3.2.2. VARIABLES CLÍNICAS

- Tiempo de evolución de la EM: variable cuantitativa continua. Se mide en años desde la aparición del primer síntoma de la enfermedad hasta la fecha de la recogida de datos. Para los modelos de análisis univariante se

creó una nueva variable cualitativa ordinal politómica (corto - menor de 5 años -, medio - entre 5 y 10 años -, largo - mayor de 10 años -).

- Puntuación de la escala de discapacidad de Kurtze (EDSS): variable cualitativa ordinal (0, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5). Realizada por dos neurólogos expertos en EM, independientes entre sí, en dos ocasiones: previa a la primera visita con investigador principal y tras la intervención de EF. Para los modelos de análisis univariante se creó una nueva variable cualitativa ordinal (0, 1 - 1.5, 2 - 3.5).
- TME actual: variable cualitativa politómica (AG, IFN beta 1a, IFN beta 1b, IFN pegilado, Teriflunomida, DMF, Fingolimod, Natalizumab, Alemtuzumab, Cladribina, sin tratamiento).
- Tasa anualizada de brotes: variable cuantitativa continua. Se calcula dividiendo el número de brotes entre el producto del número de casos expuesto por el tiempo de exposición.
- Índice de masa corporal: se calcula dividiendo el peso medido en kilogramos entre el cuadrado de la estatura medida en metros. Se expresa de dos formas:
 - En rangos según la clasificación de la OMS(409): ≤ 18.5 delgadez, 18.5 - 24.9 normopeso, 25 - 29.9 sobrepeso, 30 - 34.9 obesidad grado I, 35 - 39.9 obesidad grado II, > 40 obesidad mórbida. Variable cualitativa ordinal.
 - En valor absoluto. Variable cuantitativa continua.
- BOC: variable cualitativa politómica (sí, no, se desconoce).

3.2.3. VARIABLES RELACIONADAS CON ESTILOS DE VIDA

- Ejercicio físico: AF planificada, estructurada y repetitiva que se realiza durante el tiempo libre con el objetivo de mantener o mejorar la capacidad física, el rendimiento físico o la salud(410).

Se expresa en rangos de MET - h/semana ajustados según las recomendaciones de la OMS sobre la realización de AF para adultos entre 18 y 64 años, obteniendo dos categorías: no realizan EF (o MET-h/semana); no cumplen las recomendaciones de la OMS de EF (0.1 - 8.74 MET-h/semana). Variable cualitativa ordinal.

MET o equivalente metabólico es una medida fisiológica que expresa la intensidad de las actividades físicas. Un MET es el equivalente energético gastado por un individuo mientras está sentado en reposo, normalmente expresado como ml O₂/kg/min siendo 1 MET equivalente a 3.5 ml/Kg/min. Los tipos de EF descritos por los pacientes fueron traducidos en MET - h/semana según The Adult Compendium of Physical Activities(411).

- Consumo de tabaco: variable cualitativa politómica (fumador, no fumador, exfumador).
- Consumo de alcohol: variable cualitativa ordinal. Los participantes rellenaron el cuestionario Alcohol Use Disorders Identification Test - Concise (AUDIT-C)(412). Se trata de un instrumento de cribado, desarrollado y publicado por la OMS en 1998, que identifica de forma fiable a las personas que son bebedores de riesgo o tienen abuso o dependencia del alcohol. AUDIT- C consta de 3 preguntas y su puntuación

global va de 0 a 12. Cada pregunta consta de 5 opciones baremadas del 0 al 4.

Se considera que el test es positivo cuando la puntuación total es ≥ 4 en mujeres o ≥ 5 en hombres. A mayor puntuación, mayor probabilidad existe que el consumo de alcohol pueda afectar a la salud del paciente. Se expresa en rangos según sexo: 0 – No consumo. En mujeres: 1-3 consumo moderado, > 4 consumo de riesgo. En hombres: 1-4 consumo moderado, > 5 consumo de riesgo.

3.2.4. VARIABLES RELACIONADAS CON LOS CUESTIONARIOS

3.2.4.1. Multiple Sclerosis Quality of Life – 54 (MSQoL - 54)

Variable cuantitativa continua. Cuestionario autorrellenable específico para medir la CVRS percibida por los pacientes con EM en las últimas 4 semanas. Diseñada por Vickrey et al.(406) y validada al castellano por Aymerich et al.(413), consta de 54 ítems que se dividen en una parte general de 36 preguntas que corresponde al cuestionario de CV SF-36 y una parte específica de la propia enfermedad de 18 preguntas sobre problemas de salud, DS, CV en general y función cognitiva. El cuestionario se estructura en 12 subescalas con preguntas tipo Likert sobre el estado de salud físico y emocional, las limitaciones físicas, el dolor, bienestar emocional, fatiga, la percepción de salud, función social, función cognitiva, función sexual, calidad de vida en general y problemas de salud. Las puntuaciones de cada escala van de 0 a 100, siendo los valores más altos los que indican mejor CV. El resultado final aparece dividido en dos apartados: salud mental y salud física. Estos apartados se calculan como la suma ponderada de las

diferentes subescalas. A pesar de que no existe una puntuación total de la escala MSQoL- 54, se adoptó el criterio de que cambios de 1.5 y 2.5 puntos en las subescalas física y mental del MSQoL- 54 son consideradas clínicamente significativas(414).

3.2.4.2. Modified Fatigue Impact Scale (M- FIS)(407)

Variable cuantitativa continua. Diseñada inicialmente para comprender cómo influye la fatiga en la CV(415), constituye una de las escalas más usadas para medir la fatiga en la práctica clínica diaria. La versión española no muestra diferencias en sus propiedades psicométricas respecto a las versiones en otros idiomas, por lo que se recomienda también su uso en investigación(416). Se trata de la versión reducida de la “40 - Item Fatigue Impact Scale”. Consta de 21 preguntas tipo Likert (5 opciones de respuesta) autorrellenables que evalúan la percepción que tiene el paciente sobre la influencia de la fatiga a nivel físico (9 ítems), cognitivo (10 ítems) y psicosocial (2 ítems) en las últimas 4 semanas. La puntuación de cada ítem va de 0 (nunca) a 4 (casi siempre) y la puntuación global tiene un rango total de 0 a 84 que se obtiene como resultado de la suma de las 3 subescalas: física (rango de 0 a 36), cognitiva (rango de 0 a 40) y psicosocial (rango de 0 a 8)(416). Puntuaciones globales mayores de 38 indican que el nivel de fatiga es suficiente para interferir en las actividades cotidianas. El dominio físico de la fatiga está afectado con puntuaciones ≥ 16 , los dominios cognitivo y psicosocial de la fatiga aparecen alterados si las puntuaciones son ≥ 18 y ≥ 8 respectivamente(198).

3.2.4.3. Beck Depression Inventory segunda edición (BDI-II)

Variable cuantitativa continua. Validada y adaptada al español por Sanz et al.(408), el inventario de depresión de Beck (BDI) en sus diferentes versiones (original BDI, revisada BDI – IA y segunda edición BDI - II), constituye el cuestionario específico más utilizado para medir la depresión. El BDI-II, diseñado para ver el grado de depresión que presentan los pacientes, consta de 13 preguntas tipo Likert autorrellenable con cuatro opciones de respuesta cada una, con una puntuación de 0 puntos la primera respuesta, 1 punto la segunda, 2 puntos la tercera y 3 puntos la cuarta. La puntuación total es la suma de las puntuaciones de cada uno de los ítems. Los puntos de corte son: para depresión ausente o mínima de 0 - 4, depresión leve de 5 - 7, depresión moderada 8 - 15 y severa mayor de 15(417).

3.2.4.4. Multiple Sclerosis Intimacy and Sexuality Questionnaire-19 (MSISQ-19)

Variable cuantitativa continua. Cuestionario autorrellenable validado que consta de 19 ítems tipo Likert (5 opciones respuesta) para evaluar la influencia percibida por el paciente de los síntomas de la EM en su actividad sexual y satisfacción durante los últimos 6 meses. Los ítems 12, 16, 17, 18 y 19 corresponden a DS primaria; 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10 y 11 a DS secundaria; y 7, 9, 13, 14 y 15 a DS terciaria. La puntuación de cada pregunta va de 1 a 5 (1 = nunca, 2 = casi nunca, 3 = a veces, 4 = casi siempre, 5 = siempre) siendo la puntuación total de cada subescala la suma de las puntuaciones de cada uno de los ítems correspondientes. La puntuación máxima de la suma de las 3 escalas es de 95, siendo las puntuaciones más altas las que indican mayor DS. Una forma alternativa de análisis es usar un

punto de corte: con solo una pregunta de DS primaria, secundaria o terciaria con puntuaciones de 4 o 5 se considera que existe una DS clínicamente significativa(261).

3.2.4.5. Symbol Digit Modalities Test (SDMT)(313)

Test autorrellenable para medir la presencia de DC (VPI, memoria de trabajo, atención sostenida). El test consiste en sustituir símbolos geométricos por números según una clave establecida. La puntuación se calcula con el número de respuestas acertadas en 90 segundos. Un aumento de 4 puntos en el SDMT supone un cambio clínicamente significativo en cuanto a su importancia en la vida diaria.

Para su interpretación, existen valores normativos en la población española publicados por Sepulcre et al.(418).

Para obtener los puntos de corte de cada test hay que tener en cuenta 3 parámetros: la edad del paciente (<35, 35 - 49, >49), nivel educativo (bajo/estudios primarios: menos de 8 años de escolarización, medio-bajo/estudios obligatorios: entre 9 y 12 años, medio-alto/ secundarios: entre 13 y 16 años, alto/universitarios: más de 17 años) y el número de DE respecto a los valores medios normativos disponibles para población española de cada test: - 1 DE, - 1,5 DE, - 2 DE(418).

En nuestro estudio se expresa de dos formas: variable cualitativa nominal dicotómica (alterado, no alterado). Variable cuantitativa continua.

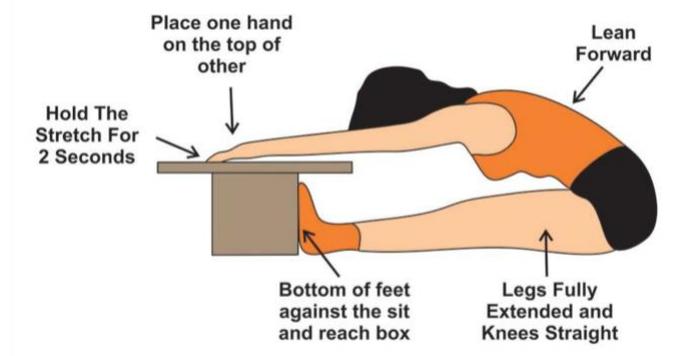
3.2.5. VARIABLES RELACIONADAS CON TEST PARA LA EVALUACIÓN FÍSICA PRE Y POSTINTERVENCIÓN

3.2.5.1. Sit and Reach Test(419)

Variable cuantitativa continua. Este test permite medir la flexibilidad de la porción dorso-lumbar de la columna y los músculos isquiotibiales. Existen variaciones en la realización de la prueba, cuya principal diferencia reside en el valor del nivel de los pies. En nuestro estudio, se ha usado el nivel de los pies como valor cero, de modo que cualquier medida que no llegue a los dedos de los pies sea negativa y, al pasarlos, se convierta en positiva.

Para su realización, el paciente debe estar sentado en el suelo con las piernas estiradas, rodillas bloqueadas y las plantas de ambos pies apoyadas contra la caja de medición. Con las palmas hacia abajo, el paciente se estira hacia delante a lo largo de la línea de medición tanto como sea posible, manteniendo la posición unos segundos, evitando los movimientos espasmódicos, registrando así los centímetros alcanzados por las manos. Se considera una mejoría siempre que la puntuación en el post respecto al pre sea mayor.

Figura 17. Ejemplo de Sit and Reach Test. Fuente: Google imágenes.



3.2.5.1. Back Squat Repetition Max Test(420)

Se trata de una prueba específica de fuerza para la parte inferior del cuerpo que consiste en realizar una sentadilla con el máximo peso posible (1RM).

Para su realización, el paciente toma la barra con el peso correspondiente sobre sus hombros, estando en una posición con los pies separados el ancho de los hombros y las rodillas alineadas con los pies. Tras esto, comienza a bajar manteniendo la espalda recta hasta que sus rodillas formen ángulo de noventa grados, con posterior subida hasta quedar recto. Se realizan un total de 5 repeticiones con peso ascendente, registrándose el peso máximo levantado. Se considera una mejoría siempre que la puntuación en el post respecto al pre sea mayor.

Figura 18. Ejemplo de Back Squat Repetition Max Test. Fuente: Google imágenes.



3.2.5.2. Repetition Maximum Bench Press Test(420)

Es una prueba específica de fuerza para la parte superior del cuerpo que utiliza el ejercicio de Press banca para ver el peso máximo que un sujeto es capaz de levantar en una sola vez (1RM).

El paciente se coloca tumbado encima de una banca, levantando y bajando la barra por encima del pecho. Se realizan un total de cinco intentos con peso ascendente, registrándose el peso máximo levantado. Se considera una mejoría siempre que la puntuación en el post respecto al pre sea mayor.

Figura 19. Ejemplo de Repetition Maximum Bench Press Test. Fuente: Google imágenes.



Tanto el back squat repetition max test como el repetition maximum bench Press test están basados en la medición de una RM en distintos niveles. *The American College of Sports and Medicine* recomienda este tipo de test para medir la fuerza(421).

3.3. PROCESO

De los 187 pacientes con EM que se encontraban en seguimiento a fecha de septiembre de 2018, 99 cumplían los criterios de inclusión. Se contactó vía telefónica con cada uno de ellos para explicar de forma detallada el proyecto de investigación, de los cuales 61 aceptaron participar.

Entre enero y febrero de 2019 se realizó una valoración inicial de los 61 pacientes. Tras entregar un folleto informativo sobre el estudio y firmar el consentimiento informado (Anexo 4), los participantes realizaron una entrevista presencial con la doctoranda para cumplimentar los siguientes cuestionarios: sociodemográfico, de estilos de vida, MSQoL-54, M-FIS, BDI-II, MSISQ-19 y SDMT.

Los datos clínicos fueron recogidos de forma retrospectiva del sistema de registro hospitalario (SELENE y ÁGORA) del Servicio Murciano de Salud. La exploración neurológica y el cálculo de la puntuación EDSS fue llevada a cabo por dos neurólogos a cargo de la consulta monográfica de EM del HGURS.

Tras la inclusión y la visita basal, se procedió a la aleatorización por bloques al azar(422). Se consideró que el grado de discapacidad, según la escala EDSS, podría ser un factor que aumentara la varianza del error experimental y disminuir así la precisión de las comparaciones. Se constituyeron 3 bloques según la EDSS (bloque 1: $EDSS \leq 1$, bloque 2: $EDSS > 1$ y ≤ 2 , bloque 3: $EDSS > 2$ y ≤ 3.5) asignándose de forma aleatoria un número proporcional de cada bloque a cada uno de los grupos, obteniendo un GI de 29 pacientes y un GNI de 32.

El GI realizó durante los meses de abril, mayo y junio de 2019 la intervención de EF supervisada por un diplomado en ciencias del ejercicio y el deporte, mientras

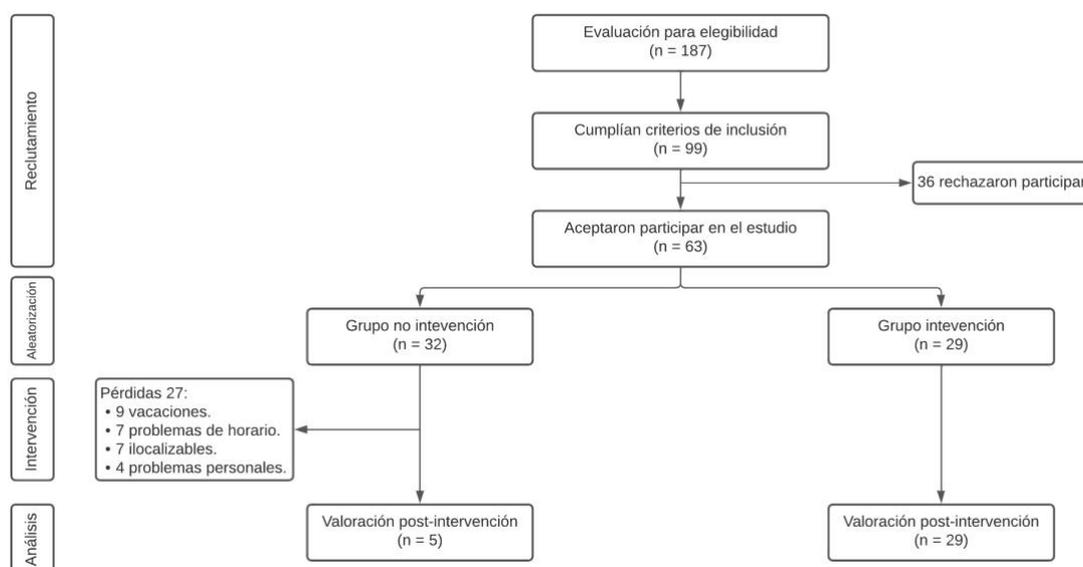
que el GNI continuó su AF habitual. Finalmente, 29 pacientes del GI finalizaron el programa de AF y acudieron a la visita postintervención en Julio 2019 durante los siguientes 15 días tras finalizar la intervención para repetir los test de fuerza y flexibilidad y los test MSQoL – 54, M- FIS, BDI-II, MSISQ-19 y SDMT.

El GNI tuvo una tasa de pérdidas del 84,4%, acudiendo únicamente a la visita postintervención 5 pacientes. Por este motivo se decidió desechar los resultados postintervención del GNI al no ser representativo de la muestra inicial y modificar el diseño del estudio, pasando a un estudio cuasi experimental antes/después en el GI.

No obstante, nos pareció interesante comparar los datos sociodemográficos, de estilos de vida, clínicos y los resultados de los cuestionarios basales entre los dos grupos para explorar si eran equiparables entre sí. Curiosamente, en el GI no hubo ninguna pérdida, es cierto que algunos pacientes no pudieron acudir a alguna de las sesiones, pero en los criterios de inclusión estaba permitido fallar a un 20% de las sesiones. No se registraron Ef 2º relevantes en el GI tras la realización de la AF.

El diagrama de flujo del proceso de reclutamiento de participantes se incluye en el diagrama CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials).

Figura 20. Diagrama de flujo del progreso de los pacientes a través del estudio.



3.3.1. PROTOCOLO DE ACTIVIDAD FÍSICA

La intervención de EF se llevó a cabo en el centro de EF adaptado “Soriano Trainers”. Los pacientes fueron divididos en 5 grupos de 5-6 personas con grado de discapacidad similar (EDSS) y según la disposición horaria.

Todos los pacientes del GI acudieron a una primera entrevista preintervención en el centro de EF para una valoración por parte de un diplomado en ciencias del ejercicio y del deporte para valorar posibles limitaciones físicas individuales, antecedentes personales y una evaluación basal de su estado físico que se repitió al finalizar el periodo de intervención. Esta valoración física basal y postintervención fue realizada por el mismo profesional, distinto al que dirigió el programa de EF. Los test empleados son los descritos en el apartado anterior (Sit and Reach Test, Back Squat Repetition Max Test, Repetition Maximum Bench Press Test). Durante 12 semanas realizaron un programa de 24 sesiones en total (2

sesiones/semana) de EF de una hora de duración cada una. Estas sesiones fueron guiadas y supervisadas por un entrenador personal/fisioterapeuta especializado en la RHB de este tipo de pacientes. En caso de que algún participante no pudiera asistir a alguna sesión, se le daba la oportunidad de recuperar la clase en otro momento.

El programa de EF combinado está basado en la realización de entrenamiento de intervalos de alta intensidad (HIIT) con ejercicios de fuerza - resistencia y propiocepción.

Una sesión tipo consistía en:

- CALENTAMIENTO (10 minutos). Se inicia la sesión con ejercicios de movilidad articular (todas las articulaciones) y estiramientos dinámicos con el fin de aumentar el riego sanguíneo en los distintos grupos musculares.
- RETO CARDIOVASCULAR (5 minutos). Ejercicio cíclico en cinta de correr, bicicleta estática, remo de aire o de agua de intensidad progresiva. El reto era adaptado al nivel físico de cada participante.
- PROPIOCEPCIÓN (10 minutos). En esta tercera fase se realizan ejercicios de equilibrio comenzando sobre una superficie estable (suelo) y finalizando en superficies inestables (pelota bosu, fitball o cama elástica).
- EJERCICIOS DE INTERVALOS DE ALTA INTENSIDAD (HIIT) DE FUERZA - RESISTENCIA (25 minutos). En esta cuarta fase se realizan series de ejercicios de fuerza general de todos los grupos musculares combinados con ejercicios funcionales y de resistencia tanto aeróbica

como anaeróbica. Con el avance de la clase aumenta el número de repeticiones de cada ejercicio y la intensidad de cada ejercicio, según la tolerancia del paciente, llegando a realizar entre 8 – 10 repeticiones con una intensidad del 70% -80% de su RM en 3 series con descanso de 30-60 segundos entre cada serie. Los ejercicios se realizaban con el propio peso corporal, cintas, mancuernas o con kettlebell (pesa rusa). Ejemplos de ejercicios:

- Globales como escaladores, burpees, jumping jacks, etc.
- Tren superior como flexiones, elevaciones frontales con kettlebell, etc.
- Tren inferior como sentadillas, zancadas, salto a cajón, etc.
- CORE como plancha u otros tipos de abdominales.
- ESTIRAMIENTOS PASIVOS (10 minutos). La sesión finalizaba con unos estiramientos pasivos de 20 segundos de duración por cada grupo muscular.

3.4. FINANCIACIÓN

Este trabajo de investigación recibió financiación de la farmacéutica Sanofi que fue gestionado a través de la Fundación para la Formación e Investigación Sanitaria de la Región de Murcia.

3.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables cualitativas fueron descritas mediante frecuencias absolutas (n) y relativas (%) y mediante el mínimo, máximo, media y desviación típica (DT) las variables cuantitativas.

La comparación entre grupos para las variables cuantitativas se realizó mediante la prueba *t*-Student una vez comprobados los supuestos de normalidad (test de Shapiro-Wilk) y homogeneidad de varianzas (test de Levene). Para la comparación entre grupos para las variables cualitativas se empleó la prueba Chi-Cuadrado de Pearson.

Para estudiar la evolución de las puntuaciones de las escalas entre las medidas basales y finales, se realizó la prueba *t*-Student para muestras relacionadas, y la prueba de McNemar, usada para analizar diferencias en poblaciones que no siguen una distribución normal y de las que disponemos de medidas repetidas en distintos momentos; con esta prueba analizamos la existencia de diferencias significativas en el porcentaje de pacientes antes y después de la intervención.

Los modelos de regresión logística a nivel univariante se realizaron para determinar el efecto de algunas de las variables demográficas, clínicas, de estilo de vida y las escalas en la mejoría de los pacientes en las escalas estudiadas.

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 26.0 para Windows. Las diferencias consideradas estadísticamente significativas son aquellas cuya $p < 0.05$.

IV. RESULTADOS

4.1. DESCRIPCIÓN GENERAL DE LA MUESTRA

4.1.1. COMPARACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS BASALES ENTRE LOS GRUPOS DE ESTUDIO

Inicialmente participaron en el estudio 61 pacientes, de los cuales un 72,1% son mujeres y un 27,9% hombres, con edades comprendidas entre los 21 y 58 años con un promedio de 39,1 años (DE) = 9,3). El 47,5% (n = 29) de los pacientes formaron el grupo de intervención y el 52,5% (n = 32) el grupo control.

En las tablas 19, 20 y 21 se muestran las características sociodemográficas basales, clínicas y de estilos de vida, respectivamente, del total de la muestra y según el grupo, así como la comparación entre ambos grupos. Los resultados evidenciaron que no existen diferencias significativas en las variables entre el GI y el GNI, excepto en la TAB (TAB GI = 0,31 y TAB GNI = 0,06, $p < 0,02$). Aunque los grupos fueran aleatorizados por bloques al azar, se observa esta diferencia entre ellos.

Tabla 19. Descriptivo y comparativo de las variables sociodemográficas según grupo.

	Total	Intervención AF		Prueba	p-valor
		Sí	No		
Edad media (DE)	39,1 (9,3)	37,8 (7,9)	40,2 (10,5)	t(59) = -0,97	0,337
Sexo n (%)				$\chi^2(1) = 0,38$	0,536
Masculino	17 (27,9)	7 (24,1)	10 (31,3)		
Femenino	44 (72,1)	22 (75,9)	22 (68,8)		
Estado civil n (%)				$\chi^2(3) = 1,34$	0,72
Soltero/a	11 (18)	5 (17,2)	6 (18,8)		
Soltero/a con pareja	13 (21,3)	5 (17,2)	8 (25)		

Casado/a - Cohabitando	31 (50,8)	15 (51,7)	16 (50)		
Separado/a - Divorciado/a	6 (9,8)	4 (13,8)	2 (6,3)		
Hijos <i>n</i> (%)				$\chi^2(1) = 0,01$	0,913
Sí	32 (52,5)	15 (51,7)	17 (53,1)		
No	29 (47,5)	14 (48,3)	15 (46,9)		
Nivel de estudios <i>n</i> (%)				$\chi^2(3) = 4,44$	0,218
Sin estudios	3 (4,9)	1 (3,4)	2 (6,3)		
Obligatorios	19 (31,1)	6 (20,7)	13 (40,6)		
Secundarios	15 (24,6)	10 (34,5)	5 (15,6)		
Universitarios	24 (39,3)	12 (41,4)	12 (37,5)		
Situación laboral <i>n</i> (%)				$\chi^2(2) = 2,20$	0,333
Estudiante	7 (11,7)	5 (17,2)	2 (6,5)		
Trabajador	40 (66,7)	17 (58,6)	23 (74,2)		
Desempleado	13 (21,7)	7 (24,1)	6 (19,4)		
Nivel de ingresos <i>n</i> (%)				$\chi^2(4) = 3,96$	0,412
< 800 €/mes	11 (22)	8 (32)	3 (12)		
800 - 1.500 €/mes	14 (28)	5 (20)	9 (36)		
1.500 - 2.500 €/mes	15 (30)	8 (32)	7 (28)		
2.500 - 3.500 €/mes	7 (14)	3 (12)	4 (16)		
> 3.500 €/mes	3 (6)	1 (4)	2 (8)		
Minusvalía <i>n</i> (%)				$\chi^2(1) = 0,10$	0,757
Sí	37 (60,7)	17 (58,6)	20 (62,5)		
No	24 (39,3)	12 (41,4)	12 (37,5)		

Porcentaje de minusvalía media (DE)	39,7 (17,4)	43,6 (23)	36,4 (10,3)	$t(35) = 1,28$	0,208
--	-------------	-----------	-------------	----------------	-------

Tabla 20. Descriptivo y comparativo de las variables clínicas según grupo.

	Total	Intervención AF		Prueba	p-valor
		Sí	No		
Tiempo de evolución (años) media (DE)	7,83 (6,45)	6,44 (4,05)	9,08 (7,89)	$t(59) = -1,62$	0,11
EDSS media (DE)	1,3 (1,13)	1,26 (1,05)	1,34 (1,21)	$t(59) = -0,29$	0,772
TME actual n (%)				$\chi^2(8) = 5,31$	0,724
Acetato de glatiramero	17 (28,3)	10 (34,5)	7 (22,6)		
IFN beta 1A	7 (11,7)	2 (6,9)	5 (16,1)		
IFN beta 1B	1 (1,7)		1 (3,2)		
Teriflunomida	10 (16,7)	5 (17,2)	5 (16,1)		
Fingolimod	13 (21,7)	6 (20,7)	7 (22,6)		
Natalizumab	7 (11,7)	4 (13,8)	3 (9,7)		
Alemtuzumab	3 (5)	2 (6,9)	1 (3,2)		
Cladribina	1 (1,7)		1 (3,2)		
Sin tratamiento modificador	1 (1,7)		1 (3,2)		
IMC media (DE)	24,83 (4,44)	25,17 (4,62)	24,53 (4,32)	$t(59) = 0,55$	0,581
Bandas oligoclonales n (%)				$\chi^2(2) = 5,67$	0,059
Positivo	47 (77)	26 (89,7)	21 (65,6)		
Negativo	11 (18)	3 (10,3)	8 (25)		
Se desconoce	3 (4,9)		3 (9,4)		

Tabla 21. Descriptivo y comparativo de las variables de estilo de vida según grupo.

	Total	Intervención AF		Prueba	p-valor
		Sí	No		
Tabaquismo <i>n</i> (%)				$\chi^2(2) = 0,13$	0,938
Fumador	19 (31,1)	9 (31)	10 (31,3)		
No fumador	18 (29,5)	8 (27,6)	10 (31,3)		
Ex-fumador	24 (39,3)	12 (41,4)	12 (37,5)		
Consumo alcohol según AUDIT <i>n</i> (%)				$\chi^2(2) = 1,22$	0,545
No consumo	25 (41)	12 (41,4)	13 (40,6)		
Consumo moderado	29 (47,5)	15 (51,7)	14 (43,8)		
Consumo de riesgo	7 (11,5)	2 (6,9)	5 (15,6)		

4.1.2. COMPARACIÓN DE LOS VALORES BASALES DE LAS DISTINTAS ESCALAS ENTRE LOS GRUPOS DE ESTUDIO

En las tablas 22 - 26 se muestran los descriptivos de los valores basales de las escalas MSQoL-54, BDI-II, M-FIS, MSISQ-19 y SDMT de los pacientes de ambos grupos, así como los resultados de las pruebas *t*-Student o pruebas Chi-cuadrado realizadas para comparar los valores basales de las escalas entre los pacientes con y sin intervención.

No se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en las puntuaciones basales de los distintos test.

Tabla 22. Descriptivos y comparativos de los valores basales de la escala MSQoL-54 según grupo.

	Intervención AF <i>media (DE)</i>		Diferencia medias	Prueba <i>t</i> - Student	
	Sí	No		<i>t</i> (59)	<i>p</i> - valor
Componente físico	63,55 (17,77)	65,66 (19,17)	-2,11	-0,445	0,658
Función física	73,45 (20,84)	77,97 (21,06)	-4,52	-0,842	0,403
Percepción de salud	47,41 (21,45)	44,14 (21,46)	3,27	0,595	0,554
Energía/fatiga	46,21 (22,15)	50,00 (24,13)	-3,79	-0,637	0,526
Limitaciones físicas	62,72 (28,42)	71,09 (28,83)	-8,38	-1,141	0,258
Dolor	66,90 (27,39)	74,79 (23,97)	-7,90	-1,201	0,235
Función sexual	79,67 (25,86)	75,79 (28,19)	3,88	0,553	0,582
Función social	75,00 (26,16)	76,82 (21,56)	-1,82	-0,298	0,767
Problemas de salud	67,41 (23,78)	62,34 (28,43)	5,07	0,751	0,455
Componente mental	67,74 (16,81)	67,70 (19,63)	0,04	0,009	0,993
Calidad de vida general	66,78 (17,81)	65,26 (18,21)	1,52	0,329	0,743
Bienestar emocional	67,41 (15,73)	64,38 (19,46)	3,04	0,666	0,508
Limitaciones emocionales	74,43 (23,67)	77,86 (27,81)	-3,44	-0,517	0,607
Función cognitiva	59,14 (25,81)	65,78 (21,67)	-6,64	-1,092	0,279
Cambio en la salud	50,86 (20,58)	46,09 (20,19)	4,77	0,913	0,365
Satisfacción sexual	70,54 (31,95)	69,53 (32,21)	1,00	0,121	0,904

Tabla 23. Descriptivos y comparativos de los valores basales de la escala BDI-II según grupo.

	Intervención AF		Diferencia medias	Prueba	p-valor
	Sí	No			
Global media (DE)	4,93 (3,98)	6,16 (6,45)	-1,23	t(59) = -0,88	0,381
Interpretación n (%)				$\chi^2(3) = 3,39$	0,336
Ausente	17(58,6)	15(46,9)			
Leve	4(13,8)	6(18,8)			
Moderada	8(27,6)	8(25)			
Grave	0(0)	3(9,4)			

Tabla 24. Descriptivos y comparativos de los valores basales de la escala M-FIS según grupo.

	Intervención AF		Diferencia medias	Prueba	p-valor
	Sí	No			
Global media (DE)	34,48 (20,37)	29,03 (19,89)	5,45	t(59) = 1,057	0,295
Fatiga significativa^a n (%)	11(37,90%)	12 (37,50%)		$\chi^2(1) = 0,01$	0,972
Física media (DE)	16,83 (9,87)	14,44 (9,18)	2,39	t(59) = 0,98	0,331
Cognitiva media (DE)	14,93 (10,18)	12,19 (10,14)	2,74	t(59) = 1,053	0,297
Psicosocial media (DE)	2,72 (2,42)	2,41 (2,30)	0,32	t(59) = 0,526	0,601

^aFatiga clínicamente significativa definida según los valores de corte de 38 en el MFIS global.

Tabla 25. Descriptivos y comparativos de los pacientes con disfunción sexual de la escala MSISQ-19 según grupo.

	Intervención AF <i>n</i> (%)		Prueba χ^2
	Sí	No	<i>p</i> -valor
Disfunción Global	13 (44,8)	14 (45,2)	0,979
Primaria	9 (31)	7 (22,6)	0,459
Secundaria	8 (27,6)	10 (32,3)	0,693
Terciaria	4 (13,8)	2 (6,5)	0,344

Tabla 26. Descriptivos y comparativos de los valores basales de la escala SDMT según grupo.

	Intervención AF		Prueba	<i>p</i> -valor
	Sí	No		
SDMT media (DE)	47,41 (12,97)	44,88 (13,36)	$t(59) = 0,75$	0,455
Alteración SDMT <i>n</i> (%)			$\chi^2(1) = 0,55$	0,46
Sí	5 (17,2)	8 (25)		
No	24 (82,8)	24 (75)		

4.2. EVOLUCIÓN DE LOS VALORES EN LAS ESCALAS EN LOS PACIENTES DEL GRUPO DE INTERVENCIÓN

A continuación, se muestran los descriptivos de los valores pre y post intervención de las escalas MSQoL-54, BDI-II, M-FIS, MSISQ-19 y SDMT de los pacientes que realizaron el programa de AF, así como los resultados de las pruebas *t*-Student realizadas para comparar los valores pre y post.

En cuanto a la variable clínica EDSS, no hubo cambios en los valores pre y post intervención en el GI.

4.2.1. ESCALA MSQoL-54

En la Tabla 27 se muestran los resultados de la escala MSQoL-54, en la que se observa una mejoría en los valores al final de la intervención con respecto a la medida basal en todas las dimensiones del cuestionario, alcanzando la significación estadística en las dimensiones *función cognitiva, calidad de vida general, dolor, cambio en la salud* y el *componente mental*.

Tabla 27. Evolución de las puntuaciones en la escala MSQoL-54.

	Medida media (DE)		Diferencia medias	Prueba t-Student	
	Pre	Post		t(28)	p-valor
Componente físico	63,55 (17,77)	66,33 (18,06)	-2,78	-1,296	0,206
Función física	73,45 (20,84)	74,14 (21,67)	-0,69	-0,209	0,836
Percepción en la salud	47,41 (21,45)	49,48 (21,06)	-2,07	-0,698	0,491
Energía/fatiga	46,21 (22,15)	49,66 (24,42)	-3,45	-0,889	0,381
Limitaciones físicas	62,72 (28,42)	60,78 (27,80)	1,94	0,528	0,601
Dolor	66,90 (27,39)	73,33 (25,31)	-6,44	-2,404	0,023
Función sexual	80,46 (26,01)	81,18 (23,86)	-0,72	-0,173	0,864
Función social	75,00 (26,16)	79,31 (22,78)	-4,31	-1,423	0,166
Problemas de salud	67,41 (23,78)	74,14 (25,14)	-6,72	-1,713	0,098

Componente mental	67,74 (16,81)	72,87 (18,74)	-5,13	-2,016	0,053
Calidad de vida general	66,78 (17,81)	71,73 (15,59)	-4,94	-2,338	0,027
Bienestar emocional	67,41 (15,73)	70,69 (18,41)	-3,28	-1,027	0,313
Limitaciones emocionales	74,43 (23,67)	79,02 (30,01)	-4,60	-1,108	0,277
Función cognitiva	59,14 (25,81)	67,41 (24,08)	-8,28	-2,247	0,033
Cambio en la salud	50,86 (20,58)	61,21 (26,38)	-10,34	-2,571	0,016
Satisfacción sexual	71,30 (32,30)	78,70 (26,59)	-7,41	-1,114	0,275

4.2.2. ESCALAS BDI-II Y M-FIS

En la Tabla 28 se muestran los resultados para las escalas BDI-II y M-FIS. En la escala BDI-II, no se observó diferencia significativa entre el post y el pre-intervención.

Con respecto a la escala M-FIS, los resultados evidenciaron que en la dimensión *física* los valores al final de la intervención fueron significativamente superiores con respecto a la medida basal. En el resto de dimensiones de la escala no se observaron diferencias significativas.

Tabla 28. Evolución de las puntuaciones en las escalas BDI-II y M-FIS.

	Medida <i>media</i> (DE)		Diferencia medias	Prueba <i>t</i> -Student	
	Pre	Post		<i>t</i> (28)	<i>p</i> -valor
BDI-II					
Global	4,93 (3,98)	5,03 (4,32)	-0,10	-0,247	0,807

M-FIS					
Global	34,48 (20,37)	30,83 (21,45)	3,76	1,23	0,229
Física	16,83 (9,87)	12,93 (8,15)	4,10	2,975	0,006
Cognitiva	14,93 (10,18)	15,59 (14,50)	-0,66	-0,319	0,752
Psicosocial	2,72 (2,42)	2,31 (2,25)	0,41	1,21	0,237

4.2.3. ESCALAS MSISQ-19 Y SDMT

En las tablas 29 y 30 se muestran los resultados para las escalas MSISQ-19 y SDMT. En ambas escalas no se observaron diferencias significativas entre el pre y el post intervención.

Tabla 29. Evolución de las puntuaciones en la escala SDMT.

	Medida media (DE)		Diferencia medias	Prueba t-Student	
	Pre	Post		t(28)	p-valor
SDMT	47,41 (12,97)	49,83 (11,84)	-2,41	-1,519	0,14

Tabla 30. Evolución de las puntuaciones en la escala MSISQ-19.

	Evolución n (%)		Prueba McNemar
	Pre	Post	
MSISQ-19			
Global	13 (44,8)	9 (31)	0,289
Primaria	9 (31)	6 (20,7)	0,453
Secundaria	8 (27,6)	5 (17,2)	0,250
Terciaria	4 (13,8)	4 (13,8)	1,000

4.2.4. ESCALA DE ACTIVIDAD FÍSICA

En la Tabla 31 se muestran los resultados de la escala AF en la que se observa cómo, en todas las dimensiones, los valores al final de la intervención fueron significativamente superiores con respecto a la medida basal, lo que supone una mejoría funcional tras la realización de EF.

Tabla 31. Evolución de las puntuaciones en las escalas de actividad física.

	Medida, media (DT)		Diferencia medias	Prueba <i>t</i> -Student	
	Pre	Post		<i>t</i> (28)	<i>p</i> -valor
Sit Reach	-8,97 (9,33)	-5,79 (7,81)	-3,17	-4,4	< 0,001
Back Squat	9,69 (6,12)	15,41 (7,78)	-5,72	-8,772	< 0,001
Bench Press	10,41 (6,94)	13,24 (7,39)	-2,83	-5,035	< 0,001

4.3. EFECTO DE LAS VARIABLES Y ESCALAS EN LA MEJORÍA DE LOS PACIENTES

A continuación, se muestran los resultados de los modelos de regresión logística univariante realizados para determinar el efecto de las variables sociodemográficas, clínicas, de estilo de vida y las escalas en la mejoría de los pacientes en las escalas estudiadas.

4.3.1. ESCALA MSQoL-54

En el *componente físico* del MSQoL-54 (Tabla 32) el M-FIS *global* mostró un efecto significativo en la mejoría de los pacientes en esta dimensión. Es decir, los

pacientes que mejoran en el M-FIS *global* aumentan la probabilidad de mejorar también en el *componente físico* del MSQoL-54.

Tabla 32. Modelos de regresión logística para la mejoría en el componente físico del MSQoL-54.

	Componente físico MSQoL		Regresión logística univariante			
	No mejora	Mejora	B(ET)	Wald	OR (IC95%)	p-valor
SOCIODEMOGRÁFICAS						
Edad						
<40	6 (42,9)	8 (57,1)				
≥40	4 (26,7)	11 (73,3)	0,72 (0,80)	0,83	2,06 (0,43 - 9,80)	0,363
Sexo						
Femenino	8 (36,4)	14 (63,6)				
Masculino	2 (28,6)	5 (71,4)	0,36 (0,95)	0,14	1,43 (0,22 - 9,14)	0,706
Estado civil						
Sin pareja	3 (33,3)	6 (66,7)				
Con pareja	7 (35)	13 (65)	-0,07 (0,85)	0,01	0,93 (0,18 - 4,90)	0,93
Estudios						
Obligatorios	1 (14,3)	6 (85,7)				
Secundarios	3 (30)	7 (70)	-0,94 (1,28)	0,54	0,39 (0,03 - 4,80)	0,461
Universitarios	6 (50)	6 (50)	-1,79 (1,23)	2,14	0,17 (0,02 - 1,84)	0,143
Situación laboral - empleo						
No	4 (33,3)	8 (66,7)				
Sí	6 (35,3)	11 (64,7)	-0,09 (0,80)	0,01	0,92 (0,19 - 4,36)	0,913

Ingresos mensuales						
<1.500 €/mes	5 (38,5)	8 (61,5)				
≥1.500 €/mes	5 (41,7)	7 (58,3)	-0,13 (0,82)	0,03	0,88 (0,18 - 4,34)	0,87
CLÍNICAS						
Tiempo evolución						
<5	6 (54,5)	5 (45,5)				
5-10	3 (23,1)	10 (76,9)	1,39 (0,89)	2,40	4,00 (0,69 - 23,09)	0,121
>10	1 (20)	4 (80)	1,57 (1,27)	1,52	4,80 (0,40 - 58,01)	0,217
EDSS						
0	2 (25)	6 (75)				
1-1,5	3 (27,3)	8 (72,7)	-0,12 (1,06)	0,01	0,89 (0,11 - 7,11)	0,912
2-3,5	5 (50)	5 (50)	-1,10 (1,03)	1,13	0,33 (0,04 - 2,52)	0,287
ESCALAS						
BDI-II global						
No mejora	6 (40)	9 (60)				
Mejora	4 (28,6)	10 (71,4)	0,51 (0,79)	0,42	1,67 (0,35 - 7,88)	0,519
M-FIS global						
No mejora	7 (58,3)	5 (41,7)				
Mejora	3 (17,6)	14 (82,4)	1,88 (0,87)	4,71	6,53 (1,20 - 35,57)	0,03
MSISQ-19 Global						
No mejora	5 (35,7)	9 (64,3)				
Mejora	5 (35,7)	9 (64,3)	0,00 (0,79)	0,00	1,00 (0,21 - 4,69)	1

SDMT						
No mejora	7 (35)	13 (65)				
Mejora	3 (33,3)	6 (66,7)	0,07 (0,85)	0,01	1,08 (0,20 - 5,68)	0,93

Abreviaturas: B: coeficiente regresión. ET: error típico. OR: odds ratio. IC: intervalo de confianza.

En el *componente mental* del MSQoL-54 (Tabla 33) ninguna de las variables mostró un efecto estadísticamente significativo en la mejoría de los pacientes en esta dimensión.

Tabla 33. Modelos de regresión logística para la mejoría en el componente mental del MSQoL-54.

	Componente mental MSQoL		Regresión logística univariante			
	No mejora	Mejora	B(ET)	Wald	OR (IC95%)	P-valor
SOCIODEMOGRÁFICAS						
Edad						
<40	4 (28,6)	10 (71,4)				
≥40	3 (20)	12 (80)	0,47 (0,88)	0,29	1,60 (0,29 - 8,90)	0,591
Sexo						
Femenino	5 (22,7)	17 (77,3)				
Masculino	2 (28,6)	5 (71,4)	-0,31 (0,98)	0,10	0,74 (0,11 - 5,01)	0,754
Estado civil						
Sin pareja	3 (33,3)	6 (66,7)				
Con pareja	4 (20)	16 (80)	0,69 (0,90)	0,59	2,00 (0,34 - 11,70)	0,442

Estudios						
Obligatorios	2 (28,6)	5 (71,4)				
Secundarios	3 (30)	7 (70)	-0,07 (1,09)	0,00	0,93 (0,11 - 7,82)	0,949
Universitarios	2 (16,7)	10 (83,3)	0,69 (1,14)	0,37	2,00 (0,21 - 18,69)	0,543
Situación laboral - empleo						
No	3 (25)	9 (75)				
Sí	4 (23,5)	13 (76,5)	0,08 (0,88)	0,01	1,08 (0,19 - 6,06)	0,927
Ingresos mensuales						
<1.500	3 (23,1)	10 (76,9)				
≥1.500	3 (25)	9 (75)	-0,11 (0,94)	0,01	0,90 (0,14 - 5,65)	0,91
CLÍNICAS						
Tiempo evolución						
<5	2 (18,2)	9 (81,8)				
5-10	4 (30,8)	9 (69,2)	-0,69 (0,99)	0,49	0,50 (0,07 - 3,45)	0,482
>10	1 (20)	4 (80)	-0,12 (1,36)	0,01	0,89 (0,06 - 12,89)	0,931
EDSS						
0	2 (25)	6 (75)				
1-1,5	1 (9,1)	10 (90,9)	1,20 (1,33)	0,82	3,33 (0,25 - 45,11)	0,365
2-3,5	4 (40)	6 (60)	-0,69 (1,04)	0,44	0,50 (0,07 - 3,85)	0,505
ESCALAS						
BDI-II global						
No mejora	4 (26,7)	11 (73,3)				
Mejora	3 (21,4)	11 (78,6)	0,29 (0,88)	0,11	1,33 (0,24 - 7,41)	0,742

M-FIS global						
No mejora	3 (25)	9 (75)				
Mejora	4 (23,5)	13 (76,5)	0,08 (0,88)	0,01	1,08 (0,19 - 6,06)	0,927
MSISQ-19 Global						
No mejora	4 (28,6)	10 (71,4)				
Mejora	3 (21,4)	11 (78,6)	0,38 (0,88)	0,19	1,47 (0,26 - 8,23)	0,663
SDMT						
No mejora	4 (20)	16 (80)				
Mejora	3 (33,3)	6 (66,7)	-0,69 (0,90)	0,59	0,50 (0,09 - 2,93)	0,442

Abreviaturas: B: coeficiente regresión. ET: error típico. OR: odds ratio. IC: intervalo de confianza.

4.3.2. ESCALA BDI-II

En la escala BDI-II (Tabla 34) ninguna de las variables mostró un efecto estadísticamente significativo en la mejoría de los pacientes en esta escala.

Tabla 34. Modelos de regresión logística para la mejoría en la dimensión global de la escala BDI-II.

	BDI-II global,		Regresión logística univariante			
	No mejora	Mejora	B(ET)	Wald	OR (IC95%)	p-valor
SOCIODEMOGRÁFICAS						
Edad						
<40	7 (50)	7 (50)				
≥40	8 (53,3)	7 (46,7)	-0,13 (0,74)	0,03	0,88 (0,20 - 3,76)	0,858

Sexo							
Femenino	12 (54,5)	10 (45,5)					
Masculino	3 (42,9)	4 (57,1)	0,47 (0,88)	0,29	1,60 (0,29 - 8,90)	0,591	
Estado civil							
Sin pareja	5 (55,6)	4 (44,4)					
Con pareja	10 (50)	10 (50)	0,22 (0,81)	0,08	1,25 (0,26 - 6,07)	0,782	
Estudios							
Obligatorios	3 (42,9)	4 (57,1)					
Secundarios	4 (40)	6 (60)	0,12 (1,00)	0,01	1,13 (0,16 - 7,99)	0,906	
Universitarios	8 (66,7)	4 (33,3)	-0,98 (0,98)	1,00	0,38 (0,06 - 2,56)	0,316	
Situación laboral - empleo							
No	6 (50)	6 (50)					
Sí	9 (52,9)	8 (47,1)	-0,12 (0,76)	0,02	0,89 (0,20 - 3,90)	0,876	
Ingresos mensuales							
<1.500	5 (38,5)	8 (61,5)					
≥1.500	8 (66,7)	4 (33,3)	-1,16 (0,84)	1,93	0,31 (0,06 - 1,61)	0,164	
CLÍNICAS							
Tiempo evolución							
<5	5 (45,5)	6 (54,5)					
5-10	6 (46,2)	7 (53,8)	-0,03 (0,82)	0,00	0,97 (0,19 - 4,87)	0,973	
>10	4 (80)	1 (20)	-1,57 (1,27)	1,52	0,21 (0,02 - 2,52)	0,217	
EDSS							
0	5 (62,5)	3 (37,5)					
1-1,5	4 (36,4)	7 (63,6)	1,07 (0,96)	1,24	2,92 (0,44 - 19,23)	0,266	
2-3,5	6 (60)	4 (40)	0,11 (0,98)	0,01	1,11 (0,16 - 7,51)	0,914	

ESCALAS						
M-FIS global						
No mejora	8 (66,7)	4 (33,3)				
Mejora	7 (41,2)	10 (58,8)	1,05 (0,79)	1,78	2,86 (0,61 - 13,34)	0,182
MSISQ-19 Global						
No mejora	7 (50)	7 (50)				
Mejora	7 (50)	7 (50)				
SDMT						
No mejora	9 (45)	11 (55)				
Mejora	6 (66,7)	3 (33,3)	-0,89 (0,84)	1,14	0,41 (0,08 - 2,11)	0,286

Abreviaturas: B: coeficiente regresión. ET: error típico. OR: odds ratio. IC: intervalo de confianza.

4.3.3. ESCALA M-FIS

Con respecto a la escala M-FIS *global*, como hemos observado en la Tabla 33, una mejoría en el *componente físico* del MSQoL-54 se asoció significativamente con una mayor probabilidad de mejorar en la escala M-FIS. Con el resto de las variables (Tabla 35) no se encontró ninguna asociación estadísticamente significativa.

Tabla 35. Modelos de regresión logística para la mejoría en la dimensión global de la escala M-FIS.

	M-FIS global n (%)		Regresión logística univariante			
	No mejora	Mejora	B(ET)	Wald	OR (IC95%)	p-valor
SOCIODEMOGRÁFICAS						
Edad						
<40	7 (50)	7 (50)				
≥40	5 (33,3)	10 (66,7)	0,69 (0,77)	0,82	2,00 (0,45 - 8,96)	0,365
Sexo						
Femenino	11 (50)	11 (50)				
Masculino	1 (14,3)	6 (85,7)	1,79 (1,16)	2,38	6,00 (0,62 - 58,43)	0,123
Situación laboral - empleo						
No	5 (41,7)	7 (58,3)				
Sí	7 (41,2)	10 (58,8)	0,02 (0,77)	0,00	1,02 (0,23 - 4,57)	0,979
CLÍNICAS						
Tiempo evolución						
<5	5 (45,5)	6 (54,5)				
5-10	3 (23,1)	10 (76,9)	1,02 (0,89)	1,31	2,78 (0,48 - 16,03)	0,253
>10	4 (80)	1 (20)	-1,57 (1,27)	1,52	0,21 (0,02 - 2,52)	0,217
EDSS						
0	5 (62,5)	3 (37,5)				
1-1,5	4 (36,4)	7 (63,6)	1,07 (0,96)	1,24	2,92 (0,44 - 19,23)	0,266
2-3,5	3 (30)	7 (70)	1,36 (1,01)	1,83	3,89 (0,54 - 27,87)	0,176

ESCALAS						
MSISQ-19 Global						
No mejora	7 (50)	7 (50)				
Mejora	4 (28,6)	10 (71,4)	0,92 (0,80)	1,32	2,50 (0,52 - 11,93)	0,25
SDMT						
No mejora	7 (35)	13 (65)				
Mejora	5 (55,6)	4 (44,4)	-0,84 (0,82)	1,06	0,43 (0,09 - 2,14)	0,303

Abreviaturas: B: coeficiente regresión. ET: error típico. OR: odds ratio. IC: intervalo de confianza.

4.3.4. ESCALA MSISQ-19

En la dimensión global de la escala MSISQ-19 (Tabla 36) ninguna de las variables mostró un efecto estadísticamente significativo en la mejoría de los pacientes en esta escala.

Tabla 36. Modelos de regresión logística para la mejoría en la dimensión global de la escala MSISQ-19.

	MSISQ-19 Global n (%)		Regresión logística univariante			
	No mejora	Mejora	B(ET)	Wald	OR (IC95%)	P-valor
SOCIODEMOGRÁFICAS						
Edad						
<40	6 (42,9)	8 (57,1)				
≥40	8 (57,1)	6 (42,9)	-0,58 (0,76)	0,57	0,56 (0,13 - 2,51)	0,451
Sexo						
Femenino	11 (52,4)	10 (47,6)				
Masculino	3 (42,9)	4 (57,1)	0,38 (0,88)	0,19	1,47 (0,26 - 8,23)	0,663

Estado civil						
Sin pareja	6 (75)	2 (25)				
Con pareja	8 (40)	12 (60)	1,50 (0,94)	2,59	4,50 (0,72 - 28,15)	0,108
CLÍNICAS						
Tiempo evolución						
<5	7 (63,6)	4 (36,4)				
5-10	5 (38,5)	8 (61,5)	1,03 (0,85)	1,48	2,80 (0,53 - 14,74)	0,224
>10	2 (50)	2 (50)	0,56 (1,18)	0,23	1,75 (0,17 - 17,69)	0,635
EDSS						
0	4 (50)	4 (50)				
1-1,5	5 (50)	5 (50)				
2-3,5	5 (50)	5 (50)				
ESCALAS						
SDMT						
No mejora	8 (40)	12 (60)				
Mejora	6 (75)	2 (25)	-1,50 (0,94)	2,59	0,22 (0,04 - 1,39)	0,108

Abreviaturas: B: coeficiente regresión. ET: error típico. OR: odds ratio. IC: intervalo de confianza.

4.3.5. ESCALA SDMT

En la escala SMDT (Tabla 37) ninguna de las variables mostró un efecto estadísticamente significativo en la mejoría de los pacientes en la misma.

Tabla 37. Modelos de regresión logística para la mejoría en la escala SDMT.

	SDMT		Regresión logística univariante			
	No mejora	Mejora	B(ET)	Wald	OR (IC95%)	p-valor
SOCIODEMOGRÁFICAS						
Edad						
<40	8 (57,1)	6 (42,9)				
≥40	12 (80)	3 (20)	-1,10 (0,84)	1,70	0,33 (0,06 - 1,74)	0,192
Sexo						
Femenino	14 (63,6)	8 (36,4)				
Masculino	6 (85,7)	1 (14,3)	-1,23 (1,17)	1,11	0,29 (0,03 - 2,88)	0,291
Estudios						
Obligatorios	6 (85,7)	1 (14,3)				
Secundarios	5 (50)	5 (50)	1,79 (1,25)	2,05	6,00 (0,52 - 69,75)	0,152
Universitarios	9 (75)	3 (25)	0,69 (1,27)	0,30	2,00 (0,17 - 24,07)	0,585
Situación laboral - empleo						
No	8 (66,7)	4 (33,3)				
Sí	12 (70,6)	5 (29,4)	-0,18 (0,81)	0,05	0,83 (0,17 - 4,09)	0,822
Ingresos mensuales						
<1.500	8 (61,5)	5 (38,5)				
≥1.500	9 (75)	3 (25)	-0,63 (0,88)	0,51	0,53 (0,10 - 2,98)	0,474

CLÍNICAS						
Tiempo evolución						
<5	7 (63,6)	4 (36,4)				
5-10	11 (84,6)	2 (15,4)	-1,15 (0,99)	1,33	0,32 (0,05 - 2,22)	0,248
>10	2 (40)	3 (60)	0,97 (1,11)	0,76	2,63 (0,30 - 23,00)	0,383
EDSS						
0	7 (87,5)	1 (12,5)				
1-1,5	6 (54,5)	5 (45,5)	1,76 (1,23)	2,06	5,83 (0,53 - 64,82)	0,151
2-3,5	7 (70)	3 (30)	1,10 (1,27)	0,75	3,00 (0,25 - 36,33)	0,388

Abreviaturas: B: coeficiente regresión. ET: error típico. OR: odds ratio. IC: intervalo de confianza.

4.3.6. ESCALA DE AF

Los resultados de los modelos de regresión logística univariantes muestran que en ninguna de las dimensiones de la escala de AF ninguna de las escalas (MSQoL-54, BDI-II, M-FIS y SMDT) mostraron un efecto estadísticamente significativo en la mejoría de los pacientes en las distintas dimensiones. En las siguientes tablas (38 - 40) se muestran los resultados.

Tabla 38. Modelos de regresión logística para la mejoría en la dimensión Sit Reach.

	Sit Reach, n (%)		Regresión logística univariante			
	No mejora	Mejora	B(ET)	Wald	OR (IC95%)	P- valor
MSQoL-54 Componente físico						
No mejora	3 (30)	7 (70)				
Mejora	6 (31,6)	13 (68,4)	-0,07 (0,85)	0,01	0,93 (0,18 - 4,90)	0,93
MSQoL-54 Componente mental						
No mejora	1 (14,3)	6 (85,7)				
Mejora	8 (36,4)	14 (63,6)	-1,23 (1,17)	1,11	0,29 (0,03 - 2,88)	0,291
BDI-II global						
No mejora	5 (33,3)	10 (66,7)				
Mejora	4 (28,6)	10 (71,4)	0,22 (0,81)	0,08	1,25 (0,26 - 6,07)	0,782
M-FIS global						
No mejora	4 (33,3)	8 (66,7)				
Mejora	5 (29,4)	12 (70,6)	0,18 (0,81)	0,05	1,20 (0,25 - 5,89)	0,822
SDMT						
No mejora	6 (30)	14 (70)				
Mejora	3 (33,3)	6 (66,7)	-0,15 (0,86)	0,03	0,86 (0,16 - 4,62)	0,858

Abreviaturas: B: coeficiente regresión. ET: error típico. OR: odds ratio. IC: intervalo de confianza.

Tabla 39. Modelos de regresión logística para la mejoría en la dimensión Back Squat.

	Back Squat, <i>n</i> (%)	
	No mejora	Mejora
MSQoL-54 Componente físico		
No mejora	0 (0)	10 (100)
Mejora	1 (5,3)	18 (94,7)
MSQoL-54 Componente mental		
No mejora	0 (0)	7 (100)
Mejora	1 (4,5)	21 (95,5)
BDI-II global		
No mejora	1 (6,7)	14 (93,3)
Mejora	0 (0)	14 (100)
M-FIS global		
No mejora	1 (8,3)	11 (91,7)
Mejora	0 (0)	17 (100)
SDMT		
No mejora	0 (0)	20 (100)
Mejora	1 (11,1)	8 (88,9)

Tabla 40. Modelos de regresión logística para la mejoría en la dimensión Bench Press.

	Bench Press		Regresión logística univariante			
	No mejora	Mejora	B(ET)	Wald	OR (IC95%)	P-valor
MSQoL-54 Componente físico						
No mejora	4 (40)	6 (60)				
Mejora	6 (31,6)	13 (68,4)	0,37 (0,81)	0,21	1,44 (0,29 - 7,10)	0,651
MSQoL-54 Componente mental						
No mejora	4 (57,1)	3 (42,9)				
Mejora	6 (27,3)	16 (72,7)	1,27 (0,90)	1,98	3,56 (0,61 - 20,81)	0,159
BDI-II global						
No mejora	7 (46,7)	8 (53,3)				
Mejora	3 (21,4)	11 (78,6)	1,17 (0,83)	1,96	3,21 (0,63 - 16,38)	0,161
M-FIS global						
No mejora	5 (41,7)	7 (58,3)				
Mejora	5 (29,4)	12 (70,6)	0,54 (0,79)	0,46	1,71 (0,36 - 8,09)	0,496
SDMT						
No mejora	6 (30)	14 (70)				
Mejora	4 (44,4)	5 (55,6)	-0,62 (0,83)	0,57	0,54 (0,11 - 2,72)	0,452

Abreviaturas: B: coeficiente regresión. ET: error típico. OR: odds ratio. IC: intervalo de confianza.

V. DISCUSIÓN

Nuestros resultados mostraron que, tras la intervención de EF combinado (HIIT, fuerza, resistencia, propiocepción) y supervisado durante 12 semanas en un grupo de pacientes con EMRR, existe una mejoría significativa en la dimensión física de la escala MFIS, en las dimensiones de la escala MSQoL-54 calidad de vida en general, función cognitiva, dolor, cambios en la salud, en la subescala MSQoL mental y en los resultados de evaluación física de fuerza y flexibilidad.

5.1. EJERCICIO FÍSICO Y CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD.

Tras la intervención de EF, los pacientes aumentaron las puntuaciones medias en las diferentes subescalas del cuestionario MSQoL - 54 de CVRS (percepción de salud, energía/fatiga, dolor, función sexual, función social, problemas de salud, CV en general, bienestar emocional, limitaciones emocionales, función cognitiva, cambio en la salud, satisfacción sexual), excepto la subescala limitaciones de la función física, siendo esta mejoría estadísticamente significativa en las dimensiones función cognitiva, CV en general, dolor, cambios en la salud y la MSQoL mental.

Hoy en día, la CV y, en concreto, la CVRS se considera un factor importante para la investigación en EM. Entra dentro de los indicadores de impacto en la salud de estos pacientes porque permite valorar cómo repercute una intervención no farmacológica tipo EF en los aspectos físicos, mentales y sociales de la vida de los pacientes con EM(423).

Los resultados de nuestro estudio sugieren que una intervención de EF combinado y supervisado puede repercutir favorablemente en la CVRS de los pacientes con EM.

Existe una mejoría significativa en la subescala del dolor tras la intervención física. Esto podría deberse a que la realización de EF de forma regular puede ser una forma de tratamiento para el dolor crónico inespecífico, síntoma frecuente y de difícil control con tratamiento farmacológico, que repercute en el bienestar general y en el estado de ánimo. Un estudio descriptivo sobre la relación del dolor y la CVRS de estos pacientes, relaciona la presencia de dolor con ausencia de EF rutinario lo cual apoya los datos obtenidos en nuestro estudio(352).

Resultados parecidos a nuestro estudio aparecen en el ensayo clínico Sutherland et al., donde estudian el efecto de un programa de entrenamiento aeróbico en el agua durante 10 semanas en un grupo de pacientes con EM y EDSS < 5 (n=11), frente a un grupo control EM (n=11). Obtuvieron mejorías significativas en la escala que evaluaba el bienestar mental y en la mayoría de subescalas que componen el MSQoL54 (entre ellas el dolor, cambios en la salud, CV en general y MSQoL mental) excepto en las dimensiones: limitaciones de la función física y la función cognitiva. En el diseño metodológico del estudio no hacen referencia al subtipo clínico de los pacientes. Este dato junto con el hecho de que parte de los pacientes tienen discapacidad moderada, justificarían que las puntuaciones basales de los subapartados del MSQoL - 54 fueran inferiores en comparación con nuestros pacientes y tengan más margen de mejoría tras el EF.

En el caso del subapartado limitaciones de la función física, justifican su resultado no significativo con que existen limitaciones físicas secundarias a las manifestaciones clínicas de la enfermedad, que en algunos casos llevan años de evolución y que no cambian a pesar de que haya habido una mejoría en alguna función física(424).

Nuestros resultados también están en consonancia con los descritos en el estudio de Correale et al. donde implementa un entrenamiento basado en una combinación de ejercicios de fuerza y resistencia durante 12 semanas en un grupo de mujeres con EMRR y EDSS media de 2.25, con seguimiento postintervención y a las 12 semanas de finalizar, observando mejorías significativas en la CVRS medida con la escala MSQoL - 54 en las subescalas mental y también física, a diferencia del nuestro, donde no existe mejoría significativa de este último. Cabe destacar que la población del estudio de Correale eran solo mujeres, presentaban menores valores basales en ambas subescalas y existía también mejoría significativa en las escalas que evaluaban fatiga global (M - FIS) y los síntomas depresivos, siendo estos dos últimos los principales factores que influyen en la CVRS en EM(425).

A pesar de que existen estudios como el de Kargarfard et al.(426) donde, tras realizar EF acuático durante 8 semanas, existe una mejoría significativa en la escala M-FIS y en casi todos los dominios de la escala MSQoL-54 excepto salud mental y función sexual, la mayoría de estudios muestran mejorías significativas solo en 3-4 dominios del MSQoL54(386, 424, 425, 427-429).

A diferencia de estos estudios, el ensayo clínico llevado a cabo por Romberg et al. sobre 95 pacientes con EMRR basado en un entrenamiento progresivo de resistencia, obtuvo una tendencia a la mejoría en las diferentes subescalas del MSQoL - 54 tras la intervención, sin que ninguna de ellas llegara a ser significativa. Esto podría ser debido a que los pacientes que participaban en el GI, realizaron EF solos en domicilio durante 23 semanas, por lo que el aislamiento social sin el contacto con otros pacientes en sus mismas condiciones podría haber influido en los resultados(430).

Cabe destacar que, en el análisis univariante de nuestro estudio, existe una relación entre la fatiga y el dominio físico de la CVRS, ya que los pacientes que hicieron EF y mejoraron su puntuación en el M-FIS global tenían hasta 6 veces más probabilidad de obtener mejorías en la subescala física del MSQoL-54, no encontrando en la literatura científica estudios que evalúen esta asociación.

Los resultados de nuestro trabajo van a favor de la necesidad de implementar en estos pacientes con EM rutinas de AF para mejorar su CVRS. A pesar de que solo se haya realizado una evaluación postintervención al finalizar el entrenamiento, varios estudios(333, 425, 428), han demostrado que el beneficio en las diferentes subescalas de CVRS se mantiene en el tiempo de forma significativa (a los 6, 9 y 12 meses), independientemente de haber abandonado la AF regular que estaban realizando previamente.

Es importante tener en cuenta que la evaluación de la CVRS es una tarea compleja y subjetiva, valorada a través de cuestionarios autorrellenables cuyos resultados deben ser interpretados de forma adecuada, sabiendo que existen

múltiples factores individuales y del entorno que influyen en la gran variabilidad presente entre distintos estudios. A pesar de haber medido en nuestro estudio la CVRS en un momento puntual, lo recomendable es hacerlo a lo largo del tiempo, ya que los factores determinantes pueden variar.

5.2. EJERCICIO FÍSICO Y DEPRESIÓN.

Los participantes de nuestro estudio parten de puntuaciones basales bajas en el cuestionario BDI-II (58.6% ausencia de depresión, 13.8% depresión leve), que, tras la intervención de EF, no muestran cambios significativos.

La depresión constituye el principal problema psiquiátrico de los pacientes con EM, con una prevalencia estimada en torno al 25-50%, lo que supone un porcentaje entre 2 y 5 veces mayor que la población general(58). Constituye uno de los principales determinantes de CV de esta población y puede repercutir a nivel cognitivo, en la adherencia al tratamiento e incluso se asocia a mayor riesgo de suicidio, por lo que su detección y correcto manejo son fundamentales para el tratamiento adecuado de la enfermedad.

Existen pocos estudios en la literatura sobre el tratamiento farmacológico de la depresión en los pacientes con EM. En una revisión sistemática de la Cochrane en 2011, únicamente hacía alusión a dos estudios aleatorizados doble ciego sobre desipramina y paroxetina que mostraron un beneficio modesto sin alcanzar la significación estadística(249). Existen ensayos abiertos con duloxetina, fluoxetina, sertralina, imipramina que han mostrado eficacia sin superioridad de uno sobre otro. No obstante, debido a la escasez de resultados robustos y de

estudios comparativos, la academia americana de neurología no recomienda ningún tratamiento en concreto(431).

La TCC también ha demostrado utilidad en el tratamiento de los problemas del ánimo en esta población, pero sus limitaciones como la escasez de este tipo de servicios y la DC la hacen difícilmente accesible(251).

Cada vez existe más evidencia sobre el beneficio que el EF ejerce sobre los síntomas depresivos y el síndrome depresivo mayor en la población general(432) y, en particular, sobre los pacientes con depresión y EM.

Dalgas et al.(433) llevaron a cabo un metanálisis en 2014, basado en 12 ensayos clínicos con un total de 476 pacientes, sobre el beneficio del EF a nivel del ánimo en pacientes con EM. La mayoría de los estudios estaban basados en entrenamientos de fuerza, resistencia o combinados, y todos ellos supervisados, con un intervalo de duración entre 3 y 36 semanas. Del total, sólo un trabajo tenía entre sus objetivos principales la depresión y únicamente 4 ensayos clínicos mostraron leves mejorías en los niveles del ánimo que estaban en relación con el ejercicio, sin embargo, dos tercios del total de estudios no encontraron cambios(434-437).

Tras analizar todos los trabajos, encontraron que los niveles de depresión basales (los estudios que obtienen beneficio del EF tienen niveles de depresión basales por encima del punto de corte, pero ninguno evalúa pacientes que estén diagnosticados clínicamente de depresión), las escalas usadas (las escalas empleadas son poco sensibles a quejas somáticas) y el nivel de discapacidad basal (los estudios con pacientes con EDSS más altas fueron los que mostraron mejoría

tras el ejercicio) podrían influir en los resultados finales. Además, objetivan que no existe suficiente evidencia que demuestre que un tipo de entrenamiento (fuerza, resistencia, combinado, yoga, actividades acuáticas) o esquema de EF sea superior a otro en la modificación de los síntomas depresivos, aunque sí sugiere que la intensidad de los ejercicios puede ser un factor determinante, encontrando mejoras con ejercicios de mayor intensidad.

Otro metanálisis llevado a cabo por Herring et al. sobre un total de 664 pacientes con EM estudió el efecto que tiene el EF sobre la depresión en esta población y qué factores podrían influir en su mejoría. Entre los resultados encontraron una mejoría significativa de los síntomas depresivos con un moderado tamaño de efecto (d de Cohen = 0.55) tras la intervención con EF. Se objetivó también que la mejoría que inducía el ejercicio a nivel de la fatiga contribuía a mejorar también de forma significativa el efecto del ejercicio sobre la depresión, pudiendo entender que ambos síntomas actúan como una única entidad(438).

Al igual que ocurre en adultos con la enfermedad, los niños que tienen una EMEP tienen más probabilidades de padecer depresión que controles sanos. Un estudio longitudinal reciente de Stephens et al. sobre 48 niños diagnosticados de EMEP, observaron que los niños con EMEP que realizaban EF de moderada – alta intensidad tenían menos síntomas depresivos y menor fatiga en el tiempo(439).

Gascoyne et al. encuentran resultados similares en un trabajo realizado en Australia sobre una muestra de 1500 adultos con EM, donde investigan la relación entre factores de estilos de vida modificables con la depresión y ansiedad. Para ello, crean un baremo (SNAP) basado en la suma de varios factores: no fumar,

ingesta adecuada de fruta y verdura, no consumo excesivo de alcohol, peso saludable y realización de EF de moderada – alta intensidad. Hasta un 53% de esta población participaba en AF de forma adecuada, porcentaje superior a lo normal en pacientes con EM. Encontraron que aquellos pacientes con puntuaciones mayores en el baremo SNAP asociaban, de forma significativa, menores tasas de prevalencia y gravedad de depresión(440).

Ambos trabajos apoyan el efecto beneficioso que tiene la realización de EF de forma regular y/o a una determinada intensidad en pacientes con síntomas depresivos.

Se desconoce el mecanismo por el cual el ejercicio podría mejorar los síntomas depresivos. Se especula con que mejorías en el ánimo se asocian a mejorías en el estado físico. Otra posibilidad es que el EF mejore estos síntomas a través de cambios a nivel cognitivo, ya que realizar EF de forma regular se ha relacionado con neurogénesis, liberación de endorfinas y otros cambios que mejoran la memoria y la capacidad de aprendizaje(233, 441).

Aunque no era un objetivo principal de nuestro estudio, la intervención de EF no produjo mejoría significativa en los síntomas depresivos. No obstante, estos pacientes tenían puntuaciones basales bajas, por lo que no se ha podido comprobar si la intervención realizada es eficaz en sintomatología más grave, como apunta la literatura existente.

5.3. EJERCICIO FÍSICO Y FATIGA

La fatiga, definida como la falta subjetiva de energía física y/o mental y que interfiere en las actividades habituales, constituye uno de los síntomas más frecuentes e incapacitantes de la EM(194).

Está presente entre el 50 y 70% de las personas que padecen la enfermedad(56), siendo considerado el síntoma más limitante hasta en un 40% de los pacientes(192, 415), con un impacto significativo en su salud mental y general.

En nuestro estudio, a pesar de tratarse de pacientes con discapacidad leve (EDSS: 0-3.5), el porcentaje que experimentaba fatiga clínicamente significativa a través de la escala M-FIS global antes de la intervención fue de 37,9 % en el GI (41,3% en el dominio físico, 34.4% en el dominio cognitivo y 6.8% en el dominio psicosocial).

Los resultados de nuestro trabajo muestran una mejoría en los valores de la escala M-FIS y de sus distintas subescalas tras la intervención de EF, siendo esta mejoría estadísticamente significativa en la dimensión física del M-FIS, con una reducción media del impacto de la fatiga física de 4.1 puntos, lo que supone un cambio relevante a nivel clínico(442).

En los últimos años el interés por encontrar vías alternativas a las terapias farmacológicas para mejorar la fatiga ha ido aumentando, y eso se ha reflejado en un aumento en el número de publicaciones al respecto. El principal problema de estos estudios es su gran variabilidad metodológica (tipos de intervención, duración, intensidad, niveles basales de fatiga diferentes, tipos de escalas) que dificulta las comparaciones entre ellos. Es por esto que los tratamientos no

farmacológicos para la fatiga en estos pacientes han demostrado una eficacia de leve a moderada basada en niveles de evidencia bajos (213, 443).

De los tipos de EF más efectivos para tratar la fatiga en EM, los entrenamientos basados en equilibrio y el entrenamiento combinado (fuerza/resistencia) son los que obtienen mayores tamaños de efecto(444).

Los resultados obtenidos en nuestro estudio respecto a la mejoría en los niveles de fatiga física (M-FIS physical) tras una intervención de EF combinado están en consonancia con los mostrados en otros estudios basados en programas de entrenamiento físico o realización de EF regular aeróbico, de resistencia o combinado(425, 428, 445-447).

Sin embargo, a pesar de obtener pequeñas mejorías no significativas en los dominios cognitivo, psicosocial y global de la escala M-FIS tras este modelo de EF combinado, nuestra muestra presenta un bajo porcentaje de pacientes afectados de fatiga psicosocial basal en comparación con otros estudios publicados, y los valores medios de fatiga cognitiva basales del M-FIS no llegan al nivel de fatiga suficiente para ser limitante, lo que condiciona la posible mejoría en este dominio.

En el estudio de Langeskov - Christensen et al. sobre el efecto de un entrenamiento físico supervisado basado en ejercicios aeróbicos de alta intensidad en un grupo de 43 pacientes con EMRR y EDSS media de 2.8, demuestra una mejoría significativa y clínicamente relevante en los niveles de fatiga globales (M-FIS) y en las subescalas física y psicosocial, no en cambio en su dimensión cognitiva. Pese a las diferencias basales entre nuestro estudio y éste

(EDSS, tiempo duración, porcentaje de mujeres, subtipos EM, tamaño muestral, valores basales de la escala MFIS, duración de la intervención), es interesante ver cómo en ambos estudios se observa una disminución relevante de los niveles de fatiga física tras una intervención de EF basada en intervalos de alta intensidad(445). Sin embargo, no encuentran cambios significativos en las escalas de CVRS ni en el ánimo.

Johansson et al.(219) investigaron la asociación entre distintos factores modificables de estilos de vida y la fatiga en pacientes con EM. Entre sus resultados, obtuvieron que los valores más altos de M-FIS global y M-FIS física se asociaban de forma significativa a no realizar EF de forma regular ($p = 0.000$). A pesar de que se trata de un estudio transversal cuya muestra difiere en cuanto a tamaño y características sociodemográficas y clínicas de la nuestra (EDSS media 4.5, edad media 51, incluye pacientes con EMRR, EMSP, EMPP y mayores valores en la escala global y subescalas M-FIS), el haber encontrado que mayores niveles de sedentarismo en pacientes con EM influyen de forma negativa en los valores de fatiga global y física apoya el resultado de nuestro estudio, cuyos participantes parten de la condición indispensable de no cumplir con las recomendaciones de la OMS(410) sobre la realización de AF, es decir, no realizar AF regular.

Al igual que Johansson, Mayo et al. y Rzepka et al. también describen una relación significativa entre realizar EF con mayor intensidad o con más frecuencia y menores niveles de fatiga física en un grupo de pacientes con EM y predominio del subtipo recurrente remitente(446, 448).

El EF mejora los niveles de fatiga asociada a la EM a través de diferentes mecanismos que producen cambios a nivel de la plasticidad neuronal, cardiovascular, inmunológico y neuroendocrino. Además, mejora los problemas del sueño, la depresión y la inactividad física(445).

Existe suficiente evidencia científica que corrobora que los pacientes con EM son menos activos físicamente que la población general asociando niveles mayores de desacondicionamiento físico(215, 392). Como consecuencia, esta población presenta una menor resistencia cardiovascular, una reducción relativa de la fuerza muscular y cambios a nivel periférico como la atrofia de las fibras musculares. Además, esta pérdida de fuerza y atrofia muscular puede ser mezcla de la propia enfermedad junto con el desuso.

El EF supone una mejoría en la capacidad aeróbica y en la fuerza muscular, lo que conlleva un menor consumo de energía para la realización de actividades cotidianas y, por tanto, menor sensación de fatiga física(449).

La fatiga asociada a la EM constituye uno de los síntomas más complejos de la enfermedad. Aunque su patogenia no está del todo esclarecida, parece obedecer a un origen multifactorial donde participa tanto la etiología inflamatoria y degenerativa de la propia enfermedad como factores psicológicos, síntomas de la EM (problemas de sueño, grado de discapacidad, dolor), efectos colaterales de medicamentos o el grado de desarrollo muscular, entre otros(194, 203, 209).

Es probable que la patogenia multifactorial de la fatiga asociada a EM sea, en gran parte, responsable de la variabilidad de los resultados obtenidos en los distintos estudios publicados sobre la respuesta de la fatiga a una intervención de EF(203,

212, 450). Los resultados inconclusos encontrados en algunos estudios al respecto suelen corresponder a intervenciones breves de menos de un mes de duración o que la fatiga constituya un objetivo secundario en el estudio(451, 452).

5.4. EJERCICIO FÍSICO Y SEXUALIDAD.

Tras la realización de la intervención física, se objetivó una reducción en el porcentaje de pacientes que presentaban DS global y en las diferentes subescalas (1º, 2º y 3º) sin que estos resultados llegaran a ser significativos.

Existen escasos trabajos tanto en la población general como en pacientes con EM que muestren el beneficio que produce el EF como tratamiento de la DS(453).

Maseroli et al. investigaron la posible relación entre la realización de EF y la DS en un grupo de mujeres postmenopáusicas a través de un estudio retrospectivo, encontrando que la realización de EF se asociaba de forma significativa a una mayor satisfacción sexual, una mejor vascularización del clítoris y menos dispareunia(454).

De los dos estudios publicados sobre EF y DS en pacientes con EM, destaca un trabajo llevado a cabo por Bahamani et al. sobre una muestra de 60 mujeres con EMRR y EDSS media 1.75, aleatorizadas a 2 grupos según si fueran a realizar EF acuático 2 o 3 veces en semana, y a un grupo control. La intervención duró 8 semanas y, tras esto, se revaluaron los pacientes con la escala “Female Sexual Function Index”, obteniendo mejorías significativas respecto a la valoración preintervención en esta escala, lo que supondría que este tipo de EF podría ser beneficioso para las mujeres con EM que presenten DS(455).

Los mecanismos fisiopatológicos propuestos por estos autores para explicar esta mejoría se basan en el hecho de que realizar AF de forma regular reduce los niveles de fatiga y los síntomas depresivos, mejora la autoestima, el sueño y aumenta el umbral del dolor, lo cual puede influir positivamente en la actividad sexual de estos pacientes(456).

Además, la mejoría del ánimo que asocia el EF regular conlleva un aumento de neurotransmisores como la serotonina o la dopamina, baja los niveles de cortisol plasmático y ejerce un impacto positivo en aquellas regiones cerebrales implicadas en el placer y la recompensa, optimiza la salud cardiovascular con un aumento del flujo cerebral y una mejoría del sistema nervioso autónomo. Todos estos cambios contribuyen a una mejora en la función sexual(456).

En nuestro estudio existen una serie de factores limitantes como la naturaleza del estudio clínico (cuasi experimental), el diagnóstico de DS a través de cuestionarios autorrellenables en vez de una entrevista clínica reglada y el pequeño tamaño muestral, que podrían justificar la falta de significación estadística de los resultados obtenidos en el subapartado de DS.

5.5. EJERCICIO FÍSICO Y COGNICIÓN.

Contrario a nuestra hipótesis, no se observan mejorías significativas en la VPI tras la realización de la intervención de EF combinado. A pesar de que existe una mejoría media de 2.41 puntos en el test SDMT tras realizar el EF, este incremento no alcanza los 4 puntos que suponen un cambio clínicamente significativo en cuanto a su importancia en la vida diaria(313).

Cabe destacar que únicamente el 17.2% de los pacientes del GI cumplían criterios de disfunción para el SDMT (-1.5 DE) frente al 82.8% que no. Revisando los resultados de los pacientes que tenían afectado este test y comparando con sus resultados tras el EF, todos mostraron incrementos mayores de 4 puntos en el número de aciertos, con una media de 8.2 aciertos. El 100% de estos pacientes que previamente presentaba cifras inferiores a los valores normalizados para esta población, pasó a no cumplir criterios de disfunción en la VPI tras el EF.

Es importante tener en cuenta que el porcentaje de pacientes en nuestra muestra afectados por disfunción en el dominio de la VPI era muy reducido ($n = 5$), y los resultados mostrados de este grupo no son representativos de la muestra total, ni tampoco entraban en los objetivos iniciales del estudio. Únicamente permiten destacar la necesidad de incluir en estudios futuros a pacientes que tengan DC para valorar mejor los efectos que tiene el EF en las funciones cognitivas.

Por las características de nuestro estudio, existen algunos estudios basados en ejercicios aeróbicos, de resistencia o combinación de ambos con los que comparar los resultados.

Feys et al. realizan un trabajo sobre el efecto de un programa de EF orientado para un evento deportivo durante 12 semanas, en un total de 35 personas distribuidas entre GI y GNI con una edad media entre 35 y 40 años, y EDSS < 4. Se obtuvo una mejoría significativa en la capacidad aeróbica media (VO_{2max}) de los pacientes que realizaron la preparación física, sin encontrar mejorías significativas en los diferentes dominios cognitivos. Se trataba de una muestra con escasos pacientes con DC basal, ya que no fue un objetivo primario(333).

Otro estudio piloto sobre 10 mujeres con EMRR estudia los efectos de correr en cinta frente a no realizar deporte tras 12 semanas de entrenamiento reglado, no obteniendo mejorías significativas a nivel cognitivo tras el ejercicio (SDMT), ni tampoco cambios significativos en la capacidad aeróbica, en cambio, sí que existe una fuerte correlación significativa entre ambas variables, lo que sugiere la posibilidad de que mejorías a nivel de la capacidad cardiorrespiratoria, mejorarían el flujo sanguíneo cerebrovascular y, por tanto, aumentaría la oxigenación y nutrición cerebral, con los beneficios cognitivos a diferentes niveles que ello supondría(341).

Un estudio reciente de Langeskov-Christensen et al. (n= 86 EMRR) donde estudiaban los posibles efectos cognitivos que pudiera tener la realización de un programa de HIIT supervisado durante 24 semanas, objetivaron que no existe mejoría significativa a nivel de ninguno de los dominios cognitivos evaluados de la escala BRB-N en el total del GI ni en la parte de pacientes del GI que presentan DC, en comparación con el grupo control. Sin embargo, sí que se observaba una mejoría significativa en la capacidad aeróbica tanto en el total de la muestra del GI como del subgrupo con DC. Se trata de un trabajo interesante ya que incluye un tamaño muestral grande, un largo periodo de entrenamiento con un tipo de EF (HIIT) y, aunque en sus resultados los pacientes no mejoren significativamente en los distintos test cognitivos, sí que existe una mejoría potencialmente significativa en el subgrupo de DC dentro del GI y hay una mejoría significativa en la capacidad aeróbica ($V_{max} O_2/min/Kg$), considerada predictora de salud(445).

Por lo contrario, varios estudios han mostrado que algunas funciones cognitivas como la fluencia verbal, la atención, la VPI, el aprendizaje y la memoria pueden mejorar a través de diferentes programas de entrenamiento: EF aeróbico, Pilates o EF tipo HIIT(342, 405, 457).

Kierkegaard et al. evaluaron en su trabajo el efecto de un entrenamiento de 12 semanas basado en EF tipo HIIT en pacientes con EMRR a distintos niveles, entre los que estaba la función cognitiva. Obtuvieron mejorías significativas en la fatiga, CV, fuerza, ánimo y a nivel cognitivo (SDMT). Este estudio presenta bastantes semejanzas con el nuestro al tratarse de un estudio cuasi experimental, con características sociodemográficas basales parecidas y esquema de EF semejante de intensidad y duración. Este grupo emplea el mismo test para evaluación del dominio cognitivo VPI (SDMT), con la diferencia de que sus puntuaciones basales son más elevadas que las de nuestra muestra (62 vs 47.41), sin embargo, a pesar de ello, encontraron una mejoría significativa tras el EF al contrario que nosotros. Como ocurre con nuestro trabajo, entre sus limitaciones está la ausencia de grupo control, la falta de medición de la VO_2 -max y el empleo de un único test cognitivo en vez de batería neuropsicológica(405).

A diferencia de la mayoría de los estudios, en el trabajo de Ozkul et al. participaron pacientes con EMRR leve y DC objetivada a través de la batería neuropsicológica BRB-N (resultados por debajo de 1 DE en 2 o más test BRN- N). Tras realizar EF combinado (aeróbico + pilates) durante 8 semanas, estos pacientes tuvieron mejoría significativa en los dominios cognitivos, en la capacidad de caminar, la fatiga y la CV. También demostraron que, tras realizar el

entrenamiento físico, existía una asociación positiva entre cambios en la memoria visuoespacial y cambios en MSQoL- 54 mental y una asociación negativa entre los cambios en VPI y fluencia verbal con la depresión, sin encontrar relación entre fatiga y funciones cognitivas. Se trata del primer estudio en investigar las posibles relaciones entre cambios en función cognitiva, ánimo y CV tras un entrenamiento en pacientes con EM(342).

En nuestro estudio, ninguno de los otros cuestionarios empleados mostró relación alguna con la mejoría de la puntuación media del SDMT.

5.6. EJERCICIO FÍSICO, FUERZA Y FLEXIBILIDAD

Tras la realización de la intervención de EF combinado y controlado, se observaron mejorías significativas en los test que medían fuerza y flexibilidad, lo que sugiere que la realización de un protocolo de EF adaptado y estructurado puede producir mejoras significativas en el rendimiento y la forma física general de estos pacientes, sin asociar complicaciones.

Es frecuente que los pacientes con EM disminuyan la práctica de AF de forma regular por el miedo a que sus síntomas puedan exacerbarse. Sin embargo, esta actitud sedentaria lejos de favorecer supone un mayor riesgo de desarrollo de discapacidad secundaria a pérdida de fuerza, de estabilidad y atrofia muscular por desuso, además de mayor riesgo de aparición de comorbilidades como hipercolesterolemia, obesidad, hipertensión, diabetes mellitus tipo 2 y enfermedades cardiovasculares, entre otras, que conllevan una mayor mortalidad(393, 458).

Esta reducción en la AF con frecuencia se relaciona con una reducción en el tiempo de ocio y de las relaciones sociales, imprescindibles para mantener un bienestar psicológico(458).

Desde el punto de vista fisiológico, las características cardiovasculares y musculares presentes en estos pacientes que los diferencia de la población general, y cuya prevalencia aumenta con el grado de discapacidad son(459, 460):

- Disminución en la capacidad aeróbica (consumo máximo de oxígeno [VO_{2max}]).
- Disminución de la fuerza muscular, de predominio en extremidades inferiores(425).
- Disminución de la velocidad máxima al caminar.

Es frecuente encontrar en personas con la enfermedad una reducción de la flexibilidad, principalmente en aquellas con espasticidad.

La realización de EF de forma regular reporta múltiples beneficios tanto a individuos sanos como con EM. Una revisión sistemática de la base de datos Cochrane sobre el efecto de la AF como tratamiento rehabilitador en pacientes con EM (EDSS < 7), basado en 9 ensayos clínicos aleatorizados concluye que existe una fuerte evidencia sobre el efecto beneficioso que reporta el ejercicio a nivel de la fuerza muscular, capacidad aeróbica y movilidad(388, 458).

Los tipos principales de EF usados en los ensayos clínicos sobre estos pacientes son ejercicios basados en fuerza, resistencia y combinación de ambos.

Latimer – Cheung et al. publicaron en 2013 una revisión sistemática(402) sobre los efectos del entrenamiento físico a diferentes niveles, entre ellos se

encontraban la capacidad cardiovascular y la fuerza muscular. De los 54 estudios incluidos, solo 20 incluían como resultado final la fuerza muscular. De ellos, 12 tenían una intervención física basada en ejercicios de fuerza y 8 combinaban varias actividades tipo ejercicios de fuerza, resistencia, entrenamiento aeróbico y ejercicios acuáticos. Un total de 13 estudios mostraban que, tras una intervención basada en entrenamiento físico con ejercicios de intensidad moderada, se producía una mejoría significativa de los niveles de fuerza.

Entre los trabajos que apoyaban dicho resultado, se encuentran 5 ensayos clínicos basados en ejercicios de resistencia con nivel de evidencia 1 y un ensayo clínico basado en EF combinado con nivel de evidencia 1.

De los primeros estudios sobre los efectos de EF a nivel de la CV, capacidad cardiovascular y la fuerza de pacientes con EM, con nivel de evidencia 1 destaca el ensayo clínico realizado por Petajan et al.(452) en 1996 sobre una muestra total de 46 pacientes con EM (EDSS media 3.8), que tras una intervención de EF (15 semanas) supervisado basada en ejercicios combinados de bicicleta y elíptica para el entrenamiento del tren superior y piernas, con una intensidad moderada (60% Vo₂ max), muestran mejorías estadísticamente significativas en los parámetros de fuerza en extremidades superiores e inferiores y capacidad aeróbica (Vo₂ max). A diferencia de nuestro estudio, este trabajo tiene un mayor tamaño muestral, pacientes con mayor discapacidad y entre sus resultados principales incluyen la capacidad aeróbica, parámetro relacionado con la capacidad cardiovascular y cuya mejoría se asocia con una disminución del riesgo cardiovascular. A pesar de que la medición de la fuerza es diferente, nuestros resultados coinciden con los

suyos en cuanto a la mejoría significativa de los parámetros de fuerza en miembros superiores e inferiores.

De los trabajos basados en ejercicios de fuerza en pacientes con EM y nivel de evidencia 1, se encuentra el realizado por Dalgas et al.(461) sobre un total de 38 pacientes (EDSS media 3.8) divididos en GI y GNI. Durante 12 semanas, el GI realizó ejercicios de fuerza a nivel de MMII basados en repeticiones que aumentaban progresivamente en intensidad y número. Los resultados mostraron una mejoría estadísticamente significativa a nivel de la fuerza muscular y de la capacidad vital de los pacientes del GI, que se mantuvieron a las 12 semanas tras la finalización de la intervención física.

Recientemente, un ensayo clínico publicado por Correale et al.(425) sobre el efecto de una intervención de EF combinado (fuerza y resistencia) en un grupo de 27 mujeres con la enfermedad (EDSS = 2.25) (GI = 14, GNI = 13) durante 12 semanas, mostró cambios significativos en los valores de fuerza a nivel de MMSS y MMII que se mantuvieron 12 semanas después del cese de la actividad. A su vez, también obtuvieron mejorías significativas en las medidas de fatiga, depresión y CV.

Estos estudios apoyan los resultados obtenidos en nuestro trabajo y sugieren que la realización de EF de forma regular podría prevenir, como mínimo, del deterioro muscular relacionado con la enfermedad, y mejorar la CV vida de las personas con EM(425).

5.7. LIMITACIONES, FORTALEZAS Y RECOMENDACIONES PARA FUTUROS ESTUDIOS

La principal limitación de este trabajo fue que el estudio inicialmente se diseñó como un ensayo clínico aleatorizado abierto con un GI y un GNI. Como consecuencia del elevado número de bajas en el GNI, el estudio tuvo que ser transformado a un cuasi experimental sin grupo control en un segundo tiempo, por lo que los resultados obtenidos deben ser interpretados con precaución.

El alto porcentaje de pérdidas del GNI podría haberse reducido de haber mantenido un apoyo vía telefónica con estos pacientes durante el periodo de estudio, animándolos a mantener su AF basal o haberles intentado ofrecer una intervención de EF similar tras finalizar el estudio(428).

La falta de seguimiento posterior de los pacientes participantes impide poder sacar conclusiones a largo plazo. Además, como ocurre en otros trabajos, un control evolutivo postintervención permitiría observar cómo las mejoras obtenidas se mantienen o no en el tiempo.

El pequeño tamaño muestral ha podido condicionar los resultados observados. Lamentablemente, la falta de financiación para poder ofrecer la AF a un mayor número de pacientes ha sido un factor limitante. Este ha sido el motivo por el que no se han podido medir los test de fuerza y flexibilidad en el grupo control ya que se hicieron durante el estudio basal en el GI en el centro de entrenamiento.

Nuestro estudio incluyó únicamente pacientes con EMRR con un grado leve de discapacidad física (EDSS < 3,5), por lo que desconocemos los efectos que esta intervención de EF podría tener en pacientes con mayor discapacidad física.

No se ha medido la capacidad aeróbica (VO_2 max) por falta de medios. Sería recomendable su medición en futuros trabajos ya que se trata de un fuerte predictor de salud.

La falta de administración de una batería neuropsicológica completa impide valorar si existe DC en otros dominios cognitivos diferentes a la VPI que con frecuencia también están alterados en estos pacientes, como la memoria verbal - visoespacial y la atención sostenida. Por su alta sensibilidad y especificidad y por tratarse de un test breve, sería recomendable para futuros estudios usar la batería BICAMS para realizar una valoración cognitiva(31).

A pesar de que existan pacientes con EM que estén interesados en hacer EF, con frecuencia es difícil encontrar centros deportivos con programas de ejercicios con horarios flexibles, adaptados a las limitaciones funcionales secundarias a la enfermedad y dirigidos por personal especializado que no excedan de unos costes. El programa de EF llevado a cabo en este estudio fue factible y rentable, e involucró a personas con EM obteniendo resultados de salud importantes. Además, el esquema de EF empleado (combinación de ejercicios de fuerza, resistencia aeróbicos de alta intensidad, coordinación y flexibilidad), permitió que pudiera ser reproducido de forma autónoma por los pacientes y, a su vez, que fuera seguro de realizar.

La organización de los pacientes en pequeños grupos que realizaban el EF juntos permitió aumentar el contacto social durante el tiempo que duró la intervención de EF. El apoyo social, al igual que el ejercicio, supone una influencia positiva a nivel psicológico, y podría haber ayudado, junto con el hecho de que hubiese una

supervisión continua por parte de un entrenador, a mantener la motivación y la adherencia tan alta al programa de EF(452, 462).

VI. CONCLUSIONES

6.1. CONCLUSIONES ESPECÍFICAS

- i. Tras 12 semanas de un programa de ejercicio físico combinado, los pacientes con EMRR que participaron en el estudio, presentaron una mejoría estadísticamente significativa en las dimensiones *calidad de vida en general, función cognitiva, dolor, cambios en la salud* y en la subescala *MSQoL mental* del cuestionario de calidad de vida MSQoL-54.
- ii. Tras 12 semanas de un programa de ejercicio físico combinado, los pacientes con EMRR que participaron en el estudio, presentaron una mejoría estadísticamente significativa en la dimensión física de la fatiga medida a través de la escala M- FIS.
- iii. Los pacientes con EMRR que tras realizar el programa de ejercicio físico tienen una mejoría en la escala M-FIS global, presentan hasta seis veces más probabilidad de obtener mejorías en la subescala física del MSQoL-54.
- iv. Tras 12 semanas de un programa de ejercicio físico combinado, los pacientes con EMRR que participaron en el estudio, presentaron una mejoría estadísticamente significativa en los resultados de los test de evaluación física de fuerza y flexibilidad.
- v. No se obtuvieron mejorías significativas tras el programa de ejercicio físico en las dimensiones de sexualidad, función cognitiva y depresión.

6.2. CONCLUSIÓN GENERAL

Los resultados de nuestro estudio sugieren que este protocolo de ejercicio físico combinado mejora la CVRS, los niveles de fatiga física, y los niveles de fuerza y flexibilidad de los pacientes con EMRR con leve – moderada discapacidad (EDSS o – 3.5). Estos hallazgos podrían conllevar importantes cambios en la atención integral de estos pacientes, promoviendo la realización de ejercicio físico combinado de forma regular como medida no farmacológica segura capaz de prevenir la pérdida de fuerza y atrofia muscular por desuso asociada a la enfermedad y el empeoramiento de los niveles de fatiga y de la CVRS.

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. Ramagopalan SV, Dobson R, Meier UC, Giovannoni G. Multiple sclerosis: risk factors, prodromes, and potential causal pathways. *Lancet Neurol.* 2010;9(7):727-39.
2. Guillamó E, Cobo-Calvo Á, Oviedo GR, Travier N, Álamo J, Niño-Mendez OA, et al. Feasibility and Effects of Structured Physical Exercise Interventions in Adults with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Pilot Study. *J Sports Sci Med.* 2018;17(3):426-36.
3. Browne P, Chandraratna D, Angood C, Tremlett H, Baker C, Taylor BV, et al. Atlas of Multiple Sclerosis 2013: A growing global problem with widespread inequity. *Neurology.* 2014;83(11):1022-4.
4. Walton C, King R, Rechtman L, Kaye W, Leray E, Marrie RA, et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England).* 2020;26(14):1816-21.
5. Perez-Carmona N, Fernandez-Jover E, Sempere AP. [Epidemiology of multiple sclerosis in Spain]. *Revista de neurologia.* 2019;69(1):32-8.
6. Kingwell E, Marriott JJ, Jetté N, Pringsheim T, Makhani N, Morrow SA, et al. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Europe: a systematic review. *BMC neurology.* 2013;13:128.
7. Carreon-Guarnizo E, Andreu-Reinon E, Cerdan-Sanchez M, Carrasco-Torres R, Hernandez-Clares R, Prieto-Valiente L, et al. [Prevalence of multiple sclerosis in the Region of Murcia]. *Revista de neurologia.* 2016;62(9):396-402.
8. Candelieri-Merlicco A, Valero-Delgado F, Martínez-Vidal S, Lastres-Arias MeC, Aparicio-Castro E, Toledo-Romero F, et al. Prevalence of multiple sclerosis in Health District III, Murcia, Spain. *Multiple sclerosis and related disorders.* 2016;9:31-5.
9. Gourraud PA, Harbo HF, Hauser SL, Baranzini SE. The genetics of multiple sclerosis: an up-to-date review. *Immunol Rev.* 2012;248(1):87-103.
10. Nourbakhsh B, Mowry EM. Multiple Sclerosis Risk Factors and Pathogenesis. *Continuum (Minneap Minn).* 2019;25(3):596-610.
11. Hawkes CH. Smoking is a risk factor for multiple sclerosis: a metanalysis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England).* 2007;13(5):610-5.

12. Hedström AK, Bäärnhielm M, Olsson T, Alfredsson L. Tobacco smoking, but not Swedish snuff use, increases the risk of multiple sclerosis. *Neurology*. 2009;73(9):696-701.
13. Hedström AK, Alfredsson L, Lundkvist Ryner M, Fogdell-Hahn A, Hillert J, Olsson T. Smokers run increased risk of developing anti-natalizumab antibodies. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2014;20(8):1081-5.
14. Hedström AK, Ryner M, Fink K, Fogdell-Hahn A, Alfredsson L, Olsson T, et al. Smoking and risk of treatment-induced neutralizing antibodies to interferon β -1a. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2014;20(4):445-50.
15. Hedström AK, Sundqvist E, Bäärnhielm M, Nordin N, Hillert J, Kockum I, et al. Smoking and two human leukocyte antigen genes interact to increase the risk for multiple sclerosis. *Brain*. 2011;134(Pt 3):653-64.
16. Hedstrom AK, Hossjer O, Katsoulis M, Kockum I, Olsson T, Alfredsson L. Organic solvents and MS susceptibility: Interaction with MS risk HLA genes. *Neurology*. 2018;91(5):e455-e62.
17. Belbasis L, Bellou V, Evangelou E, Ioannidis JP, Tzoulaki I. Environmental risk factors and multiple sclerosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet Neurol*. 2015;14(3):263-73.
18. Handel AE, Williamson AJ, Disanto G, Handunnetthi L, Giovannoni G, Ramagopalan SV. An updated meta-analysis of risk of multiple sclerosis following infectious mononucleosis. *PloS one*. 2010;5(9).
19. Waubant E, Lucas R, Mowry E, Graves J, Olsson T, Alfredsson L, et al. Environmental and genetic risk factors for MS: an integrated review. *Ann Clin Transl Neurol*. 2019;6(9):1905-22.
20. Bäärnhielm M, Hedström AK, Kockum I, Sundqvist E, Gustafsson SA, Hillert J, et al. Sunlight is associated with decreased multiple sclerosis risk: no interaction with human leukocyte antigen-DRB1*15. *European journal of neurology*. 2012;19(7):955-62.
21. Olsson T, Barcellos LF, Alfredsson L. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2017;13(1):25-36.

22. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA*. 2006;296(23):2832-8.
23. Bäärnhielm M, Olsson T, Alfredsson L. Fatty fish intake is associated with decreased occurrence of multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2014;20(6):726-32.
24. Jagannath VA, Filippini G, Di Pietrantonj C, Asokan GV, Robak EW, Whamond L, et al. Vitamin D for the management of multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;9:CD008422.
25. Munger KL, Chitnis T, Ascherio A. Body size and risk of MS in two cohorts of US women. *Neurology*. 2009;73(19):1543-50.
26. Munger KL, Bentzen J, Laursen B, Stenager E, Koch-Henriksen N, Sørensen TI, et al. Childhood body mass index and multiple sclerosis risk: a long-term cohort study. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2013;19(10):1323-9.
27. Hedström AK, Lima Bomfim I, Hillert J, Olsson T, Alfredsson L. Obesity interacts with infectious mononucleosis in risk of multiple sclerosis. *European journal of neurology*. 2015;22(3):578-e38.
28. Tettey P, Simpson S, Taylor B, Ponsonby AL, Lucas RM, Dwyer T, et al. An adverse lipid profile and increased levels of adiposity significantly predict clinical course after a first demyelinating event. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2017;88(5):395-401.
29. Berer K, Mues M, Koutrolos M, Rasbi ZA, Boziki M, Johner C, et al. Commensal microbiota and myelin autoantigen cooperate to trigger autoimmune demyelination. *Nature*. 2011;479(7374):538-41.
30. Adamczyk-Sowa M, Medrek A, Madej P, Michlicka W, Dobrakowski P. Does the Gut Microbiota Influence Immunity and Inflammation in Multiple Sclerosis Pathophysiology? *J Immunol Res*. 2017;2017:7904821.
31. Chen J, Chia N, Kalari KR, Yao JZ, Novotna M, Paz Soldan MM, et al. Multiple sclerosis patients have a distinct gut microbiota compared to healthy controls. *Sci Rep*. 2016;6:28484.

32. Popescu BF, Lucchinetti CF. Pathology of demyelinating diseases. *Annu Rev Pathol.* 2012;7:185-217.
33. Frischer JM, Weigand SD, Guo Y, Kale N, Parisi JE, Pirko I, et al. Clinical and pathological insights into the dynamic nature of the white matter multiple sclerosis plaque. *Ann Neurol.* 2015;78(5):710-21.
34. Barkhof F, Bruck W, De Groot CJ, Bergers E, Hulshof S, Geurts J, et al. Remyelinated lesions in multiple sclerosis: magnetic resonance image appearance. *Arch Neurol.* 2003;60(8):1073-81.
35. Popescu BF, Lucchinetti CF. Meningeal and cortical grey matter pathology in multiple sclerosis. *BMC neurology.* 2012;12:11.
36. Lucchinetti C, Brück W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, Lassmann H. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol.* 2000;47(6):707-17.
37. Keegan M, König F, McClelland R, Brück W, Morales Y, Bitsch A, et al. Relation between humoral pathological changes in multiple sclerosis and response to therapeutic plasma exchange. *Lancet.* 2005;366(9485):579-82.
38. Frischer JM, Bramow S, Dal-Bianco A, Lucchinetti CF, Rauschka H, Schmidbauer M, et al. The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains. *Brain.* 2009;132(Pt 5):1175-89.
39. Kutzelnigg A, Lucchinetti CF, Stadelmann C, Brück W, Rauschka H, Bergmann M, et al. Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis. *Brain.* 2005;128(Pt 11):2705-12.
40. Peterson JW, Trapp BD. Neuropathobiology of multiple sclerosis. *Neurol Clin.* 2005;23(1):107-29, vi-vii.
41. Cross AH, Piccio L. Immunopathogenesis of Multiple Sclerosis. In: Samkoff L M, Goodman AD, editors. *Multiple Sclerosis and CNS Inflammatory Disorders.* 1st ed. UK: Wiley Blackwell; 2014.

42. Dendrou CA, Fugger L, Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol.* 2015;15(9):545-58.
43. Lazibat I, Rubinic Majdak M, Zupanic S. Multiple Sclerosis: New Aspects of Immunopathogenesis. *Acta Clin Croat.* 2018;57(2):352-61.
44. Nylander A, Hafler DA. Multiple sclerosis. *J Clin Invest.* 2012;122(4):1180-8.
45. Kozovska ME, Hong J, Zang YC, Li S, Rivera VM, Killian JM, et al. Interferon beta induces T-helper 2 immune deviation in MS. *Neurology.* 1999;53(8):1692-7.
46. Miller A, Shapiro S, Gershtein R, Kinarty A, Rawashdeh H, Honigman S, et al. Treatment of multiple sclerosis with copolymer-1 (Copaxone): implicating mechanisms of Th1 to Th2/Th3 immune-deviation. *J Neuroimmunol.* 1998;92(1-2):113-21.
47. Barr TA, Shen P, Brown S, Lampropoulou V, Roch T, Lawrie S, et al. B cell depletion therapy ameliorates autoimmune disease through ablation of IL-6-producing B cells. *J Exp Med.* 2012;209(5):1001-10.
48. Howell OW, Reeves CA, Nicholas R, Carassiti D, Radotra B, Gentleman SM, et al. Meningeal inflammation is widespread and linked to cortical pathology in multiple sclerosis. *Brain.* 2011;134(Pt 9):2755-71.
49. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sorensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology.* 2014;83(3):278-86.
50. Kantarci OH. Phases and Phenotypes of Multiple Sclerosis. *Continuum (Minneapolis, Minn).* 2019;25(3):636-54.
51. Novotna M, Paz Soldan MM, Abou Zeid N, Kale N, Tutuncu M, Crusan DJ, et al. Poor early relapse recovery affects onset of progressive disease course in multiple sclerosis. *Neurology.* 2015;85(8):722-9.
52. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology.* 1996;46(4):907-11.

-
53. Scalfari A, Neuhaus A, Degenhardt A, Rice GP, Muraro PA, Daumer M, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 10: relapses and long-term disability. *Brain*. 2010;133(Pt 7):1914-29.
54. SCHUMACHER GA, BEEBE G, KIBLER RF, KURLAND LT, KURTZKE JF, MCDOWELL F, et al. PROBLEMS OF EXPERIMENTAL TRIALS OF THERAPY IN MULTIPLE SCLEROSIS: REPORT BY THE PANEL ON THE EVALUATION OF EXPERIMENTAL TRIALS OF THERAPY IN MULTIPLE SCLEROSIS. *Ann N Y Acad Sci*. 1965;122:552-68.
55. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol*. 1983;13(3):227-31.
56. Stuke K, Flachenecker P, Zettl UK, Elias WG, Freidel M, Haas J, et al. Symptomatology of MS: results from the German MS Registry. *Journal of neurology*. 2009;256(11):1932-5.
57. Boyero S, Mendibe M, Rodrigo RM, Zarranz JJ. Enfermedades desmielinizantes de base inmunitaria, metabólicas adquiridas y de base genética. In: Zarranz JJ, editor. *Neurología*. 6th ed. Barcelona, España: Elsevier; 2018.
58. Feinstein A, Magalhaes S, Richard JF, Audet B, Moore C. The link between multiple sclerosis and depression. *Nat Rev Neurol*. 2014;10(9):507-17.
59. Frohman EM, Racke MK, Raine CS. Multiple sclerosis--the plaque and its pathogenesis. *N Engl J Med*. 2006;354(9):942-55.
60. Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF quality of life assessment. The WHOQOL Group. *Psychol Med*. 1998;28(3):551-8.
61. Trapp BD, Ransohoff R, Rudick R. Axonal pathology in multiple sclerosis: relationship to neurologic disability. *Curr Opin Neurol*. 1999;12(3):295-302.
62. Matthews PM, Arnold DL. Magnetic resonance imaging of multiple sclerosis: new insights linking pathology to clinical evolution. *Curr Opin Neurol*. 2001;14(3):279-87.

63. KURTZKE JF. A new scale for evaluating disability in multiple sclerosis. *Neurology*. 1955;5(8):580-3.
64. ISONIAZID in treatment of multiple sclerosis; report on Veterans Administration cooperative study. *J Am Med Assoc*. 1957;163(3):168-72.
65. KURTZKE JF. On the evaluation of disability in multiple sclerosis. *Neurology*. 1961;11:686-94.
66. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33(11):1444-52.
67. Moreira MA, Tilbery CP, Lana-Peixoto MA, Mendes MF, Kaimen-Maciel DR, Callegaro D. [Historical aspects of multiple sclerosis]. *Revista de neurologia*. 2002;34(4):379-83.
68. Amato MP, Portaccio E. Clinical outcome measures in multiple sclerosis. *Journal of the neurological sciences*. 2007;259(1-2):118-22.
69. Meyer-Moock S, Feng YS, Maeurer M, Dippel FW, Kohlmann T. Systematic literature review and validity evaluation of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in patients with multiple sclerosis. *BMC neurology*. 2014;14:58.
70. Sharrack B, Hughes RA, Soudain S, Dunn G. The psychometric properties of clinical rating scales used in multiple sclerosis. *Brain*. 1999;122 (Pt 1):141-59.
71. Hobart J, Freeman J, Thompson A. Kurtzke scales revisited: the application of psychometric methods to clinical intuition. *Brain*. 2000;123 (Pt 5):1027-40.
72. Arbizu-Urdiain T, Martínez-Yélamos A, Casado Ruiz V. [Impairment, disability and handicap scales in multiple sclerosis]. *Revista de neurologia*. 2002;35(11):1081-93.
73. Thompson AJ, Hobart JC. Multiple sclerosis: assessment of disability and disability scales. *Journal of neurology*. 1998;245(4):189-96.
74. Cutter GR, Baier ML, Rudick RA, Cookfair DL, Fischer JS, Petkau J, et al. Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure. *Brain*. 1999;122 (Pt 5):871-82.

75. Fischer JS, Rudick RA, Cutter GR, Reingold SC. The Multiple Sclerosis Functional Composite Measure (MSFC): an integrated approach to MS clinical outcome assessment. National MS Society Clinical Outcomes Assessment Task Force. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England). 1999;5(4):244-50.
76. Kuhle J, Disanto G, Dobson R, Adiatori R, Bianchi L, Topping J, et al. Conversion from clinically isolated syndrome to multiple sclerosis: A large multicentre study. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England). 2015;21(8):1013-24.
77. Mowry EM, Pesic M, Grimes B, Deen SR, Bacchetti P, Waubant E. Clinical predictors of early second event in patients with clinically isolated syndrome. Journal of neurology. 2009;256(7):1061-6.
78. EP C-D, E J-S, G T-H, L M-C, G B-J, MJ A-B, et al. Factores pronósticos de la esclerosis múltiple. Rev ecuator Neurol; 2018. p. 62-71.
79. Miller DH, Barkhof F, Nauta JJ. Gadolinium enhancement increases the sensitivity of MRI in detecting disease activity in multiple sclerosis. Brain. 1993;116 (Pt 5):1077-94.
80. Koudriavtseva T, Thompson AJ, Fiorelli M, Gasperini C, Bastianello S, Bozzao A, et al. Gadolinium enhanced MRI predicts clinical and MRI disease activity in relapsing-remitting multiple sclerosis. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry. 1997;62(3):285-7.
81. Tintoré M, Rovira A, Martínez MJ, Rio J, Díaz-Villoslada P, Brieva L, et al. Isolated demyelinating syndromes: comparison of different MR imaging criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. AJNR Am J Neuroradiol. 2000;21(4):702-6.
82. Filippi M, Horsfield MA, Morrissey SP, MacManus DG, Rudge P, McDonald WI, et al. Quantitative brain MRI lesion load predicts the course of clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. Neurology. 1994;44(4):635-41.
83. Rotstein D, Montalban X. Reaching an evidence-based prognosis for personalized treatment of multiple sclerosis. Nat Rev Neurol. 2019;15(5):287-300.

-
84. Bose G, Freedman MS. Precision medicine in the multiple sclerosis clinic: Selecting the right patient for the right treatment. *Multiple sclerosis* (Houndmills, Basingstoke, England). 2020;26(5):540-7.
85. Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, Miszkiel KA, Benton CE, Lanyon R, et al. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain*. 2008;131(Pt 3):808-17.
86. Tintore M, Rovira À, Río J, Otero-Romero S, Arrambide G, Tur C, et al. Defining high, medium and low impact prognostic factors for developing multiple sclerosis. *Brain*. 2015;138(Pt 7):1863-74.
87. Tintore M, Rovira A, Arrambide G, Mitjana R, Río J, Auger C, et al. Brainstem lesions in clinically isolated syndromes. *Neurology*. 2010;75(21):1933-8.
88. Arrambide G, Rovira A, Sastre-Garriga J, Tur C, Castelló J, Río J, et al. Spinal cord lesions: A modest contributor to diagnosis in clinically isolated syndromes but a relevant prognostic factor. *Multiple sclerosis* (Houndmills, Basingstoke, England). 2018;24(3):301-12.
89. Sombekke MH, Wattjes MP, Balk LJ, Nielsen JM, Vrenken H, Uitdehaag BM, et al. Spinal cord lesions in patients with clinically isolated syndrome: a powerful tool in diagnosis and prognosis. *Neurology*. 2013;80(1):69-75.
90. Tintore M, Arrambide G, Otero-Romero S, Carbonell-Mirabent P, Río J, Tur C, et al. The long-term outcomes of CIS patients in the Barcelona inception cohort: Looking back to recognize aggressive MS. *Multiple sclerosis* (Houndmills, Basingstoke, England). 2020;26(13):1658-69.
91. Ayuso Blanco T, Aliseda D, Ajuría I, Zandio B, Mayor S, Navarro MC. [Inflammatory optic neuritis]. *An Sist Sanit Navar*. 2009;32(2):249-63.
92. Okuda DT, Mowry EM, Cree BA, Crabtree EC, Goodin DS, Waubant E, et al. Asymptomatic spinal cord lesions predict disease progression in radiologically isolated syndrome. *Neurology*. 2011;76(8):686-92.

93. Villar LM, Masjuan J, González-Porqué P, Plaza J, Sádaba MC, Roldán E, et al. Intrathecal IgM synthesis predicts the onset of new relapses and a worse disease course in MS. *Neurology*. 2002;59(4):555-9.
94. Villar L, García-Barragán N, Espiño M, Roldán E, Sádaba M, Gómez-Rial J, et al. Influence of oligoclonal IgM specificity in multiple sclerosis disease course. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2008;14(2):183-7.
95. Mandrioli J, Sola P, Bedin R, Gambini M, Merelli E. A multifactorial prognostic index in multiple sclerosis. Cerebrospinal fluid IgM oligoclonal bands and clinical features to predict the evolution of the disease. *Journal of neurology*. 2008;255(7):1023-31.
96. Villar LM, Sádaba MC, Roldán E, Masjuan J, González-Porqué P, Villarrubia N, et al. Intrathecal synthesis of oligoclonal IgM against myelin lipids predicts an aggressive disease course in MS. *J Clin Invest*. 2005;115(1):187-94.
97. Novakova L, Zetterberg H, Sundström P, Axelsson M, Khademi M, Gunnarsson M, et al. Monitoring disease activity in multiple sclerosis using serum neurofilament light protein. *Neurology*. 2017;89(22):2230-7.
98. Disanto G, Barro C, Benkert P, Naegelin Y, Schädelin S, Giardiello A, et al. Serum Neurofilament light: A biomarker of neuronal damage in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2017;81(6):857-70.
99. Oreja-Guevara C, Noval S, Alvarez-Linera J, Gabaldón L, Manzano B, Chamorro B, et al. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis: an optical coherence tomography study. *PloS one*. 2012;7(3):e33907.
100. Pérez-Rico C, Ayuso-Peralta L, Rubio-Pérez L, Roldán-Díaz I, Arévalo-Serrano J, Jiménez-Jurado D, et al. Evaluation of visual structural and functional factors that predict the development of multiple sclerosis in clinically isolated syndrome patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55(10):6127-31.
101. Hauser SL, Cree BAC. Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *Am J Med*. 2020;133(12):1380-90.e2.
102. Ge Y. Multiple sclerosis: the role of MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006;27(6):1165-76.

103. Wattjes MP, Ciccarelli O, Reich DS, Banwell B, de Stefano N, Enzinger C, et al. 2021 MAGNIMS-CMSC-NAIMS consensus recommendations on the use of MRI in patients with multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2021;20(8):653-70.
104. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018;17(2):162-73.
105. Tintore M, Vidal-Jordana A, Sastre-Garriga J. Treatment of multiple sclerosis - success from bench to bedside. *Nat Rev Neurol.* 2019;15(1):53-8.
106. Traboulsee A, Simon JH, Stone L, Fisher E, Jones DE, Malhotra A, et al. Revised Recommendations of the Consortium of MS Centers Task Force for a Standardized MRI Protocol and Clinical Guidelines for the Diagnosis and Follow-Up of Multiple Sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2016;37(3):394-401.
107. M T, C T, A R, C A. Clínica y diagnóstico. In: M T, C T, A R, C A, editors. *Master in Neuroimmunology*. 5th ed: Viguera Editores, SL; 2013.
108. Horowitz AL, Kaplan RD, Grewe G, White RT, Salberg LM. The ovoid lesion: a new MR observation in patients with multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1989;10(2):303-5.
109. Chen Z, Feng F, Yang Y, Li J, Ma L. MR imaging findings of the corpus callosum region in the differentiation between multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *Eur J Radiol.* 2012;81(11):3491-5.
110. Gean-Marton AD, Vezina LG, Marton KI, Stimac GK, Peyster RG, Taveras JM, et al. Abnormal corpus callosum: a sensitive and specific indicator of multiple sclerosis. *Radiology.* 1991;180(1):215-21.
111. Feinstein A. Neuropsychiatric syndromes associated with multiple sclerosis. *Journal of neurology.* 2007;254 Suppl 2:II73-6.
112. Katz Sand IB, Lublin FD. Diagnosis and differential diagnosis of multiple sclerosis. *Continuum (Minneap Minn).* 2013;19(4 Multiple Sclerosis):922-43.

113. van Walderveen MA, Kamphorst W, Scheltens P, van Waesberghe JH, Ravid R, Valk J, et al. Histopathologic correlate of hypointense lesions on T1-weighted spin-echo MRI in multiple sclerosis. *Neurology*. 1998;50(5):1282-8.
114. Kanda T, Ishii K, Kawaguchi H, Kitajima K, Takenaka D. High signal intensity in the dentate nucleus and globus pallidus on unenhanced T1-weighted MR images: relationship with increasing cumulative dose of a gadolinium-based contrast material. *Radiology*. 2014;270(3):834-41.
115. Auger C, Rovira À. New concepts about the role of magnetic resonance imaging in the diagnosis and follow-up of multiple sclerosis. *Radiologia (Engl Ed)*. 2020;62(5):349-59.
116. Absinta M, Rocca MA, Colombo B, Copetti M, De Feo D, Falini A, et al. Patients with migraine do not have MRI-visible cortical lesions. *Journal of neurology*. 2012;259(12):2695-8.
117. Calabrese M, Oh MS, Favaretto A, Rinaldi F, Poretto V, Alessio S, et al. No MRI evidence of cortical lesions in neuromyelitis optica. *Neurology*. 2012;79(16):1671-6.
118. Calabrese M, Castellaro M. Cortical Gray Matter MR Imaging in Multiple Sclerosis. *Neuroimaging Clin N Am*. 2017;27(2):301-12.
119. Elliott C, Wolinsky JS, Hauser SL, Kappos L, Barkhof F, Bernasconi C, et al. Slowly expanding/evolving lesions as a magnetic resonance imaging marker of chronic active multiple sclerosis lesions. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2019;25(14):1915-25.
120. Sinnecker T, Dörr J, Pfueller CF, Harms L, Ruprecht K, Jarius S, et al. Distinct lesion morphology at 7-T MRI differentiates neuromyelitis optica from multiple sclerosis. *Neurology*. 2012;79(7):708-14.
121. Kilsdonk ID, Wattjes MP, Lopez-Soriano A, Kuijper JP, de Jong MC, de Graaf WL, et al. Improved differentiation between MS and vascular brain lesions using FLAIR* at 7 Tesla. *Eur Radiol*. 2014;24(4):841-9.
122. Absinta M, Nair G, Monaco MCG, Maric D, Lee NJ, Ha SK, et al. The "central vein sign" in inflammatory demyelination: The role of fibrillar collagen type I. *Ann Neurol*. 2019;85(6):934-42.

-
123. Sinnecker T, Clarke MA, Meier D, Enzinger C, Calabrese M, De Stefano N, et al. Evaluation of the Central Vein Sign as a Diagnostic Imaging Biomarker in Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol.* 2019;76(12):1446-56.
124. Absinta M, Ontaneda D. Controversial association between leptomeningeal enhancement and demyelinated cortical lesions in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis* (Houndmills, Basingstoke, England). 2020;26(2):135-6.
125. Lycklama G, Thompson A, Filippi M, Miller D, Polman C, Fazekas F, et al. Spinal-cord MRI in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2003;2(9):555-62.
126. Tintoré M, Rovira A, Ríó J, Tur C, Pelayo R, Nos C, et al. Do oligoclonal bands add information to MRI in first attacks of multiple sclerosis? *Neurology.* 2008;70(13 Pt 2):1079-83.
127. Gronseth GS, Ashman EJ. Practice parameter: the usefulness of evoked potentials in identifying clinically silent lesions in patients with suspected multiple sclerosis (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2000;54(9):1720-5.
128. Petzold A, de Boer JF, Schippling S, Vermersch P, Kardon R, Green A, et al. Optical coherence tomography in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2010;9(9):921-32.
129. Saidha S, Sotirchos ES, Oh J, Syc SB, Seigo MA, Shiee N, et al. Relationships between retinal axonal and neuronal measures and global central nervous system pathology in multiple sclerosis. *JAMA Neurol.* 2013;70(1):34-43.
130. ALLISON RS, MILLAR JH. Prevalence of disseminated sclerosis in Northern Ireland. *Ulster Med J.* 1954;23(Suppl. 2):1-27.
131. D M, CE L, ED A. *Multiple Sclerosis: a reappraisal.* Edinburgh: Churchill Livingstone; 1972.
132. Barkhof F, Filippi M, Miller DH, Scheltens P, Campi A, Polman CH, et al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain.* 1997;120 (Pt 11):2059-69.

-
133. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2001;50(1):121-7.
134. 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(6):840-6.
135. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol.* 2011;69(2):292-302.
136. Montalban X, Tintoré M, Swanton J, Barkhof F, Fazekas F, Filippi M, et al. MRI criteria for MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology.* 2010;74(5):427-34.
137. Rovira A, Swanton J, Tintoré M, Huerga E, Barkhof F, Filippi M, et al. A single, early magnetic resonance imaging study in the diagnosis of multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 2009;66(5):587-92.
138. Samkoff LM, Goodman AD. *Multiple Sclerosis and CNS Inflammatory Disorders.* First ed. Gross RA, Mink JW, editors. UK: Wiley Blackwell; 2014. 11 p.
139. Olek M, Howard J. UpToDate. Evaluation and diagnosis of multiple sclerosis in adults: Wolters Kluwer; 2021 [
140. Tanasescu R, Ionete C, Chou IJ, Constantinescu CS. Advances in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Biomed J.* 2014;37(2):41-9.
141. Giovannoni G, Turner B, Gnanapavan S, Offiah C, Schmierer K, Marta M. Is it time to target no evident disease activity (NEDA) in multiple sclerosis? *Multiple sclerosis and related disorders.* 2015;4(4):329-33.
142. Miller AE, Wolinsky JS, Kappos L, Comi G, Freedman MS, Olsson TP, et al. Oral teriflunomide for patients with a first clinical episode suggestive of multiple sclerosis (TOPIC): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2014;13(10):977-86.

143. Kieseier BC. The mechanism of action of interferon- β in relapsing multiple sclerosis. *CNS Drugs*. 2011;25(6):491-502.
144. Fragoso YD, Adoni T, Brooks JBB, Finkelsztein A, da Gama PD, Grzesiuk AK, et al. Practical Evidence-Based Recommendations for Patients with Multiple Sclerosis Who Want to Have Children. *Neurol Ther*. 2018;7(2):207-32.
145. Sorensen PS, Deisenhammer F, Duda P, Hohlfeld R, Myhr KM, Palace J, et al. Guidelines on use of anti-IFN-beta antibody measurements in multiple sclerosis: report of an EFNS Task Force on IFN-beta antibodies in multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2005;12(11):817-27.
146. Soelberg Sorensen P. Safety concerns and risk management of multiple sclerosis therapies. *Acta Neurol Scand*. 2017;136(3):168-86.
147. CIMA. Ficha técnica Copaxone: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2022 [Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/79515/FT_79515.html#10-fecha-de-la-revisi-n-del-texto].
148. Vermersch P, Czlonkowska A, Grimaldi LM, Confavreux C, Comi G, Kappos L, et al. Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2014;20(6):705-16.
149. Sanitarios C-AEdMyP. Ficha técnica Aubagio 2018 [Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/113838002/FT_113838002.html#10-fecha-de-la-revisi-n-del-texto].
150. Gold R, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Giovannoni G, Selmaj K, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2012;367(12):1098-107.
151. Havrdova E, Hutchinson M, Kurukulasuriya NC, Raghupathi K, Sweetser MT, Dawson KT, et al. Oral BG-12 (dimethyl fumarate) for relapsing-remitting multiple sclerosis: a review of DEFINE and CONFIRM. Evaluation of: Gold R, Kappos L, Arnold D, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012;367:1098-107; and Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, et al. Placebo-

- controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012;367:1087-97. *Expert Opin Pharmacother.* 2013;14(15):2145-56.
152. Linker RA, Gold R. Dimethyl fumarate for treatment of multiple sclerosis: mechanism of action, effectiveness, and side effects. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2013;13(11):394.
153. Coyle PK. The role of natalizumab in the treatment of multiple sclerosis. *Am J Manag Care.* 2010;16(6 Suppl):S164-70.
154. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2006;354(9):899-910.
155. UNILABS. UNILABS STRATIFY JCV Copenhagen, Denmark2019 [Available from: <https://stratifyjcv.unilabsweb.com>.
156. Ryerson LZ, Foley J, Chang I, Kister I, Cutter G, Metzger RR, et al. Risk of natalizumab-associated PML in patients with MS is reduced with extended interval dosing. *Neurology.* 2019;93(15):e1452-e62.
157. Rommer PS, Zettl UK, Kieseier B, Hartung HP, Menge T, Frohman E, et al. Requirement for safety monitoring for approved multiple sclerosis therapies: an overview. *Clin Exp Immunol.* 2014;175(3):397-407.
158. Thomas S, Kersten P, Thomas PW, Slingsby V, Nock A, Jones R, et al. Exploring strategies used following a group-based fatigue management programme for people with multiple sclerosis (FACETS) via the Fatigue Management Strategies Questionnaire (FMSQ). *BMJ Open.* 2015;5(10):e008274.
159. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2010;362(5):387-401.
160. Calabresi PA, Radue EW, Goodin D, Jeffery D, Rammohan KW, Reder AT, et al. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2014;13(6):545-56.

-
161. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Khatri BO, Montalban X, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2010;362(5):402-15.
162. Laroni A, Brogi D, Morra VB, Guidi L, Pozzilli C, Comi G, et al. Safety of the first dose of fingolimod for multiple sclerosis: results of an open-label clinical trial. *BMC Neurol.* 2014;14:65.
163. Torkildsen O, Myhr KM, Bo L. Disease-modifying treatments for multiple sclerosis - a review of approved medications. *Eur J Neurol.* 2016;23 Suppl 1:18-27.
164. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, Cohen JA, Confavreux C, Fox EJ, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2012;380(9856):1829-39.
165. Investigators CT, Coles AJ, Compston DA, Selmaj KW, Lake SL, Moran S, et al. Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2008;359(17):1786-801.
166. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, Confavreux C, Fox EJ, Hartung HP, et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2012;380(9856):1819-28.
167. Sanitarios C-AEdMyP. Ficha técnica Lemtrada. 2018.
168. Sorensen PS, Blinkenberg M. The potential role for ocrelizumab in the treatment of multiple sclerosis: current evidence and future prospects. *Ther Adv Neurol Disord.* 2016;9(1):44-52.
169. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2017;376(3):221-34.
170. Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Soelberg Sorensen P, et al. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2010;362(5):416-26.

171. Sorensen PS, Centonze D, Giovannoni G, Montalban X, Selchen D, Vermersch P, et al. Expert opinion on the use of cladribine tablets in clinical practice. *Ther Adv Neurol Disord.* 2020;13:1756286420935019.
172. Goodin DS, Arnason BG, Coyle PK, Frohman EM, Paty DW, Therapeutics, et al. The use of mitoxantrone (Novantrone) for the treatment of multiple sclerosis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2003;61(10):1332-8.
173. Hartung HP, Gonsette R, Konig N, Kwiecinski H, Guseo A, Morrissey SP, et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet.* 2002;360(9350):2018-25.
174. Hauser SL, Bar-Or A, Cohen JA, Comi G, Correale J, Coyle PK, et al. Ofatumumab versus Teriflunomide in Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2020;383(6):546-57.
175. Cohen JA, Comi G, Selmaj KW, Bar-Or A, Arnold DL, Steinman L, et al. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a multicentre, randomised, 24-month, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2019;18(11):1021-33.
176. Comi G, Kappos L, Selmaj KW, Bar-Or A, Arnold DL, Steinman L, et al. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (SUNBEAM): a multicentre, randomised, minimum 12-month, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2019;18(11):1009-20.
177. Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, Fox RJ, Giovannoni G, Gold R, et al. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet.* 2018;391(10127):1263-73.
178. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2017;376(3):209-20.
179. Durelli L, Cocito D, Riccio A, Barile C, Bergamasco B, Baggio GF, et al. High-dose intravenous methylprednisolone in the treatment of multiple sclerosis: clinical-immunologic correlations. *Neurology.* 1986;36(2):238-43.

180. Oliveri RL, Valentino P, Russo C, Sibia G, Aguglia U, Bono F, et al. Randomized trial comparing two different high doses of methylprednisolone in MS: a clinical and MRI study. *Neurology*. 1998;50(6):1833-6.
181. Andersson PB, Goodkin DE. Glucocorticosteroid therapy for multiple sclerosis: a critical review. *J Neurol Sci*. 1998;160(1):16-25.
182. Barnes D, Hughes RA, Morris RW, Wade-Jones O, Brown P, Britton T, et al. Randomised trial of oral and intravenous methylprednisolone in acute relapses of multiple sclerosis. *Lancet*. 1997;349(9056):902-6.
183. Alam SM, Kyriakides T, Lawden M, Newman PK. Methylprednisolone in multiple sclerosis: a comparison of oral with intravenous therapy at equivalent high dose. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1993;56(11):1219-20.
184. Fernandez O. [Treatment with corticoids in multiple sclerosis]. *Neurologia*. 1990;5(7):233-7.
185. Gallo P, Chiusole M, Sanzari M, Sivieri S, Piccinno MG, Argentiero V, et al. Effect of high-dose steroid therapy on T-cell subpopulations. A longitudinal study in MS patients. *Acta Neurol Scand*. 1994;89(2):95-101.
186. Leussink VI, Jung S, Merschdorf U, Toyka KV, Gold R. High-dose methylprednisolone therapy in multiple sclerosis induces apoptosis in peripheral blood leukocytes. *Arch Neurol*. 2001;58(1):91-7.
187. Weinshenker BG, O'Brien PC, Petterson TM, Noseworthy JH, Lucchinetti CF, Dodick DW, et al. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol*. 1999;46(6):878-86.
188. Rio J, Castillo J. Tratamiento de fondo y sintomático. Master in Neuroimmunology. 5th ed. ed: Viguera Editores; 2013.
189. Beard S, Hunn A, Wight J. Treatments for spasticity and pain in multiple sclerosis: a systematic review. *Health Technol Assess*. 2003;7(40):iii, ix-x, 1-111.
190. Koch M, Mostert J, Heersema D, De Keyser J. Tremor in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2007;254(2):133-45.

191. Goodman AD, Brown TR, Krupp LB, Schapiro RT, Schwid SR, Cohen R, et al. Sustained-release oral fampridine in multiple sclerosis: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*. 2009;373(9665):732-8.
192. Bakshi R. Fatigue associated with multiple sclerosis: diagnosis, impact and management. *Multiple sclerosis* (Houndmills, Basingstoke, England). 2003;9(3):219-27.
193. Freal JE, Kraft GH, Coryell JK. Symptomatic fatigue in multiple sclerosis. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 1984;65(3):135-8.
194. Manjaly ZM, Harrison NA, Critchley HD, Do CT, Stefanics G, Wenderoth N, et al. Pathophysiological and cognitive mechanisms of fatigue in multiple sclerosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2019;90(6):642-51.
195. Rocca MA, Parisi L, Pagani E, Copetti M, Rodegher M, Colombo B, et al. Regional but not global brain damage contributes to fatigue in multiple sclerosis. *Radiology*. 2014;273(2):511-20.
196. Sepulcre J, Masdeu JC, Goni J, Arrondo G, Velez de Mendizabal N, Bejarano B, et al. Fatigue in multiple sclerosis is associated with the disruption of frontal and parietal pathways. *Multiple sclerosis* (Houndmills, Basingstoke, England). 2009;15(3):337-44.
197. Constantinescu CS, Niepel G, Patterson M, Judd A, Braitch M, Fahey AJ, et al. Orexin A (hypocretin-1) levels are not reduced while cocaine/amphetamine regulated transcript levels are increased in the cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis: no correlation with fatigue and sleepiness. *Journal of the neurological sciences*. 2011;307(1-2):127-31.
198. Flachenecker P, Rufer A, Bihler I, Hippel C, Reiners K, Toyka KV, et al. Fatigue in MS is related to sympathetic vasomotor dysfunction. *Neurology*. 2003;61(6):851-3.
199. Filippi M, Rocca MA, Colombo B, Falini A, Codella M, Scotti G, et al. Functional magnetic resonance imaging correlates of fatigue in multiple sclerosis. *Neuroimage*. 2002;15(3):559-67.
200. Garg H, Bush S, Gappmaier E. Associations Between Fatigue and Disability, Functional Mobility, Depression, and Quality of Life in People with Multiple Sclerosis. *Int J MS Care*. 2016;18(2):71-7.

-
201. Amato MP, Ponziani G, Rossi F, Liedl CL, Stefanile C, Rossi L. Quality of life in multiple sclerosis: the impact of depression, fatigue and disability. *Multiple sclerosis* (Houndmills, Basingstoke, England). 2001;7(5):340-4.
202. Bakshi R, Shaikh ZA, Miletich RS, Czarnecki D, Dmochowski J, Henschel K, et al. Fatigue in multiple sclerosis and its relationship to depression and neurologic disability. *Multiple sclerosis* (Houndmills, Basingstoke, England). 2000;6(3):181-5.
203. Krupp LB, Serafin DJ, Christodoulou C. Multiple sclerosis-associated fatigue. *Expert Rev Neurother*. 2010;10(9):1437-47.
204. Bamer AM, Johnson KL, Amtmann D, Kraft GH. Prevalence of sleep problems in individuals with multiple sclerosis. *Multiple sclerosis* (Houndmills, Basingstoke, England). 2008;14(8):1127-30.
205. Veauthier C, Gaede G, Radbruch H, Gottschalk S, Wernecke KD, Paul F. Treatment of sleep disorders may improve fatigue in multiple sclerosis. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2013;115(9):1826-30.
206. Attarian HP, Brown KM, Duntley SP, Carter JD, Cross AH. The relationship of sleep disturbances and fatigue in multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2004;61(4):525-8.
207. Induruwa I, Constantinescu CS, Gran B. Fatigue in multiple sclerosis - a brief review. *Journal of the neurological sciences*. 2012;323(1-2):9-15.
208. Kaminska M, Kimoff RJ, Schwartzman K, Trojan DA. Sleep disorders and fatigue in multiple sclerosis: evidence for association and interaction. *Journal of the neurological sciences*. 2011;302(1-2):7-13.
209. Trojan DA, Arnold D, Collet JP, Shapiro S, Bar-Or A, Robinson A, et al. Fatigue in multiple sclerosis: association with disease-related, behavioural and psychosocial factors. *Multiple sclerosis* (Houndmills, Basingstoke, England). 2007;13(8):985-95.
210. Hanken K, Eling P, Hildebrandt H. Is there a cognitive signature for MS-related fatigue? *Multiple sclerosis* (Houndmills, Basingstoke, England). 2015;21(4):376-81.

211. Weiland TJ, Jelinek GA, Marck CH, Hadgkiss EJ, van der Meer DM, Pereira NG, et al. Clinically significant fatigue: prevalence and associated factors in an international sample of adults with multiple sclerosis recruited via the internet. *PLoS one*. 2015;10(2):e0115541.
212. Torres-Costoso A, Martínez-Vizcaíno V, Reina-Gutiérrez S, Álvarez-Bueno C, Guzmán-Pavón MJ, Pozuelo-Carrascosa DP, et al. Effect of Exercise on Fatigue in Multiple Sclerosis: A Network Meta-analysis Comparing Different Types of Exercise. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2021.
213. Heine M, van de Port I, Rietberg MB, van Wegen EE, Kwakkel G. Exercise therapy for fatigue in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(9):CD009956.
214. Ensari I, Motl RW, Pilutti LA. Exercise training improves depressive symptoms in people with multiple sclerosis: results of a meta-analysis. *J Psychosom Res*. 2014;76(6):465-71.
215. Motl RW, Pilutti LA. The benefits of exercise training in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2012;8(9):487-97.
216. Asano M, Finlayson ML. Meta-analysis of three different types of fatigue management interventions for people with multiple sclerosis: exercise, education, and medication. *Mult Scler Int*. 2014;2014:798285.
217. van Kessel K, Moss-Morris R, Willoughby E, Chalder T, Johnson MH, Robinson E. A randomized controlled trial of cognitive behavior therapy for multiple sclerosis fatigue. *Psychosom Med*. 2008;70(2):205-13.
218. Grossman P, Kappos L, Gensicke H, D'Souza M, Mohr DC, Penner IK, et al. MS quality of life, depression, and fatigue improve after mindfulness training: a randomized trial. *Neurology*. 2010;75(13):1141-9.
219. Johansson S, Skjerbæk AG, Nørgaard M, Boesen F, Hvid LG, Dalgas U. Associations between fatigue impact and lifestyle factors in people with multiple sclerosis - The Danish MS hospitals rehabilitation study. *Mult Scler Relat Disord*. 2021;50:102799.
220. Nourbakhsh B, Revirajan N, Morris B, Cordano C, Creasman J, Manguinao M, et al. Safety and efficacy of amantadine, modafinil, and methylphenidate for fatigue in

- multiple sclerosis: a randomised, placebo-controlled, crossover, double-blind trial. *Lancet Neurol.* 2021;20(1):38-48.
221. Pucci E, Branas P, D'Amico R, Giuliani G, Solari A, Taus C. Amantadine for fatigue in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007(1):CD002818.
222. Veauthier C, Hasselmann H, Gold SM, Paul F. The Berlin Treatment Algorithm: recommendations for tailored innovative therapeutic strategies for multiple sclerosis-related fatigue. *EPMA J.* 2016;7:25.
223. Amato MP, Portaccio E. Management options in multiple sclerosis-associated fatigue. *Expert Opin Pharmacother.* 2012;13(2):207-16.
224. Yang TT, Wang L, Deng XY, Yu G. Pharmacological treatments for fatigue in patients with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the neurological sciences.* 2017;380:256-61.
225. Hadjimichael O, Vollmer T, Oleen-Burkey M. Fatigue characteristics in multiple sclerosis: the North American Research Committee on Multiple Sclerosis (NARCOMS) survey. *Health and quality of life outcomes.* 2008;6:100.
226. Moller F, Poettgen J, Broemel F, Neuhaus A, Daumer M, Heesen C. HAGIL (Hamburg Vigil Study): a randomized placebo-controlled double-blind study with modafinil for treatment of fatigue in patients with multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England).* 2011;17(8):1002-9.
227. Stankoff B, Waubant E, Confavreux C, Edan G, Debouverie M, Rumbach L, et al. Modafinil for fatigue in MS: a randomized placebo-controlled double-blind study. *Neurology.* 2005;64(7):1139-43.
228. Morrow SA, Rosehart H, Johnson AM. The effect of Fampridine-SR on cognitive fatigue in a randomized double-blind crossover trial in patients with MS. *Multiple sclerosis and related disorders.* 2017;11:4-9.
229. Broicher SD, Filli L, Geisseler O, Germann N, Zorner B, Brugger P, et al. Positive effects of fampridine on cognition, fatigue and depression in patients with multiple sclerosis over 2 years. *Journal of neurology.* 2018;265(5):1016-25.

230. Nourbakhsh B, Revirajan N, Waubant E. Treatment of fatigue with methylphenidate, modafinil and amantadine in multiple sclerosis (TRIUMPHANT-MS): Study design for a pragmatic, randomized, double-blind, crossover clinical trial. *Contemp Clin Trials*. 2018;64:67-76.
231. Marrie RA, Walld R, Bolton JM, Sareen J, Walker JR, Patten SB, et al. Increased incidence of psychiatric disorders in immune-mediated inflammatory disease. *Journal of psychosomatic research*. 2017;101:17-23.
232. Lo Fermo S, Barone R, Patti F, Laisa P, Cavallaro TL, Nicoletti A, et al. Outcome of psychiatric symptoms presenting at onset of multiple sclerosis: a retrospective study. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2010;16(6):742-8.
233. Feinstein A, Rector N, Motl R. Exercising away the blues: can it help multiple sclerosis-related depression? *Mult Scler*. 2013;19(14):1815-9.
234. Patten SB, Beck CA, Williams JV, Barbui C, Metz LM. Major depression in multiple sclerosis: a population-based perspective. *Neurology*. 2003;61(11):1524-7.
235. Boeschoten RE, Braamse AMJ, Beekman ATF, Cuijpers P, van Oppen P, Dekker J, et al. Prevalence of depression and anxiety in Multiple Sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the neurological sciences*. 2017;372:331-41.
236. Solaro C, Gamberini G, Masuccio FG. Depression in Multiple Sclerosis: Epidemiology, Aetiology, Diagnosis and Treatment. *CNS Drugs*. 2018;32(2):117-33.
237. Julian LJ, Vella L, Frankel D, Minden SL, Oksenberg JR, Mohr DC. ApoE alleles, depression and positive affect in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2009;15(3):311-5.
238. Alba Pale L, Leon Caballero J, Samsó Buxareu B, Salgado Serrano P, Perez Sola V. Systematic review of depression in patients with multiple sclerosis and its relationship to interferonbeta treatment. *Multiple sclerosis and related disorders*. 2017;17:138-43.
239. Montalban X, Comi G, O'Connor P, Gold S, de Vera A, Eckert B, et al. Oral fingolimod (FTY720) in relapsing multiple sclerosis: impact on health-related quality of life in a phase II study. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2011;17(11):1341-50.

240. Hunter SF, Agius M, Miller DM, Cutter G, Barbato L, McCague K, et al. Impact of a switch to fingolimod on depressive symptoms in patients with relapsing multiple sclerosis: An analysis from the EPOC (Evaluate Patient Outcomes) trial. *Journal of the neurological sciences*. 2016;365:190-8.
241. Bakshi R, Czarnecki D, Shaikh ZA, Priore RL, Janardhan V, Kaliszky Z, et al. Brain MRI lesions and atrophy are related to depression in multiple sclerosis. *Neuroreport*. 2000;11(6):1153-8.
242. Zorzon M, Zivadinov R, Nasuelli D, Ukmar M, Bratina A, Tommasi MA, et al. Depressive symptoms and MRI changes in multiple sclerosis. *European journal of neurology*. 2002;9(5):491-6.
243. Gold SM, O'Connor MF, Gill R, Kern KC, Shi Y, Henry RG, et al. Detection of altered hippocampal morphology in multiple sclerosis-associated depression using automated surface mesh modeling. *Hum Brain Mapp*. 2014;35(1):30-7.
244. Feinstein A, O'Connor P, Akbar N, Moradzadeh L, Scott CJ, Lobaugh NJ. Diffusion tensor imaging abnormalities in depressed multiple sclerosis patients. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2010;16(2):189-96.
245. Oreja-Guevara C, Ayuso Blanco T, Brieva Ruiz L, Hernández Pérez M, Meca-Lallana V, Ramió-Torrentà L. Cognitive Dysfunctions and Assessments in Multiple Sclerosis. *Front Neurol*. 2019;10:581.
246. Portaccio E. Differential diagnosis, discerning depression from cognition. *Acta neurologica Scandinavica*. 2016;134 Suppl 200:14-8.
247. Arnett PA, Barwick FH, Beeney JE. Depression in multiple sclerosis: review and theoretical proposal. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*. 2008;14(5):691-724.
248. Cadden MH, Guty ET, Arnett PA. Cognitive Reserve Attenuates the Effect of Disability on Depression in Multiple Sclerosis. *Arch Clin Neuropsychol*. 2019;34(4):495-502.

249. Koch MW, Glazenberg A, Uyttenboogaart M, Mostert J, De Keyser J. Pharmacologic treatment of depression in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011(2):CD007295.
250. Thomas PW, Thomas S, Hillier C, Galvin K, Baker R. Psychological interventions for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006(1):CD004431.
251. Mohr DC, Boudewyn AC, Goodkin DE, Bostrom A, Epstein L. Comparative outcomes for individual cognitive-behavior therapy, supportive-expressive group psychotherapy, and sertraline for the treatment of depression in multiple sclerosis. *J Consult Clin Psychol.* 2001;69(6):942-9.
252. Murphy R, O'Donoghue S, Counihan T, McDonald C, Calabresi PA, Ahmed MA, et al. Neuropsychiatric syndromes of multiple sclerosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry.* 2017;88(8):697-708.
253. Drulovic J, Kusic-Tepavcevic D, Pekmezovic T. Epidemiology, diagnosis and management of sexual dysfunction in multiple sclerosis. *Acta neurologica Belgica.* 2020;120(4):791-7.
254. Zorzon M, Zivadinov R, Monti Bragadin L, Moretti R, De Masi R, Nasuelli D, et al. Sexual dysfunction in multiple sclerosis: a 2-year follow-up study. *Journal of the neurological sciences.* 2001;187(1-2):1-5.
255. Polat Dunya C, Tulek Z, Uchiyama T, Haslam C, Panicker JN. Systematic review of the prevalence, symptomatology and management options of sexual dysfunction in women with multiple sclerosis. *Neurourol Urodyn.* 2020;39(1):83-95.
256. Kusic-Tepavcevic D, Pekmezovic T, Trajkovic G, Stojsavljevic N, Dujmovic I, Mesaros S, et al. Sexual dysfunction in multiple sclerosis: A 6-year follow-up study. *Journal of the neurological sciences.* 2015;358(1-2):317-23.
257. Nazari F, Shaygannejad V, Mohammadi Sichani M, Mansourian M, Hajhashemi V. Sexual dysfunction in women with multiple sclerosis: prevalence and impact on quality of life. *BMC Urol.* 2020;20(1):15.
258. Tepavcevic DK, Kostic J, Basuroski ID, Stojsavljevic N, Pekmezovic T, Drulovic J. The impact of sexual dysfunction on the quality of life measured by MSQoL-54 in patients

- with multiple sclerosis. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England). 2008;14(8):1131-6.
259. Ashtari F, Rezvani R, Afshar H. Sexual dysfunction in women with multiple sclerosis: Dimensions and contributory factors. *J Res Med Sci.* 2014;19(3):228-33.
260. Li V, Haslam C, Pakzad M, Brownlee WJ, Panicker JN. A practical approach to assessing and managing sexual dysfunction in multiple sclerosis. *Pract Neurol.* 2020;20(2):122-31.
261. Sanders A, Foley FW, La Rocca N, Zemon V. The Multiple Sclerosis Multiple Intimacy and Sexuality Questionnaire-19 (MSISQ-19). *Sexuality and Disability.* 2000;18(1):3-26.
262. Calabro RS, De Luca R, Conti-Nibali V, Reitano S, Leo A, Bramanti P. Sexual dysfunction in male patients with multiple sclerosis: a need for counseling! *Int J Neurosci.* 2014;124(8):547-57.
263. Xiao Y, Wang J, Luo H. Sildenafil citrate for erectile dysfunction in patients with multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012(4):CD009427.
264. Bronner G, Elran E, Golomb J, Korczyn AD. Female sexuality in multiple sclerosis: the multidimensional nature of the problem and the intervention. *Acta neurologica Scandinavica.* 2010;121(5):289-301.
265. JM C. Lectures on the Diseases of the Nervous System. London: New Sydenham Society; 1877.
266. Rao SM, Leo GJ, Ellington L, Nauertz T, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. II. Impact on employment and social functioning. *Neurology.* 1991;41(5):692-6.
267. Amato MP, Portaccio E, Goretti B, Zipoli V, Hakiki B, Giannini M, et al. Cognitive impairment in early stages of multiple sclerosis. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology.* 2010;31(Suppl 2):S211-4.

268. Amato MP, Krupp LB, Charvet LE, Penner I, Till C. Pediatric multiple sclerosis: Cognition and mood. *Neurology*. 2016;87(9 Suppl 2):S82-7.
269. Grzegorski T, Losy J. Cognitive impairment in multiple sclerosis - a review of current knowledge and recent research. *Rev Neurosci*. 2017;28(8):845-60.
270. Cotter J, Firth J,ENZINGER C, Kontopantelis E, Yung AR, Elliott R, et al. Social cognition in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2016;87(16):1727-36.
271. Amato MP, Morra VB, Falautano M, Ghezzi A, Goretti B, Patti F, et al. Correction to: Cognitive assessment in multiple sclerosis-an Italian consensus. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2019;40(5):1097.
272. Sumowski JF, Benedict R,ENZINGER C, Filippi M, Geurts JJ, Hamalainen P, et al. Cognition in multiple sclerosis: State of the field and priorities for the future. *Neurology*. 2018;90(6):278-88.
273. Calabrese M, Agosta F, Rinaldi F, Mattisi I, Grossi P, Favaretto A, et al. Cortical lesions and atrophy associated with cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2009;66(9):1144-50.
274. Staffen W, Mair A, Zauner H, Unterrainer J, Niederhofer H, Kutzelnigg A, et al. Cognitive function and fMRI in patients with multiple sclerosis: evidence for compensatory cortical activation during an attention task. *Brain*. 2002;125(Pt 6):1275-82.
275. Di Filippo M, Portaccio E, Mancini A, Calabresi P. Multiple sclerosis and cognition: synaptic failure and network dysfunction. *Nat Rev Neurosci*. 2018;19(10):599-609.
276. Cawley N, Solanky BS, Muhlert N, Tur C, Edden RA, Wheeler-Kingshott CA, et al. Reduced gamma-aminobutyric acid concentration is associated with physical disability in progressive multiple sclerosis. *Brain*. 2015;138(Pt 9):2584-95.
277. Sanfilippo MP, Benedict RH, Weinstock-Guttman B, Bakshi R. Gray and white matter brain atrophy and neuropsychological impairment in multiple sclerosis. *Neurology*. 2006;66(5):685-92.

278. Bisecco A, Stamenova S, Caiazzo G, d'Ambrosio A, Sacco R, Docimo R, et al. Attention and processing speed performance in multiple sclerosis is mostly related to thalamic volume. *Brain Imaging Behav.* 2018;12(1):20-8.
279. Batista S, d'Almeida OC, Afonso A, Freitas S, Macario C, Sousa L, et al. Impairment of social cognition in multiple sclerosis: Amygdala atrophy is the main predictor. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England).* 2017;23(10):1358-66.
280. Chiaravalloti ND, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2008;7(12):1139-51.
281. Strober L, DeLuca J, Benedict RH, Jacobs A, Cohen JA, Chiaravalloti N, et al. Symbol Digit Modalities Test: A valid clinical trial endpoint for measuring cognition in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England).* 2019;25(13):1781-90.
282. Benedict RH, Cookfair D, Gavett R, Gunther M, Munschauer F, Garg N, et al. Validity of the minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis (MACFIMS). *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS.* 2006;12(4):549-58.
283. Morrow SA, Jurgensen S, Forrestal F, Munchauer FE, Benedict RH. Effects of acute relapses on neuropsychological status in multiple sclerosis patients. *Journal of neurology.* 2011;258(9):1603-8.
284. Pardini M, Uccelli A, Grafman J, Yaldizli Ö, Mancardi G, Roccatagliata L. Isolated cognitive relapses in multiple sclerosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry.* 2014;85(9):1035-7.
285. Amato MP, Prestipino E, Bellinvia A. Identifying risk factors for cognitive issues in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother.* 2019;19(4):333-47.
286. Ruano L, Branco M, Portaccio E, Goretti B, Nicolai C, Patti F, et al. Patients with paediatric-onset multiple sclerosis are at higher risk of cognitive impairment in adulthood: An Italian collaborative study. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England).* 2018;24(9):1234-42.
287. Branco M, Ruano L, Portaccio E, Goretti B, Nicolai C, Patti F, et al. Aging with multiple sclerosis: prevalence and profile of cognitive impairment. *Neurological sciences :*

- official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology. 2019;40(8):1651-7.
288. Planche V, Gibelin M, Cregut D, Pereira B, Clavelou P. Cognitive impairment in a population-based study of patients with multiple sclerosis: differences between late relapsing-remitting, secondary progressive and primary progressive multiple sclerosis. *European journal of neurology*. 2016;23(2):282-9.
289. Achiron A, Chapman J, Magalashvili D, Dolev M, Lavie M, Bercovich E, et al. Modeling of cognitive impairment by disease duration in multiple sclerosis: a cross-sectional study. *PloS one*. 2013;8(8):e71058.
290. Donaldson E, Patel VP, Shammi P, Feinstein A. Why Sex Matters: A Cognitive Study of People With Multiple Sclerosis. *Cogn Behav Neurol*. 2019;32(1):39-45.
291. Ruano L, Portaccio E, Goretti B, Niccolai C, Severo M, Patti F, et al. Age and disability drive cognitive impairment in multiple sclerosis across disease subtypes. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2017;23(9):1258-67.
292. Saccà F, Costabile T, Carotenuto A, Lanzillo R, Moccia M, Pane C, et al. The EDSS integration with the Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis and orientation tests. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2017;23(9):1289-96.
293. Leavitt VM, Buyukturkoglu K, Inglese M, Sumowski JF. Protective personality traits: High openness and low neuroticism linked to better memory in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2017;23(13):1786-90.
294. Zivadinov R, Weinstock-Guttman B, Hashmi K, Abdelrahman N, Stosic M, Dwyer M, et al. Smoking is associated with increased lesion volumes and brain atrophy in multiple sclerosis. *Neurology*. 2009;73(7):504-10.
295. Hughes AJ, Dunn KM, Chaffee T. Sleep Disturbance and Cognitive Dysfunction in Multiple Sclerosis: a Systematic Review. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2018;18(1):2.
296. Benedict RH, Zivadinov R. Risk factors for and management of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2011;7(6):332-42.

297. Amato MP, Razzolini L, Goretti B, Stromillo ML, Rossi F, Giorgio A, et al. Cognitive reserve and cortical atrophy in multiple sclerosis: a longitudinal study. *Neurology*. 2013;80(19):1728-33.
298. Sumowski JF, Rocca MA, Leavitt VM, Dackovic J, Mesaros S, Drulovic J, et al. Brain reserve and cognitive reserve protect against cognitive decline over 4.5 years in MS. *Neurology*. 2014;82(20):1776-83.
299. Prakash RS, Snook EM, Motl RW, Kramer AF. Aerobic fitness is associated with gray matter volume and white matter integrity in multiple sclerosis. *Brain Res*. 2010;1341:41-51.
300. Leavitt VM, Cirmigliaro C, Cohen A, Farag A, Brooks M, Wecht JM, et al. Aerobic exercise increases hippocampal volume and improves memory in multiple sclerosis: preliminary findings. *Neurocase*. 2014;20(6):695-7.
301. Amato MP, Hakiki B, Goretti B, Rossi F, Stromillo ML, Giorgio A, et al. Association of MRI metrics and cognitive impairment in radiologically isolated syndromes. *Neurology*. 2012;78(5):309-14.
302. Lebrun C, Blanc F, Brassat D, Zephir H, de Seze J, CFSEP. Cognitive function in radiologically isolated syndrome. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2010;16(8):919-25.
303. De Stefano N, Giorgio A, Tintoré M, Pia Amato M, Kappos L, Palace J, et al. Radiologically isolated syndrome or subclinical multiple sclerosis: MAGNIMS consensus recommendations. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2018;24(2):214-21.
304. Zipoli V, Goretti B, Hakiki B, Siracusa G, Sorbi S, Portaccio E, et al. Cognitive impairment predicts conversion to multiple sclerosis in clinically isolated syndromes. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2010;16(1):62-7.
305. Amato MP, Zipoli V, Portaccio E. Multiple sclerosis-related cognitive changes: a review of cross-sectional and longitudinal studies. *Journal of the neurological sciences*. 2006;245(1-2):41-6.

306. Moccia M, Lanzillo R, Palladino R, Chang KC, Costabile T, Russo C, et al. Cognitive impairment at diagnosis predicts 10-year multiple sclerosis progression. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2016;22(5):659-67.
307. Johnen A, Landmeyer NC, Bürkner PC, Wiendl H, Meuth SG, Holling H. Distinct cognitive impairments in different disease courses of multiple sclerosis-A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017;83:568-78.
308. Kalb R, Beier M, Benedict RH, Charvet L, Costello K, Feinstein A, et al. Recommendations for cognitive screening and management in multiple sclerosis care. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2018;24(13):1665-80.
309. SM R, Sclerosis CFSGotNM. A manual for the brief repeatable battery of neuropsychological tests in multiple sclerosis. Milwaukee: Medical College of Wisconsin; 1990.
310. Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology*. 1991;41(5):685-91.
311. Langdon DW, Amato MP, Boringa J, Brochet B, Foley F, Fredrikson S, et al. Recommendations for a Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2012;18(6):891-8.
312. Parmenter BA, Weinstock-Guttman B, Garg N, Munschauer F, Benedict RH. Screening for cognitive impairment in multiple sclerosis using the Symbol digit Modalities Test. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2007;13(1):52-7.
313. Benedict RH, DeLuca J, Phillips G, LaRocca N, Hudson LD, Rudick R, et al. Validity of the Symbol Digit Modalities Test as a cognition performance outcome measure for multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2017;23(5):721-33.
314. Penner IK. Evaluation of cognition and fatigue in multiple sclerosis: daily practice and future directions. *Acta neurologica Scandinavica*. 2016;134 Suppl 200:19-23.
315. Rocca MA, Amato MP, De Stefano N, Enzinger C, Geurts JJ, Penner IK, et al. Clinical and imaging assessment of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2015;14(3):302-17.

316. Penny S, Khaleeli Z, Cipolotti L, Thompson A, Ron M. Early imaging predicts later cognitive impairment in primary progressive multiple sclerosis. *Neurology*. 2010;74(7):545-52.
317. Nielsen AS, Kinkel RP, Madigan N, Tinelli E, Benner T, Mainero C. Contribution of cortical lesion subtypes at 7T MRI to physical and cognitive performance in MS. *Neurology*. 2013;81(7):641-9.
318. Geurts JJ, Calabrese M, Fisher E, Rudick RA. Measurement and clinical effect of grey matter pathology in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2012;11(12):1082-92.
319. Sicotte NL, Kern KC, Giesser BS, Arshanapalli A, Schultz A, Montag M, et al. Regional hippocampal atrophy in multiple sclerosis. *Brain*. 2008;131(Pt 4):1134-41.
320. Benedict RHB, Amato MP, DeLuca J, Geurts JJG. Cognitive impairment in multiple sclerosis: clinical management, MRI, and therapeutic avenues. *Lancet Neurol*. 2020;19(10):860-71.
321. Schoonheim MM, Meijer KA, Geurts JJ. Network collapse and cognitive impairment in multiple sclerosis. *Front Neurol*. 2015;6:82.
322. Gaetani L, Salvadori N, Chipi E, Gentili L, Borrelli A, Parnetti L, et al. Cognitive impairment in multiple sclerosis: lessons from cerebrospinal fluid biomarkers. *Neural Regen Res*. 2021;16(1):36-42.
323. Landmeyer NC, Bürkner PC, Wiendl H, Ruck T, Hartung HP, Holling H, et al. Disease-modifying treatments and cognition in relapsing-remitting multiple sclerosis: A meta-analysis. *Neurology*. 2020;94(22):e2373-e83.
324. Chen MH, Goverover Y, Genova HM, DeLuca J. Cognitive Efficacy of Pharmacologic Treatments in Multiple Sclerosis: A Systematic Review. *CNS Drugs*. 2020;34(6):599-628.
325. De Giglio L, De Luca F, Gurreri F, Ferrante I, Prosperini L, Borriello G, et al. Effect of dalfampridine on information processing speed impairment in multiple sclerosis. *Neurology*. 2019;93(8):e733-e46.

326. Satchidanand N, Drake A, Smerbeck A, Hojnacki D, Kolb C, Patrick K, et al. Dalfampridine benefits ambulation but not cognition in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2020;26(1):91-8.
327. DeLuca J, Chiaravalloti ND, Sandroff BM. Treatment and management of cognitive dysfunction in patients with multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2020;16(6):319-32.
328. Rebok GW, Ball K, Guey LT, Jones RN, Kim HY, King JW, et al. Ten-year effects of the advanced cognitive training for independent and vital elderly cognitive training trial on cognition and everyday functioning in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2014;62(1):16-24.
329. Goverover Y, Chiaravalloti ND, O'Brien AR, DeLuca J. Evidenced-Based Cognitive Rehabilitation for Persons With Multiple Sclerosis: An Updated Review of the Literature From 2007 to 2016. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2018;99(2):390-407.
330. das Nair R, Martin KJ, Lincoln NB. Memory rehabilitation for people with multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;3:CD008754.
331. Gharakhanlou R, Wesselmann L, Rademacher A, Lampit A, Negaresh R, Kaviani M, et al. Exercise training and cognitive performance in persons with multiple sclerosis: A systematic review and multilevel meta-analysis of clinical trials. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2020:1352458520917935.
332. Sandroff BM, Motl RW, Scudder MR, DeLuca J. Systematic, Evidence-Based Review of Exercise, Physical Activity, and Physical Fitness Effects on Cognition in Persons with Multiple Sclerosis. *Neuropsychol Rev*. 2016;26(3):271-94.
333. Feys P, Moumdjian L, Van Halewyck F, Wens I, Eijnde BO, Van Wijmeersch B, et al. Effects of an individual 12-week community-located "start-to-run" program on physical capacity, walking, fatigue, cognitive function, brain volumes, and structures in persons with multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2019;25(1):92-103.
334. Sebastião E, McAuley E, Shigematsu R, Adamson BC, Bollaert RE, Motl RW. Home-based, square-stepping exercise program among older adults with multiple sclerosis: results of a feasibility randomized controlled study. *Contemp Clin Trials*. 2018;73:136-44.

335. Coghe G, Corona F, Marongiu E, Fenu G, Frau J, Lorefice L, et al. Fatigue, as measured using the Modified Fatigue Impact Scale, is a predictor of processing speed improvement induced by exercise in patients with multiple sclerosis: data from a randomized controlled trial. *Journal of neurology*. 2018;265(6):1328-33.
336. Sandroff BM, Balto JM, Klaren RE, Sommer SK, DeLuca J, Motl RW. Systematically developed pilot randomized controlled trial of exercise and cognition in persons with multiple sclerosis. *Neurocase*. 2016;22(5):443-50.
337. Orban A, Garg B, Sammi MK, Bourdette DN, Rooney WD, Kuehl K, et al. Effect of High-Intensity Exercise on Multiple Sclerosis Function and Phosphorous Magnetic Resonance Spectroscopy Outcomes. *Med Sci Sports Exerc*. 2019;51(7):1380-6.
338. Sandroff BM, Bollaert RE, Pilutti LA, Peterson ML, Baynard T, Fernhall B, et al. Multimodal exercise training in multiple sclerosis: A randomized controlled trial in persons with substantial mobility disability. *Contemp Clin Trials*. 2017;61:39-47.
339. Kjølhede T, Siemonsen S, Wenzel D, Stellmann JP, Ringgaard S, Pedersen BG, et al. Can resistance training impact MRI outcomes in relapsing-remitting multiple sclerosis? *Mult Scler*. 2018;24(10):1356-65.
340. Barry A, Cronin O, Ryan AM, Sweeney B, O'Toole O, Allen AP, et al. Impact of short-term cycle ergometer training on quality of life, cognition and depressive symptomatology in multiple sclerosis patients: a pilot study. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2018;39(3):461-9.
341. Sandroff BM, Motl RW. Fitness and cognitive processing speed in persons with multiple sclerosis: a cross-sectional investigation. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2012;34(10):1041-52.
342. Ozkul C, Guclu-Gunduz A, Eldemir K, Apaydin Y, Yazici G, Irkec C. Combined exercise training improves cognitive functions in multiple sclerosis patients with cognitive impairment: A single-blinded randomized controlled trial. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;45:102419.

343. Sandroff BM, Pilutti LA, Benedict RH, Motl RW. Association between physical fitness and cognitive function in multiple sclerosis: does disability status matter? *Neurorehabil Neural Repair*. 2015;29(3):214-23.
344. Prevention C-CfDCa. Health-related quality of life (HRQOL): CDC; 2021 [Available from: <https://www.cdc.gov/hrqol/index.htm>].
345. Rudick RA, Miller D, Clough JD, Gragg LA, Farmer RG. Quality of life in multiple sclerosis. Comparison with inflammatory bowel disease and rheumatoid arthritis. *Arch Neurol*. 1992;49(12):1237-42.
346. Benito-León J, Morales JM, Rivera-Navarro J, Mitchell A. A review about the impact of multiple sclerosis on health-related quality of life. *Disability and rehabilitation*. 2003;25(23):1291-303.
347. Modrego PJ, Pina MA, Simón A, Azuara MC. The interrelations between disability and quality of life in patients with multiple sclerosis in the area of Bajo Aragón, Spain: a geographically based survey. *Neurorehabil Neural Repair*. 2001;15(1):69-73.
348. Fernandez-Jimenez E, Arnett PA. Impact of neurological impairment, depression, cognitive function and coping on quality of life of people with multiple sclerosis: A relative importance analysis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2015;21(11):1468-72.
349. Olascoaga J. [Quality of life and multiple sclerosis]. *Revista de neurologia*. 2010;51(5):279-88.
350. Kalia LV, O'Connor PW. Severity of chronic pain and its relationship to quality of life in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2005;11(3):322-7.
351. Grasso MG, Clemenzi A, Tonini A, Pace L, Casillo P, Cuccaro A, et al. Pain in multiple sclerosis: a clinical and instrumental approach. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2008;14(4):506-13.
352. Marck CH, De Livera AM, Weiland TJ, Jelinek PL, Neate SL, Brown CR, et al. Pain in People with Multiple Sclerosis: Associations with Modifiable Lifestyle Factors, Fatigue, Depression, Anxiety, and Mental Health Quality of Life. *Front Neurol*. 2017;8:461.

353. Schairer LC, Foley FW, Zemon V, Tyry T, Campagnolo D, Marrie RA, et al. The impact of sexual dysfunction on health-related quality of life in people with multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2014;20(5):610-6.
354. Nortvedt MW, Riise T, Frugard J, Mohn J, Bakke A, Skar AB, et al. Prevalence of bladder, bowel and sexual problems among multiple sclerosis patients two to five years after diagnosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2007;13(1):106-12.
355. Veauthier C, Gaede G, Radbruch H, Wernecke KD, Paul F. Sleep Disorders Reduce Health-Related Quality of Life in Multiple Sclerosis (Nottingham Health Profile Data in Patients with Multiple Sclerosis). *International journal of molecular sciences*. 2015;16(7):16514-28.
356. Benedict RH, 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. *Journal of the neurological sciences*. 2005;231(1-2):29-34.
357. Biernacki T, Sandi D, Kincses ZT, Füvesi J, Rózsa C, Mátyás K, et al. Contributing factors to health-related quality of life in multiple sclerosis. *Brain Behav*. 2019;9(12):e01466.
358. Shahrbanian S, Duquette P, Kuspinar A, Mayo NE. Contribution of symptom clusters to multiple sclerosis consequences. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2015;24(3):617-29.
359. Hyncicova E, Kalina A, Vyhnalek M, Nikolai T, Martinkovic L, Lisy J, et al. Health-related quality of life, neuropsychiatric symptoms and structural brain changes in clinically isolated syndrome. *PloS one*. 2018;13(7):e0200254.
360. Riazi A, Thompson AJ, Hobart JC. Self-efficacy predicts self-reported health status in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2004;10(1):61-6.
361. Strober LB. Personality in multiple sclerosis (MS): impact on health, psychological well-being, coping, and overall quality of life. *Psychology, health & medicine*. 2017;22(2):152-61.

362. Gil-González I, Martín-Rodríguez A, Conrad R, Pérez-San-Gregorio M. Quality of life in adults with multiple sclerosis: a systematic review. *BMJ open*. 2020;10(11):e041249.
363. Gold SM, Schulz H, Mönch A, Schulz KH, Heesen C. Cognitive impairment in multiple sclerosis does not affect reliability and validity of self-report health measures. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2003;9(4):404-10.
364. Mitchell AJ, Benito-León J, González JM, Rivera-Navarro J. Quality of life and its assessment in multiple sclerosis: integrating physical and psychological components of wellbeing. *Lancet Neurol*. 2005;4(9):556-66.
365. Ruet A, Deloire M, Hamel D, Ouallet JC, Petry K, Brochet B. Cognitive impairment, health-related quality of life and vocational status at early stages of multiple sclerosis: a 7-year longitudinal study. *Journal of neurology*. 2013;260(3):776-84.
366. Cioncoloni D, Innocenti I, Bartalini S, Santarnecchi E, Rossi S, Rossi A, et al. Individual factors enhance poor health-related quality of life outcome in multiple sclerosis patients. Significance of predictive determinants. *Journal of the neurological sciences*. 2014;345(1-2):213-9.
367. Strober LB, Arnett PA. Unemployment among women with multiple sclerosis: the role of coping and perceived stress and support in the workplace. *Psychology, health & medicine*. 2016;21(4):496-504.
368. Strober DL. Determinants of unemployment in multiple sclerosis (MS): The role of disease, person-specific factors, and engagement in positive health-related behaviors. *Multiple sclerosis and related disorders*. 2020;46:102487.
369. Clemens L, Langdon D. How does cognition relate to employment in multiple sclerosis? A systematic review. *Multiple sclerosis and related disorders*. 2018;26:183-91.
370. Ford HL, Gerry E, Johnson MH, Tennant A. Health status and quality of life of people with multiple sclerosis. *Disability and rehabilitation*. 2001;23(12):516-21.
371. Jongen PJ, Sindic C, Carton H, Zwanikken C, Lemmens W, Borm G, et al. Improvement of health-related quality of life in relapsing remitting multiple sclerosis patients after 2 years of treatment with intramuscular interferon-beta-1a. *Journal of neurology*. 2010;257(4):584-9.

372. Vickrey BG, Lee L, Moore F, Moriarty P. EDSS Change Relates to Physical HRQoL While Relapse Occurrence Relates to Overall HRQoL in Patients with Multiple Sclerosis Receiving Subcutaneous Interferon β -1a. *Mult Scler Int*. 2015;2015:631989.
373. Jongen PJ. Health-Related Quality of Life in Patients with Multiple Sclerosis: Impact of Disease-Modifying Drugs. *CNS Drugs*. 2017;31(7):585-602.
374. Jongen PJ, Lehnick D, Koeman J, Frequin S, Heersema D, Kornips B, et al. Fatigue and health-related quality of life in relapsing-remitting multiple sclerosis after 2 years glatiramer acetate treatment are predicted by changes at 6 months: an observational multi-center study. *Journal of neurology*. 2014;261(8):1469-76.
375. Ziemssen T, Gilgun-Sherki Y. Sub-analysis of geographical variations in the 2-year observational COPTIMIZE trial of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis converting to glatiramer acetate. *BMC neurology*. 2015;15:189.
376. Ziemssen T, Bajenaru OA, Carrá A, de Klippel N, de Sá JC, Edland A, et al. A 2-year observational study of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis converting to glatiramer acetate from other disease-modifying therapies: the COPTIMIZE trial. *Journal of neurology*. 2014;261(11):2101-11.
377. Rudick RA, Miller DM. Health-related quality of life in multiple sclerosis: current evidence, measurement and effects of disease severity and treatment. *CNS Drugs*. 2008;22(10):827-39.
378. Fox E, Edwards K, Burch G, Wynn DR, LaGanke C, Crayton H, et al. Outcomes of switching directly to oral fingolimod from injectable therapies: Results of the randomized, open-label, multicenter, Evaluate Patient Outcomes (EPOC) study in relapsing multiple sclerosis. *Multiple sclerosis and related disorders*. 2014;3(5):607-19.
379. Confavreux C, Li DK, Freedman MS, Truffinet P, Benzerdjeb H, Wang D, et al. Long-term follow-up of a phase 2 study of oral teriflunomide in relapsing multiple sclerosis: safety and efficacy results up to 8.5 years. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2012;18(9):1278-89.
380. Arroyo González R, Kita M, Crayton H, Havrdova E, Margolin DH, Lake SL, et al. Alemtuzumab improves quality-of-life outcomes compared with subcutaneous interferon

- beta-1a in patients with active relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple sclerosis* (Houndmills, Basingstoke, England). 2017;23(10):1367-76.
381. Arroyo R, Bury DP, Guo JD, Margolin DH, Melanson M, Daizadeh N, et al. Impact of alemtuzumab on health-related quality of life over 6 years in CARE-MS II trial extension patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple sclerosis* (Houndmills, Basingstoke, England). 2020;26(8):955-63.
382. Afolabi D, Albor C, Zalewski L, Altmann DR, Baker D, Schmierer K. Positive impact of cladribine on quality of life in people with relapsing multiple sclerosis. *Multiple sclerosis* (Houndmills, Basingstoke, England). 2018;24(11):1461-8.
383. Heesen C, Cohen JA. Does the patient know best? Quality of life assessment in multiple sclerosis trials. *Multiple sclerosis* (Houndmills, Basingstoke, England). 2014;20(2):131-2.
384. Delgado-Mendilívar JM, Cadenas-Díaz JC, Fernández-Torrico JM, Navarro-Mascarell G, Izquierdo G. [A study of the quality of life in cases of multiple sclerosis]. *Revista de neurologia*. 2005;41(5):257-62.
385. Patti F, Ciancio MR, Reggio E, Lopes R, Palermo F, Cacopardo M, et al. The impact of outpatient rehabilitation on quality of life in multiple sclerosis. *Journal of neurology*. 2002;249(8):1027-33.
386. Latimer-Cheung AE, Pilutti LA, Hicks AL, Martin Ginis KA, Fenuta AM, MacKibbin KA, et al. Effects of exercise training on fitness, mobility, fatigue, and health-related quality of life among adults with multiple sclerosis: a systematic review to inform guideline development. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2013;94(9):1800-28.e3.
387. Motl RW, Gosney JL. Effect of exercise training on quality of life in multiple sclerosis: a meta-analysis. *Multiple sclerosis* (Houndmills, Basingstoke, England). 2008;14(1):129-35.
388. Amatya B, Khan F, Galea M. Rehabilitation for people with multiple sclerosis: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;1:CD012732.

389. Mohr DC, Lovera J, Brown T, Cohen B, Neylan T, Henry R, et al. A randomized trial of stress management for the prevention of new brain lesions in MS. *Neurology*. 2012;79(5):412-9.
390. Simpson R, Booth J, Lawrence M, Byrne S, Mair F, Mercer S. Mindfulness based interventions in multiple sclerosis--a systematic review. *BMC neurology*. 2014;14:15.
391. Grasso MG, Broccoli M, Casillo P, Catani S, Pace L, Pompa A, et al. Evaluation of the Impact of Cognitive Training on Quality of Life in Patients with Multiple Sclerosis. *European neurology*. 2017;78(1-2):111-7.
392. Klaren RE, Motl RW, Dlugonski D, Sandroff BM, Pilutti LA. Objectively quantified physical activity in persons with multiple sclerosis. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2013;94(12):2342-8.
393. Dalgas U, Stenager E, Ingemann-Hansen T. Multiple sclerosis and physical exercise: recommendations for the application of resistance-, endurance- and combined training. *Mult Scler*. 2008;14(1):35-53.
394. Coulter EH, Bond S, Dalgas U, Paul L. The effectiveness of interventions targeting physical activity and/or sedentary behaviour in people with Multiple Sclerosis: a systematic review. *Disability and rehabilitation*. 2020;42(5):594-612.
395. Gentile A, Musella A, De Vito F, Rizzo FR, Fresegna D, Bullitta S, et al. Immunomodulatory Effects of Exercise in Experimental Multiple Sclerosis. *Front Immunol*. 2019;10:2197.
396. Motl RW, Pilutti LA. Is physical exercise a multiple sclerosis disease modifying treatment? *Expert Rev Neurother*. 2016;16(8):951-60.
397. Klaren RE, Hubbard EA, Motl RW, Pilutti LA, Wetter NC, Sutton BP. Objectively Measured Physical Activity Is Associated with Brain Volumetric Measurements in Multiple Sclerosis. *Behavioural neurology*. 2015;2015:482536.
398. Motl RW, Pilutti LA, Hubbard EA, Wetter NC, Sosnoff JJ, Sutton BP. Cardiorespiratory fitness and its association with thalamic, hippocampal, and basal ganglia volumes in multiple sclerosis. *Neuroimage Clin*. 2015;7:661-6.

399. Sandroff BM, Johnson CL, Motl RW. Exercise training effects on memory and hippocampal viscoelasticity in multiple sclerosis: a novel application of magnetic resonance elastography. *Neuroradiology*. 2017;59(1):61-7.
400. Charron S, McKay KA, Tremlett H. Physical activity and disability outcomes in multiple sclerosis: A systematic review (2011-2016). *Multiple sclerosis and related disorders*. 2018;20:169-77.
401. Platta ME, Ensari I, Motl RW, Pilutti LA. Effect of Exercise Training on Fitness in Multiple Sclerosis: A Meta-Analysis. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2016;97(9):1564-72.
402. Latimer-Cheung AE, Martin Ginis KA, Hicks AL, Motl RW, Pilutti LA, Duggan M, et al. Development of evidence-informed physical activity guidelines for adults with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2013;94(9):1829-36.e7.
403. Kim Y, Lai B, Mehta T, Thirumalai M, Padalabalanarayanan S, Rimmer JH, et al. Exercise Training Guidelines for Multiple Sclerosis, Stroke, and Parkinson Disease: Rapid Review and Synthesis. *Am J Phys Med Rehabil*. 2019;98(7):613-21.
404. Campbell E, Coulter EH, Paul L. High intensity interval training for people with multiple sclerosis: A systematic review. *Multiple sclerosis and related disorders*. 2018;24:55-63.
405. Kierkegaard M, Lundberg IE, Olsson T, Johansson S, Ygberg S, Opava C, et al. High-intensity resistance training in multiple sclerosis - An exploratory study of effects on immune markers in blood and cerebrospinal fluid, and on mood, fatigue, health-related quality of life, muscle strength, walking and cognition. *J Neurol Sci*. 2016;362:251-7.
406. Vickrey BG, Hays RD, Harooni R, Myers LW, Ellison GW. A health-related quality of life measure for multiple sclerosis. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 1995;4(3):187-206.
407. Guidelines MSCfCP. Fatigue and multiple sclerosis: evidence-based management strategies for fatigue in multiple sclerosis. Washington DC: Paralyzed Veterans of America; 1998.

408. J S, L P, C V. Adaptación española del Inventario para la Depresión de Beck-II (BDI-II): 2. Propiedades psicométricas en población general. *Rev Psicol Clínica y Salud*. 2003;14(3):249-80.
409. WHO. Obesity and overweight: WHO; 2021 [Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>].
410. Organization WH. WHO guidelines on physical activity and sedentary behaviour. Geneva: World Health Organization; 2020.
411. Ainsworth BE, Haskell WL, Whitt MC, Irwin ML, Swartz AM, Strath SJ, et al. Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities. *Med Sci Sports Exerc*. 2000;32(9 Suppl):S498-504.
412. Bush K, Kivlahan DR, McDonell MB, Fihn SD, Bradley KA. The AUDIT alcohol consumption questions (AUDIT-C): an effective brief screening test for problem drinking. Ambulatory Care Quality Improvement Project (ACQUIP). Alcohol Use Disorders Identification Test. *Arch Intern Med*. 1998;158(16):1789-95.
413. Aymerich M, Guillamón I, Perkal H, Nos C, Porcel J, Berra S, et al. [Spanish adaptation of the disease-specific questionnaire MSQOL-54 in multiple sclerosis patients]. *Neurologia*. 2006;21(4):181-7.
414. Taheri M, Negahban H, Mostafae N, Salehi R, Tabesh H. Responsiveness of selected outcome measures of participation restriction and quality of life in patients with multiple sclerosis. *Disabil Rehabil*. 2016;38(5):482-6.
415. Fisk JD, Pontefract A, Ritvo PG, Archibald CJ, Murray TJ. The impact of fatigue on patients with multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci*. 1994;21(1):9-14.
416. Kos D, Kerckhofs E, Carrea I, Verza R, Ramos M, Jansa J. Evaluation of the Modified Fatigue Impact Scale in four different European countries. *Mult Scler*. 2005;11(1):76-80.
417. Beck A, Rush A, Shaw B, Emery G. *Cognitive Therapy of Depression: A Treatment Manual*. New York: Guilford; 1979.

418. Sepulcre J, Vanotti S, Hernández R, Sandoval G, Cáceres F, Garcea O, et al. Cognitive impairment in patients with multiple sclerosis using the Brief Repeatable Battery-Neuropsychology test. *Multiple sclerosis* (Houndmills, Basingstoke, England). 2006;12(2):187-95.
419. Ayala F, Sainz de Baranda P, De Ste Croix M, Santonja F. Reproducibility and criterion-related validity of the sit and reach test and toe touch test for estimating hamstring flexibility in recreationally active young adults. *Phys Ther Sport*. 2012;13(4):219-26.
420. Levinger I, Goodman C, Hare DL, Jerums G, Toia D, Selig S. The reliability of the 1RM strength test for untrained middle-aged individuals. *J Sci Med Sport*. 2009;12(2):310-6.
421. ACSM. *ACSM Guidelines for Exercise Testing and Prescription*. 11th ed: Lippincott Williams & Wilkins; 2021.
422. Pereda S. *Psicología experimental: I. Metodología*. Madrid: Pirámide; 1987.
423. Nortvedt MW, Riise T, Myhr KM, Nyland HI. Quality of life in multiple sclerosis: measuring the disease effects more broadly. *Neurology*. 1999;53(5):1098-103.
424. G S, MB A, MA S. Can aerobic exercise training affect health-related quality of life for people with multiple sclerosis? *J Sport Exerc Psych*. 2007;23:122-35.
425. Correale L, Buzzachera CF, Liberali G, Codrons E, Mallucci G, Vandoni M, et al. Effects of Combined Endurance and Resistance Training in Women With Multiple Sclerosis: A Randomized Controlled Study. *Front Neurol*. 2021;12:698460.
426. Kargarfard M, Eetemadifar M, Mehrabi M, Maghzi AH, Hayatbakhsh MR. Fatigue, depression, and health-related quality of life in patients with multiple sclerosis in Isfahan, Iran. *Eur J Neurol*. 2012;19(3):431-7.
427. Rampello A, Franceschini M, Piepoli M, Antenucci R, Lenti G, Olivieri D, et al. Effect of aerobic training on walking capacity and maximal exercise tolerance in patients with multiple sclerosis: a randomized crossover controlled study. *Phys Ther*. 2007;87(5):545-55.

428. Carter A, Daley A, Humphreys L, Snowdon N, Woodroffe N, Petty J, et al. Pragmatic intervention for increasing self-directed exercise behaviour and improving important health outcomes in people with multiple sclerosis: a randomised controlled trial. *Mult Scler.* 2014;20(8):1112-22.
429. Collett J, Dawes H, Meaney A, Sackley C, Barker K, Wade D, et al. Exercise for multiple sclerosis: a single-blind randomized trial comparing three exercise intensities. *Mult Scler.* 2011;17(5):594-603.
430. Romberg A, Virtanen A, Ruutiainen J. Long-term exercise improves functional impairment but not quality of life in multiple sclerosis. *J Neurol.* 2005;252(7):839-45.
431. Minden SL, Feinstein A, Kalb RC, Miller D, Mohr DC, Patten SB, et al. Evidence-based guideline: assessment and management of psychiatric disorders in individuals with MS: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2014;82(2):174-81.
432. Rimer J, Dwan K, Lawlor DA, Greig CA, McMurdo M, Morley W, et al. Exercise for depression. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012(7):CD004366.
433. Dalgas U, Stenager E, Sloth M, Stenager E. The effect of exercise on depressive symptoms in multiple sclerosis based on a meta-analysis and critical review of the literature. *Eur J Neurol.* 2015;22(3):443-e34.
434. Dalgas U, Stenager E, Jakobsen J, Petersen T, Hansen HJ, Knudsen C, et al. Fatigue, mood and quality of life improve in MS patients after progressive resistance training. *Mult Scler.* 2010;16(4):480-90.
435. Cakt BD, Nacir B, Genc H, Saracoglu M, Karagoz A, Erdem HR, et al. Cycling progressive resistance training for people with multiple sclerosis: a randomized controlled study. *Am J Phys Med Rehabil.* 2010;89(6):446-57.
436. Briken S, Gold SM, Patra S, Vettorazzi E, Harbs D, Tallner A, et al. Effects of exercise on fitness and cognition in progressive MS: a randomized, controlled pilot trial. *Mult Scler.* 2014;20(3):382-90.
437. Castro-Sanchez AM, Mataran-Penarrocha GA, Lara-Palomo I, Saavedra-Hernandez M, Arroyo-Morales M, Moreno-Lorenzo C. Hydrotherapy for the treatment of pain in

- people with multiple sclerosis: a randomized controlled trial. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2012;2012:473963.
438. Herring MP, Fleming KM, Hayes SP, Motl RW, Coote SB. Moderators of Exercise Effects on Depressive Symptoms in Multiple Sclerosis: A Meta-regression. *Am J Prev Med.* 2017;53(4):508-18.
439. Stephens S, Shams S, Lee J, Grover SA, Longoni G, Berenbaum T, et al. Benefits of Physical Activity for Depression and Fatigue in Multiple Sclerosis: A Longitudinal Analysis. *J Pediatr.* 2019;209:226-32 e2.
440. Gascoyne CR, Simpson S, Jr., Chen J, van der Mei I, Marck CH. Modifiable factors associated with depression and anxiety in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand.* 2019;140(3):204-11.
441. Schoenfeld TJ, Swanson C. A Runner's High for New Neurons? Potential Role for Endorphins in Exercise Effects on Adult Neurogenesis. *Biomolecules.* 2021;11(8).
442. Rooney S, McFadyen DA, Wood DL, Moffat DF, Paul PL. Minimally important difference of the fatigue severity scale and modified fatigue impact scale in people with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2019;35:158-63.
443. Gravesteijn AS, de Groot V, Hulst HE. The future for non-pharmacological treatments in MS: Looking back and moving forward. *Mult Scler.* 2021;27(11):1640-2.
444. Harrison AM, Safari R, Mercer T, Picariello F, van der Linden ML, White C, et al. Which exercise and behavioural interventions show most promise for treating fatigue in multiple sclerosis? A network meta-analysis. *Mult Scler.* 2021;27(11):1657-78.
445. Langeskov-Christensen M, Hvid LG, Jensen HB, Nielsen HH, Petersen T, Stenager E, et al. Efficacy of high-intensity aerobic exercise on common multiple sclerosis symptoms. *Acta Neurol Scand.* 2022;145(2):229-38.
446. Mayo CD, Miksche K, Attwell-Pope K, Gawryluk JR. The relationship between physical activity and symptoms of fatigue, mood, and perceived cognitive impairment in adults with multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2019;41(7):715-22.

447. Escudero-Uribe S, Hochsprung A, Heredia-Camacho B, Izquierdo-Ayuso G. Effect of Training Exercises Incorporating Mechanical Devices on Fatigue and Gait Pattern in Persons with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Physiother Can.* 2017;69(4):292-302.
448. Rzepka M, Tos M, Boron M, Gibas K, Krzystanek E. Relationship between Fatigue and Physical Activity in a Polish Cohort of Multiple Sclerosis Patients. *Medicina (Kaunas).* 2020;56(12).
449. Langeskov-Christensen M, Bisson EJ, Finlayson ML, Dalgas U. Potential pathophysiological pathways that can explain the positive effects of exercise on fatigue in multiple sclerosis: A scoping review. *J Neurol Sci.* 2017;373:307-20.
450. Kroencke DC, Lynch SG, Denney DR. Fatigue in multiple sclerosis: relationship to depression, disability, and disease pattern. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England).* 2000;6(2):131-6.
451. Mostert S, Kesselring J. Effects of a short-term exercise training program on aerobic fitness, fatigue, health perception and activity level of subjects with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2002;8(2):161-8.
452. Petajan JH, Gappmaier E, White AT, Spencer MK, Mino L, Hicks RW. Impact of aerobic training on fitness and quality of life in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 1996;39(4):432-41.
453. Stanton AM, Handy AB, Meston CM. The Effects of Exercise on Sexual Function in Women. *Sex Med Rev.* 2018;6(4):548-57.
454. Maseroli E, Rastrelli G, Di Stasi V, Cipriani S, Scavello I, Todisco T, et al. Physical Activity and Female Sexual Dysfunction: A Lot Helps, But Not Too Much. *J Sex Med.* 2021;18(7):1217-29.
455. Sadeghi Bahmani D, Motl RW, Razazian N, Khazaie H, Brand S. Aquatic exercising may improve sexual function in females with multiple sclerosis - an exploratory study. *Mult Scler Relat Disord.* 2020;43:102106.
456. Sadeghi Bahmani D, Motl RW. Rate, burden, and treatment of sexual dysfunction in multiple sclerosis: The case for exercise training as a new treatment approach. *Mult Scler Relat Disord.* 2021;51:102878.

457. Zimmer P, Bloch W, Schenk A, Oberste M, Riedel S, Kool J, et al. High-intensity interval exercise improves cognitive performance and reduces matrix metalloproteinases-2 serum levels in persons with multiple sclerosis: A randomized controlled trial. *Mult Scler.* 2018;24(12):1635-44.
458. Rietberg MB, Brooks D, Uitdehaag BM, Kwakkel G. Exercise therapy for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005(1):CD003980.
459. 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.
460. Sandoval AE. Exercise in multiple sclerosis. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2013;24(4):605-18.
461. Dalgas U, Stenager E, Jakobsen J, Petersen T, Hansen HJ, Knudsen C, et al. Resistance training improves muscle strength and functional capacity in multiple sclerosis. *Neurology.* 2009;73(18):1478-84.
462. Frederick CM, Morrison C, Manning T. Motivation to participate, exercise affect, and outcome behaviors toward physical activity. *Percept Mot Skills.* 1996;82(2):691-701.

VIII. ANEXOS

ANEXO 1. ESCALA EDSS Y SISTEMAS FUNCIONALES

Expanded Disability Status Scale (EDSS) (66)	
0	Examen neurológico normal (todos los ítems de los sistemas funcionales (FS) son 0).
1	Sin incapacidad, pero signos mínimos en un apartado de la FS (una FS de grado 1).
1.5	Sin incapacidad, pero signos mínimos en más de un apartado de la FS.
2	Incapacidad mínima en un apartado de la FS (al menos uno con puntuación de 2).
2.5	Incapacidad mínima (dos apartados de la FS puntuando 2).
3	Incapacidad moderada en un FS (un FS puntúa 3 pero los otros entre 0 y 1). El paciente deambula sin dificultad.
3.5	Deambula sin limitaciones, pero tiene moderada incapacidad en una FS (una tiene un grado 3) o bien tiene una o dos FS que puntúan un grado 2 o bien dos FS puntúan un grado 3 o bien 5 FS tienen un grado 2 aunque el resto estén entre 0 y 1.
4	Deambula sin limitaciones, es autosuficiente, y se mueve de un lado para otro alrededor de 12 horas por día pese a una incapacidad relativamente importante de acuerdo con un grado 4 en una FS (las restantes entre 0 y 1). Capaz de caminar sin ayuda o descanso unos 500 m.
4.5	Es capaz de caminar sin ayuda ni descanso alrededor de 300 m. El paciente tiene una incapacidad relativamente importante, por lo general con un apartado de FS de grado 4 (los restantes entre 0 y 1) o bien una combinación alta de los demás apartados.
5	Camina sin ayuda o descanso en torno a unos 200 m; su incapacidad es suficiente para afectarle en funciones de la vida diaria. Los equivalentes FS habituales son uno de grado 5, los otros entre 0 y 1 o bien combinaciones de grados inferiores por lo general superiores a un grado 4.
5.5	Camina sin ayuda o descanso por espacio de unos 100 m. El equivalente FS habitual es de un solo grado 5, otros de 0 a 1, o bien una combinación de grados inferiores por encima del nivel 4
6	Requiere apoyo unilateral para caminar en torno a 100 m, sin o con descanso. Los equivalentes FS representan combinaciones con más de dos FS de grado 3.
6.5	Apoyo bilateral constante para caminar unos 20 m sin descanso.
7	Incapaz de caminar más de unos pasos, incluso con ayuda, básicamente confinado más de 12 horas al día a silla de ruedas, la cual usa sin ayuda, y posibilidad de trasladarse de ésta a otro lugar sin ayuda,
7.5	Limitado a silla de ruedas. Puede necesitar ayuda para las transferencias. No puede impulsarse en una silla normal pudiendo requerir un vehículo motorizado.
8	Básicamente limitado a la cama o a una silla, aunque puede dar alguna vuelta en la silla de ruedas, puede mantenerse fuera de la cama gran parte del día y es capaz de realizar parte de las actividades básicas de la vida diaria. Generalmente usa con eficacia los brazos.
8.5	Básicamente confinado en cama la mayor parte del día, tiene un cierto uso útil de uno o ambos brazos, capaz de realizar algunas actividades básicas.
9	Paciente encamado, puede comunicarse y comer.
9.5	Totalmente inválido en cama, incapaz de comunicarse o bien comer o tragar.
10	Muerte por EM.

SISTEMAS FUNCIONALES	
PIRAMIDAL	
0	Normal
1	Signos anormales sin discapacidad
2	Discapacidad mínima
3	Paraparesia o hemiparesia leve o moderada, monoparesia grave
4	Paraparesia o hemiparesia grave; tetraparesia moderada o monoplejía
5	Paraplejía, hemiplejía o tetraparesia grave
6	Tetraplejía
CEREBELO	
0	Normal
1	Signos anormales sin discapacidad
2	Ataxia leve y/o tándem imposible
3	Ataxia de tronco y/o ataxia de la marcha moderada-grave y/o ataxia de extremidades moderada
4	Ataxia grave en todas las extremidades y ataxia grave de la marcha y/o ataxia de tronco
5	Incapaz de realizar movimientos coordinados debido a la ataxia
X	Se utiliza después del número cuando la debilidad (grado 3 o mayor en piramidal) o las alteraciones sensitivas interfiere en la evaluación
TRONCO ENCEFALO	
0	Normal
1	Signos solamente
2	Nistagmo moderado u otra discapacidad leve
3	Nistagmo grave, debilidad extraocular marcada o discapacidad moderada en otros pares craneales
4	Disartria marcada u otra discapacidad grave
5	Incapacidad para tragar o hablar
SENSITIVO	
0	Normal
1	Disminución sólo de la sensibilidad vibratoria o grafoestesia, en 1 o 2 miembros
2	Disminución leve de la sensibilidad táctil o dolorosa o posicional; y/o disminución moderada en la vibratoria en 1 ó 2 miembros; o sólo de la vibratoria (grafestesia) en 3 o 4 miembros
3	Disminución moderada de la sensibilidad táctil o dolorosa o posicional y/o pérdida de la vibratoria en 1 o 2 miembros; o disminución leve de la sensibilidad táctil o dolorosa y/o disminución moderada en todas la pruebas propioceptivas en 3 o 4 miembros
4	Disminución marcada de la sensibilidad táctil o dolorosa o pérdida de la propioceptiva, sola o combinada, en 1 o 2 miembros; o disminución moderada en táctil o dolorosa y/o grave disminución propioceptiva en 2 o más miembros
5	Pérdida de la sensibilidad en 1 o 2 miembros; o disminución moderada de la táctil o dolorosa y/o pérdida de la propiocepción para la mayor parte del cuerpo por debajo de la cabeza
6	Pérdida de la sensibilidad por debajo de la cabeza
ESFINTER URINARIO-FECAL	
0	Normal
1	Dificultad para iniciar la micción, urgencia o retención urinaria leve y/o estreñimiento

2	Dificultad para iniciar la micción, urgencia o retención urinaria o fecal moderada o incontinencia urinaria infrecuente
3	Incontinencia urinaria frecuente o sondaje intermitente. Precisa uso de enemas
4	Necesidad de sondaje prácticamente constante
5	Pérdida de la función vesical
6	Pérdida de la función vesical e intestinal
VISUAL	
0	Normal
1	Escotoma con agudeza visual (corregida) superior a 20/30
2	El peor ojo con escotoma con agudeza visual máxima (corregida) de 20/30 a 20/59
3	El peor ojo con gran escotoma o disminución moderada del campo visual, pero con agudeza visual máxima (corregida) de 20/60 a 20/99
4	El peor ojo con disminución marcada del campo visual, pero con agudeza visual máxima (corregida) de 20/100 a 20/200; grado 3 más agudeza visual máxima (corregida) del mejor ojo de 20/60 o menor
5	El peor ojo con agudeza visual máxima (corregida) menor de 20/200; grado 4 más agudeza visual máxima (corregida) del mejor ojo de 20/60 o menor
6	Grado 5 más agudeza visual máxima (corregida) del mejor ojo de 20/60 o menor
COGNITIVO (CEREBRAL)	
0	Normal
1	Alteración del estado de ánimo únicamente (no afecta a la EDSS)
2	Deterioro cognitivo leve
3	Deterioro cognitivo moderado
4	Deterioro cognitivo moderado-grave
5	Demencia
OTRAS FUNCIONES	
0	Ninguno
1	Cualquier otro signo neurológico atribuido a EM (especificar)
V	Desconocido
DEAMBULACIÓN	
0	Normal
1	Totalmente ambulatorio (> 500 m sin ayuda ni descanso)
2	Camina más de 300 m pero menos de 500 m sin ayuda (EDSS 4.5-5)
3	Camina más de 200 m pero menos de 300 m sin ayuda (EDSS 5)
4	Camina más de 100 m pero menos de 200 m sin ayuda (EDSS 5.5)
5	Camina menos de 100 m sin ayuda (EDSS 6)
6	Camina con apoyo unilateral al menos 50 m (EDSS 6)
7	Camina con apoyo bilateral al menos 120 m (EDSS 6)
8	Camina con apoyo unilateral menos de 50 m (EDSS 6.5)
9	Camina con apoyo bilateral entre 5 y 120 m (EDSS 6.5)
10	Uso de silla de ruedas sin ayuda y se transfiere solo (EDSS 7)
11	Precisa ayuda para el uso de silla de ruedas y para las transferencias (EDSS 7.5)
12	Vida cama – sillón. (EDSS 8)

ANEXO 2. TRATAMIENTO SINTOMÁTICO EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE

TRATAMIENTO SINTOMÁTICO EM [Tomado de Río et al. 2013 (188)]						
ESPASTICIDAD	1º LINEA	RHB	Férulas nocturnas. Ortesis de descarga.	Fisioterapia Ejercicio aeróbico Relajación	De elección en casos leves	
		BACLOFENO (Lioresal®)	Indicado en espasmos y espasticidad Gradual 5mg/8 horas (h) y aumentar 5mg/3días (d) hasta 75-100mg/d en 3-4 tomas Ajuste individual (frecuente dosis subóptimas)	Ef 2º: ataxia, somnolencia, debilidad muscular, confusión. Síndrome de privación tras retirada brusca (taquicardia, crisis, alucinaciones): el tratamiento es con benzodiacepinas intravenosas (BZD)		
		TIZANIDINA (Sirdalud®)	Iniciar 2mg/d y aumentar 2-4mg/5 d hasta 36mg/d en 3-4 tomas	Efectos 2º: hipotensión arterial, somnolencia, hepatotoxicidad. Menor debilidad que baclofeno		
		BENZODIACEPINAS	Diazepam 10-20mg/día Clonazepam 2-8mg/día	Indicados en espasmos nocturnos Efectos 2º sedación y debilidad excesiva		
		GABAPENTINA	900-1200mg/día			
	2º LINEA	DANTROLENE	25mg/d hasta 400mg/d Relajante muscular que origina mucha debilidad muscular (SÓLO EN SILLA RUEDAS) No comercializado en España			
		LEVETIRACETAM	Mejora espasmos tónicos.			
		CANNABINOIDES (Sativex®)	Mejoría hasta un 60% Aerosol mucosa oral: 1 pulverización al día y escalada hasta media de 8 a 12 máximo.		Ef 2º: mareo, fatiga y somnolencia.	
	INTENSIVOS	TOXINA BOTULINICA	Espasticidad focal, mono/paraparesia que interfiere con higiene, marcha. 100-200 UI/músculo en 3-4 puntos. Efecto en semanas. Dura 2-3meses y se trata de un efecto local.			
		BACLOFENO INTRATECAL	Espasticidad simétrica y severa resistente al tratamiento que limita deambulación. Bomba subcutánea lumbar. PREVIO TEST RESPUESTA A INYECCIÓN INTRATECAL Vida media de 3-4 horas en LCR. Tolerancia con el tiempo. Efectos 2º son dosis dependientes			

		CIRUGÍA	Neurocirugía: rizotomías en las neuralgias del trigémino. Traumatología: tenotomías, artrodesis.
FATIGA	Ajustar fármacos que la aumentan		INFβ, Mitoxantrona, Carbamacepina, BZD, Baclofeno
	AMANTADINE	100mg en el desayuno	Ef 2º: insomnio, xerostomía, agitación y estreñimiento, livedo reticularis, disminución concentración.
	ISRS	Fluoxetina 20mg Paroxetina 20mg Sertralina 50mg	
	MODAFILINO (Modiodal®)	Indicado en narcolepsia 200-400mg/24h	Ef 2º: nerviosismo, gastrointestinales.
	OTROS	Medios ortopédicos RHB ejercicio físico	Disminución temperatura corporal (hidroterapia, hielo local)
ATAXIA Y TEMBLOR	NO FARMACOLOGICAS		Ortesis, ejercicio matutino (no indicada la fisioterapia), descansos regulares, muñequeras lastradas, sillas con soporte rígido para cabeza
	PROPANOLOL 160-240mg/d		1º elección Sobre todo temblor que aumenta con estrés
	ISONIACIDA 300mg/día, aumentar cada 3 d hasta 300-1200mg/d		+ PIRIDOXINA 100mg/d Ef 2º: hepatotoxicidad, polineuropatía
	PRIMIDONA 25-500mg/d		Aumenta paresia Profármaco de fenobarbital
	BZD	DIAZEPAM 5-15mg/d; CLONAZEPAM 0.5-2mg/d	OJO sedación
	ANTICOLINERGICOS		TRIHEXIFENIDILO 4-10mg/d BIPERIDINO 4-8mg/d
	AMITRIPTILINA 25-75mg/d		Dudoso
	INVASIVOS		CIRUGÍA/ESTIMULACIÓN TALÁMICA

TR. PAROXÍSTICOS	1º LINEA	Carbamazepina	De elección en neuralgia del trigémino, fenómeno Uhthoff, Lhermite, diplopía transitoria	100mg/8h y aumentar hasta dosis mínima eficaz (máximo 600mg/d) Puede intentarse retirada tras MESES Ef 2º: ataxia, hiponatremia, somnolencia, rash
		Oxcarbazepina	600-900mg/d Mejor tolerada; ef 2º vértigo, hipoNatremia y somnolencia	
		Gabapentina	La mejor tolerada. Ef 2º somnolencia, ataxia y mareo 900-1200mg/d (máximo 3600mg/d)	
	2º LINEA	Fenitoína	Si anteriores no eficaces o en asociación 100mg/8h Ef 2º mareo, ataxia, rash. Ojo arritmias	
		ACETAZOLAMIDA	250mg/8h Ef 2º anorexia, poliuria, somnolencia	
		BACLOFENO	INDICADO: espasmos musculares, distonías y neuralgia del trigémino. 30-75mg/d en 3-4 tomas	
		AMITRIPTILINA	INDIDICADO: Dolor neurálgico, accesos de prurito 25-75mg/d	
CIRUGÍA	Coagulación Ganglio de Gasser Toxina botulínica			
DOLOR	AGUDO	Considerado trastornos paroxísticos	Carbamazepina, oxcarbazepina, gabapentina	
	SUBAGUDO	Neuritis óptica	CORTICOIDES. ANALGESICOS	
		Alteraciones vertebrales, osteoporosis	RHB ANALGESICOS CALCITONINA. CALCIO	
	CRÓNICO (secundario a desmielinización)	AMITRIPTILINA 25-75mg/d	De elección	
		OTROS	IMIPRAMINA 25-75mg/d, VENLAFAXINA, carbamazepina, fenitoína, Baclofeno, gabapentina, pregabalina, topiramato. Electroestimulación neurógena trascutánea (TENS)	

TR. UROLÓGICOS	HIPERACTIVIDAD DETRUSOR (sd irritativo)	ANTICOLINERGICOS CI asma, glaucoma, taquicardia, hipertrofia benigna de próstata	OXIBUTININA 2,5mg/12h hasta 20mg/d en 3 tomas TOLTERODINA (menos ef adv) 1-2mg/12h TROSPPIO (menos ef adv) 20mg/12h
		ANALOGOS VASOPRESINA	DESMOPRESINA (spray nasal) disminuye formación orina → disminuye frecuencia urinaria y nicturia. Ef 2º hiponatremia (1º semanas)
		ADT	IMIPRAMINA, AMITRIPTINA, NORTRIPTILINA (ef. antimuscarínico)
		INTRAVESICALES/INFILTRACIÓN DETRUSOR	ANTICOLINERGICOS CAPSAICINA TOX. BOTULINICA (discinesia detrusor-esfínter)
		TTO VACIADO INCOMPLETO (si residuo >100mg)	Cateterismo intermitente BETANECOL 10-30mg/6h (aumenta actividad vesical) ESTIMULACION NEURAL SACRA (estadio inicial)
	HIPERREFLEXIA URETRAL (Sd obstructivos)	Disminuir resistencia uretral	ALFABLOQ: tamsulosina, alfuzosina, prazosina, doxazosina. Ef2º hipoTA ortostática Cateterismo intermitente Cirugía desobstructiva (colector de por vida)
Aumentar vaciado		BETANECOL 10-30mg/6h Sonda con válvula de vaciado vesical	
DISFUNCIÓN SEXUAL	MUJER	LUBRICANTES + ESTRÓGENOS CREMA	
	VARÓN	I FOSFODIESTERASA// Si CI: APOMORFINA sl	
TRASTORNOS GASTROINTESTINALES	ESTREÑIMIENTO	DIETA FIBRA + HIDRATACIÓN	LAXANTES
	INCONTINENCIA	DIETA FIBRA	OBTURADORES ANALES
DEBILIDAD	DALFAMPRIDINA ER: mejoría de la marcha (< 10mg/12h)		Ef 2º: náuseas, vómitos, insomnio, crisis. CI: I. renal grave, crisis comiciales.
DETERIORO COGNITIVO 43-70%	1ª LINEA		INFBETA NATALIZUMAB
	2ª LINEA		INHIBIDOR DE LA ENZIMA COLINESTERASA (DONEZEPILO cierta eficacia) MODAFINILO (atención sostenida)
	OTROS		NEURORHB: habilidades compensadoras (entrenamiento de memoria y atención), mecanismo adaptación

ANEXO 3. APROBACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN



12

DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO REINA SOFÍA ÁREA DE SALUD VII DE MURCIA

D.^a Inmaculada Sellés Navarro, presidenta del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General Universitario Reina Sofía, Área de Salud VII, Murcia Este, le notifica que en la sesión celebrada el 24/04/2018, se examinó la propuesta para que se lleve a cabo en este ámbito el proyecto: **“Esclerosis múltiple y ejercicio físico: impacto en la calidad de vida relacionada con la salud”**, que realizará como investigadora principal la doctora Ainara Sanz Monllor, del servicio de neurología.

Se considera que:

- El estudio se plantea siguiendo los requisitos del Real Decreto 1090/2015 de 4 de diciembre y las normas que lo desarrollan y su realización es pertinente.
- El seguro o la garantía financiera previstos son adecuados.
- Se cumplen los requisitos de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, teniendo en cuenta los beneficios esperados.
- El procedimiento para obtener el consentimiento informado de los pacientes es adecuado, incluyendo el modelo empleado para dicho documento y para la hoja de información a los mismos.
- El plan de reclutamiento de sujetos previsto es adecuado, así como las compensaciones previstas para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.
- La capacidad del investigador, las instalaciones y medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Por lo que este Comité emite **dictamen favorable** para que dicho estudio sea realizado.

Murcia, a 24 de abril de 2018

La Presidenta del CEIC



HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO
REINA SOFÍA - MURCIA
COMITE ETICO DE
INVESTIGACION CLINICA
Inmaculada Selles Navarro

ANEXO 4. HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

TITULO DEL ESTUDIO: ESCLEROSIS MÚLTIPLE Y EJERCICIO FÍSICO: IMPACTO EN LA CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Ainara Sanz Monllor. Servicio de Medicina Interna. Sección de Neurología. Centro: Hospital general universitario Reina Sofía (Murcia). Email: ainarasanzmonllor@gmail.com

INTRODUCCION

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Reina Sofía de Murcia.

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

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

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

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

La finalidad de este estudio es evaluar la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con esclerosis múltiple y explorar los beneficios del ejercicio físico en estos pacientes.

Se trata de un ensayo clínico abierto aleatorizado realizado en un grupo de pacientes con diagnóstico de EM recurrente remitente en seguimiento por el servicio de neurología del Hospital General Universitario Reina Sofía. En un primer momento se medirá la calidad de vida y otras variables (fatiga, depresión, sexualidad y función cognitiva) a través de diferentes cuestionarios, y tras esto se

realizará la aleatorización en dos grupos (grupo control y grupo intervención). El término aleatorización significa asignación al azar a alguno de los dos grupos, teniendo el 50% de posibilidades de formar parte tanto de uno como de otro.

Los pacientes que formen parte del grupo intervención, participarán en un programa de ejercicio físico guiado por un entrenador especializado de 12 semanas de duración (2 sesiones a la semana de 1 hora de duración cada sesión). El programa de ejercicio será llevado a cabo en el Centro de ejercicio físico adaptado “Soriano Trainers” localizado en C/ Torre de la Marquesa, 16, 30008 Murcia.

Una vez finalizado el programa de entrenamiento, se volverá a medir la calidad de vida y otras variables a través de cuestionarios específicos en ambos grupos.

La recogida de información se realizará en las consultas externas de neurología, precisando un total de 2-3 visitas que se harán de forma extraordinaria dada su participación en el estudio, más a parte las visitas que le corresponden por su neurólogo de zona. Se estima una participación de unas 60 personas. El tiempo que se estima para rellenar los cuestionarios es de unos 45-50 minutos durante los cuales se informará del estudio, firmará el consentimiento informado y se completarán los cuestionarios autorrellenables.

La participación en este estudio científico no debe remplazar ningún examen físico específico o de rutina ni tampoco visitas a su médico de familia /neurólogo. Esto no supone ningún cambio en su tratamiento ni condicionamiento para futuros cambios que hubiera que realizar por cualquier otro motivo ajeno al estudio

BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

Numerosos estudios evidencian de forma clara y consistente que **resulta seguro y beneficioso en pacientes con esclerosis múltiple realizar actividad física adaptada a la capacidad de cada persona. Se ha demostrado que realizar actividad física de forma regular en estos pacientes ayuda a manejar algunos síntomas como la fatiga o la inestabilidad y paliar los síntomas provocados por la inactividad y el desacondicionamiento mejorando la capacidad física, incluso en estadios iniciales de la enfermedad, reduciendo el riesgo de desarrollo de comorbilidades como enfermedades cardiovasculares, osteoporosis o diabetes mellitus.**

Como efecto adverso infrecuente, en cada sesión de entrenamiento, podría notar un empeoramiento transitorio de sus síntomas asociados a la enfermedad que, en la mayoría de los casos, remiten en reposo ya que se han relacionado con el aumento transitorio de la temperatura corporal que ocurre al realizar ejercicio.

En caso de aparecer, este agravamiento es temporal, y por tanto no afecta al transcurso de la enfermedad ni supone un impedimento para continuar con el programa de ejercicio físico establecido en este estudio.

A pesar de la existencia de evidencia científica que apoya este estudio, también es posible que no obtenga ningún beneficio para su salud por participar en este estudio.

CONFIDENCIALIDAD

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio. Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y solo su médico del estudio/colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo una situación de urgencia médica o requerimiento legal.

Sólo se transmitirán a terceros y a otros países los datos recogidos para el estudio que en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, nº de la seguridad social, etc. En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito y garantizando la confidencialidad como mínimo con el nivel de protección de la legislación vigente en nuestro país.

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

COMPENSACIÓN ECONÓMICA

Su participación en el estudio no le supondrá ningún gasto. No se recibirá ninguna remuneración por participar en el estudio.

OTRA INFORMACIÓN RELEVANTE

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

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

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

Código del Estudio:

TÍTULO DEL ESTUDIO: ESCLEROSIS MÚLTIPLE Y EJERCICIO FÍSICO: IMPACTO EN LA CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD

HOJA PACIENTE

Yo (nombre y apellidos).....

- He leído la hoja de información que se me ha entregado.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He recibido suficiente información sobre el estudio.
- He hablado con:
(nombre del investigador).
- Comprendo que mi participación es voluntaria.
- Comprendo que puedo retirarme del estudio:
 1. Cuando quiera.
 2. Sin tener que dar explicaciones.
 3. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.
- Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

SI NO

Firma del paciente:

Firma del investigador:

Nombre:

Nombre:

Fecha:

Fecha:

Versión:

Fecha:

Código del Estudio:

TÍTULO DEL ESTUDIO: ESCLEROSIS MÚLTIPLE Y EJERCICIO FÍSICO: IMPACTO EN LA CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD

HOJA REPRESENTANTE LEGAL

Yo (nombre y apellidos)..... En calidad de..... (relación con el participante) de..... (nombre y apellidos del participante)

- He leído la hoja de información que se me ha entregado.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He recibido suficiente información sobre el estudio.
- He hablado con:.....
(nombre del investigador).
- Comprendo que la participación del paciente es voluntaria.
- Comprendo que puede retirarse del estudio:
 1. Cuando quiera.
 2. Sin tener que dar explicaciones.
 3. Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.
- En mi presencia se ha dado a.....(nombre del participante) toda la información pertinente adaptada a su nivel de entendimiento y está de acuerdo en participar.
- Presto mi conformidad para que(nombre del participante) participe en este estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de los datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

SI

NO

Firma del representante:

Firma del investigador:

Nombre:

Nombre:

Fecha:

Fecha:

Versión:

Fecha:

Código del Estudio:

TÍTULO DEL ESTUDIO: ESCLEROSIS MÚLTIPLE Y EJERCICIO FÍSICO:
IMPACTO EN LA CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD

HOJA FACULTATIVO

Yo..... (nombre y apellidos del testigo) declaro bajo mi responsabilidad que (nombre y apellidos del participante)

- Ha leído (o se le ha leído, en el caso en que el paciente no pueda leer), la hoja de información que se le ha entregado.
- Ha podido hacer preguntas sobre el estudio.
- Ha recibido suficiente información sobre el estudio.
- Ha hablado con:
(nombre del investigador).
- Comprende que su participación es voluntaria.
- Comprende que puede retirarse del estudio:
 1. Cuando quiera.
 2. Sin tener que dar explicaciones.
 3. Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.
- Ha expresado libremente su conformidad para participar en el estudio en este estudio y da para el acceso y utilización de los datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

SI

NO

Firma del testigo:

Firma del investigador:

Nombre:

Nombre:

Fecha:

Fecha:

Este documento se firmará por duplicado quedándose una copia el investigador y otra el paciente

Versión:

Fecha:

- Minusvalía: __ Sí → Porcentaje de minusvalía: _____
 __ No
 __ No sabe/ No contesta

2) DATOS CLÍNICOS

Fecha de diagnóstico ____ / ____ / ____ Tiempo de evolución (años): _____
 EDSS: _____

TME actual: () Acetato de Glatiramero
 () IFN beta 1a
 () IFN beta 1b
 () IFN pegilado
 () Teriflunomida
 () Dimetilfumarato
 () Fingolimod
 () Natalizumab
 () Alemtuzumab
 () Cladribina

Historia de brotes: ____ / ____ / ____

IMC _____ (Peso _____ Talla _____)

Bandas oligoclonales en LCR: _____

3) ESTILOS DE VIDA

ACTIVIDAD FÍSICA

¿Hace alguna actividad física?

Nunca < 1 día/semana 1 – 2 días/semana 3 – 4 días/semana ≥ 5 días/semana

Clasificar cada actividad en: **vigorosa** (requiere un esfuerzo físico fuerte y te hace respirar mucho más fuerte de lo normal) o **moderada** (requiere un esfuerzo físico moderado y te hace respirar un poco más fuerte de lo normal). Dejar estas casillas en blanco si es caminar.

Tipo de actividad: _____ minutos/semana: _____ Vigorosa

Moderada

TABACO

¿Fuma? Nunca ha fumado Fumador diario Fumador ocasional Exfumador

Cig/día: _____

ALCOHOL

¿Consume alcohol? No bebe Bebedor diario Bebedor ocasional

AUDIT-C:

¿Con qué frecuencia consume alguna “bebida alcohólica”?:

0) Nunca 1) ≤ 1 /mes 2) 2-4/mes 3) 2-3/sem 4) ≥ 4 /sem

¿Cuántas consumiciones de alcohol suele realizar en un día de consumo normal?

0) 1-2 1) 3-4 2) 5-6 3) 7-9 4) ≥ 10

¿Con qué frecuencia toma 6 o más consumiciones (6UBE) en una sola ocasión?

0) Nunca 1) ≤ 1 /mes 2) 1/mes 3) 1/sem 4) A diario o casi a diario

Puntuación AUDIT-C: _____ (Positivo en abuso de alcohol = hombres ≥ 5 / mujeres ≥ 4)
