



## **GRADO DE FISIOTERAPIA**

### **TRABAJO DE FIN DE GRADO**

**EFICACIA DEL TRATAMIENTO SOBRE LA MUSCULATURA DEL PUENTE  
MIODURAL Y DEL MOVIMIENTO "HEAD NODDING" DE LAS CERVICALES  
EN LA DISMINUCIÓN DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA EN PACIENTES  
CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE RECURRENTE-REMITENTE:  
UN PROTOCOLO DE ESTUDIO.**



**EFFICACY OF TREATMENT ON MYODURAL BRIDGE MUSCULATURE AND  
CERVICAL HEAD NODDING IN DECREASING THE INFLAMMATORY  
RESPONSE IN PATIENTS WITH RELAPSING-REMITTING MULTIPLE  
SCLEROSIS: A STUDY PROTOCOL.**

---

**Autora:** Marta Frutos Cotado

**Tutor/Director:** Leandro Hernán Caamaño Barros

Torrelavega – mayo 2024 (Curso 2023/2024)

## Declaración de Autoría y Originalidad del Trabajo Fin de Grado

A rellenar por el Director/a y entregar por el alumno/a en el Campus Virtual junto con la "Entrega final a tribunal"

En caso de que el TFG conste de Director y Co-director deberán enviar cada uno su documento firmado a la Comisión

La presente declaración deberá ser firmada por el director/a y el alumno/a del Trabajo Fin de Grado, con el objetivo de comprender y comprometerse tanto en la autoría como en la originalidad del TFG realizado. El término "original" queda referido a que en ningún caso pueda ser un trabajo plagiado, en conjunto o en parte, ni presentado con anterioridad por el alumno en ninguna otra asignatura. Se deberán citar las fuentes utilizadas y ser debidamente recogidas en la bibliografía.

Y en relación a lo anterior, yo, MARTA FRUTOS COTADO alumno/a del Grado en FISIOTERAPIA de las Escuelas Universitarias Gimbernat-Cantabria, en relación con el Trabajo Fin de Grado presentado para su defensa y evaluación el Curso 2023-2024 declaro que asumo la originalidad del TFG que lleva por título;

EFICACIA DEL TRATAMIENTO SOBRE LA MUSCULATURA DEL PUENTE MIODURAL Y DEL MOVIMIENTO "HEAD NODDING" DE LAS CERVICALES EN LA DISMINUCIÓN DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE RECURRENTE-REMITENTE: UN PROTOCOLO DE ESTUDIO.

Y asimismo declaro que depositando este TFG (Trabajo Fin de Grado) y firmando el presente documento confirmo que:

- Este TFG es original y he citado las fuentes de información debidamente
- En relación a la autoría del TFG, asumo que la autoría es compartida; alumno/a y Director/a
- Si tuviera la oportunidad de presentar este trabajo bien sea mediante una comunicación o poster en un Congreso u otro tipo de evento, siempre me comprometeré a; o Pedir autorización al Director de mi TFG para su presentación
  - Informar al SUIGC (Escuelas Universitarias Gimbernat-Cantabria, [suigc@eug.es](mailto:suigc@eug.es))
  - Hacer figurar tanto el nombre del Director como hacer referencia a que "El presente trabajo forma parte del TFG realizado en las Escuelas Universitarias Gimbernat-Cantabria)

Yo LEANDRO HERNÁN CAAMAÑO BARROS Director/a del TFG del alumno/a MARTA FRUTOS COTADO con el título anteriormente descrito, firmando el presente documento me comprometo a;

- Si quisiera publicar o utilizar datos del TFG siempre pediré autorización al alumno/a
- Haré referencia a que el presente trabajo forma parte del TFG realizado en la Escuela Universitaria Gimbernat Cantabria
- Siempre haré figurar el nombre del alumno/a en el mismo y el nombre de la Escuela
- Informar al SUIGC (Escuelas Universitarias Gimbernat-Cantabria, [suigc@eug.es](mailto:suigc@eug.es))

Y para que así conste, con fecha 24 del mes Mayo del año 2024

FDO; Director/a del TFG

FDO; Alumno/a del TFG

CAAMAÑO  
BARRIOS  
LEANDRO  
HERNAN -  
47451946W

Firmado digitalmente por CAAMAÑO BARRIOS LEANDRO HERNAN - 47451946W  
Fecha: 2024.05.24 07:51:52 +02'00'



## INDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN - JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>1</b>
1.1. CONCEPTUALIZACIÓN/CONTEXTUALIZACIÓN DE LA EM.....	1
1.1.1. Definición.....	1
1.1.2. Etiología.....	1
1.1.3. Epidemiología.....	2
1.1.4. Clasificación: Tipos de EM.....	2
1.1.5. Diagnóstico.....	3
1.1.6. Manifestaciones clínicas.....	4
1.1.7. Tratamiento farmacológico.....	4
1.1.8. Tratamiento rehabilitador/terapia física.....	5
1.2. INTERVENCIÓN SOBRE LA MUSCULATURA SUBOCCIPITAL, EL PUENTE MIDURAL Y EL MOVIMIENTO “HEAD NODDING”.....	6
1.3. IMMUNOPATOGENESIS DE LA EM.....	7
<b>2. JUSTIFICACIÓN CIENTÍFICA.....</b>	<b>8</b>
<b>3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....</b>	<b>9</b>
3.1. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	9
3.2. HIPÓTESIS.....	10
3.3. OBJETIVOS.....	10
<b>4. MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>11</b>
4.1. DISEÑO.....	11
4.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	11
4.2.1. Selección de la muestra.....	12
4.3. VARIABLES.....	14
4.4. HERRAMIENTAS DE MEDIDA.....	14
4.5. PROCEDIMIENTO.....	16
4.5.1. Intervención y técnicas.....	16
4.5.2. Enmascaramiento.....	18
4.5.3. Procedimiento de recogida de la información.....	19
4.5.4. Recursos necesarios para el ensayo clínico.....	20
4.6. ASPECTOS ÉTICOS DEL ESTUDIO.....	21
4.7. PLAN DE ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS.....	22
<b>5. PLAN DE TRABAJO.....</b>	<b>24</b>
<b>6. APLICABILIDAD Y UTILIDAD PRÁCTICA DE LOS RESULTADOS.....</b>	<b>28</b>
<b>7. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.....</b>	<b>30</b>
<b>8. ANEXOS.....</b>	<b>32</b>
<b>9. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>60</b>

## ABREVIATURAS

AEF	Asociación Española de Fisioterapia
CEIC	Comité Ético de Investigación Clínica
CEIM	Comité Ético de Investigación con Medicamentos
DeCS	Descriptores de Ciencias de la Salud
EBV	Virus de Epstein-Barr
ECA	Ensayo Clínico Aleatorizado
EM	Esclerosis Múltiple
EMPP	Esclerosis Múltiple Primaria Progresiva
EMRR	Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente
EMSP	Esclerosis Múltiple Primaria Progresiva
EVA	Escala Visual Analógica
FIS	Fondo de Investigaciones Sanitarias
IMC	Índice de Masa Corporal
JCR	Journal Citation Reports
LCR	Líquido Cefalorraquídeo
MDB	Miodural Bridge (puente miodural)
MeSH	Medical Subject Heading
OCI	Oblicuo inferior de la cabeza
OCS	Oblicuo Superior de la cabeza
PICO	Patient-Intervention-Comparison-Outcomes
RCPma	Recto mayor posterior de la cabeza
RCPmi	Recto menor posterior de la cabeza
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
SDM	Spinal Dura Mater
SEN	Sociedad Española de Neurología
SJR	Scientific Journal Rankings
SNC	Sistema Nervioso Central
TAC	Tomografía Axial Computarizada
TFG	Trabajo Fin de Grado

## ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

<b>Tablas</b>		<b>Pág.</b>
1	Pregunta de investigación PICO.....	9
2	Tamaño de la muestra (Epidat).....	13
3	Variables del estudio.....	14
4	Recursos necesarios para el ensayo clínico.....	20
5	Cronograma del Plan de Trabajo del estudio.....	27
6	Memoria económica para el ensayo clínico.....	54

<b>Figuras</b>		<b>Pág.</b>
1	Comparación de la estructura de una neurona sana y dañada (EM).....	1
2	Mapa de prevalencia de la EM en el mundo.....	2
3	Tipos de Esclerosis Múltiple.....	3
4	Áreas afectadas y síntomas de la EM.....	4
5	Protocolo consensuado para el tratamiento de la EM.....	5
6	Músculos suboccipitales.....	6
7	Conexión entre RCPmi y Duramadre.....	6
8	Puente Miodural MDB.....	6
9	MDB y relación con Duramadre.....	6
10	Movimiento de rotación de la cabeza.....	7
11	Flexo-extensión cervical superior.....	7
12	Movimiento de “Head Nodding”.....	7
13	Esquema de desarrollo del Ensayo Clínico Aleatorizado (ECA).....	11
14	Tratamiento del Puente Miodural (MBD).....	16
15	Protocolo de ejercicios pasivos al G1 (grupo experimental).....	17
16	Protocolo de ejercicios activos al G1 (grupo experimental).....	17
17	Protocolo de ejercicios pasivos al G1 (grupo control).....	18
18	Protocolo de ejercicios activos al G1 (grupo control).....	18
19	Cuadro de fortalezas y debilidades del estudio.....	31

## RESUMEN

**Introducción:** La Esclerosis Múltiple es una enfermedad Inflamatoria, desmielinizante y crónica con amplia repercusión sociosanitaria y económica.

Hace tiempo que se investiga el Puente Miodural como estructura capaz de influir en los movimientos de la duramadre. También se está estudiando la influencia de las tracciones meníngeas en el flujo del LCF, habiendo evidencias de que los movimientos “Head Nodding” y rotaciones de las cervicales superiores hacen que se renueve más rápidamente. Se plantea este Protocolo de investigación al no encontrar ningún estudio que analice la posible relación entre las movilizaciones miodurales y la concentración de marcadores inflamatorios y su implicación en la sintomatología de la EMRR.

**Objetivo:** Comprobar la eficacia de la intervención fisioterapéutica sobre el Puente Miodural en la disminución de los marcadores inflamatorios y una mejoría en las manifestaciones y síntomas más habituales de la EM.

**Material y métodos:** Se realizará un ensayo clínico aleatorizado, controlado, experimental y prospectivo a doble ciego. La población diana son pacientes diagnosticados de EMRR divididos en dos grupos. El grupo de Experimentación se someterá a una intervención basada en movilizaciones miodurales, que consistirá en movimientos de “Head Nodding”, rotaciones cervicales altas y estimulación de la musculatura suboccipital.

**Plan de análisis de los resultados:** Se realizarán pruebas de saliva al inicio y final del estudio para comprobar si hay cambios en los biomarcadores inflamatorios estudiados, además de pruebas y test para analizar el resto de las variables propuestas.

Las técnicas estadísticas que utilizar se elegirán una vez se haya determinada la Normalidad o no de la muestra.

**Discusión/conclusión:** En el caso de confirmarse la hipótesis de investigación, se abrirían nuevas vías para el tratamiento de la EMRR y para la investigación de esta enfermedad.

**Palabras clave:** Esclerosis múltiple, Puente miodural, Head Nodding, Biomarcadores inflamatorios.

## ABSTRACT

**Introduction:** Multiple Sclerosis is an inflammatory, demyelinating and chronic disease with broad socio-health and economic repercussions.

The myodural bridge has long been investigated as a structure capable of influencing the movements of the dura mater. The influence of meningeal traction on the flow of cerebrospinal fluid is also being studied, and there is evidence that head nodding and upper cervical rotations cause CSF to be renewed more rapidly. This protocol is proposed because no study has been found that analyses the possible relationship between myodural mobilisations and the concentration of inflammatory markers and their involvement in the symptoms of RRMS.

**Objective:** To verify the efficacy of physiotherapy intervention on the Myodural Bridge in reducing inflammatory markers and improving the most common manifestations and symptoms of MS.

**Material and methods:** A randomized, controlled, experimental, and prospective double-blind clinical trial was conducted. The target population is patients diagnosed with RRMS divided into two groups. The Experimentation group will undergo an intervention based on myodural mobilizations, which will consist of Head Nodding movements, high cervical rotations and stimulation of the suboccipital muscles.

**Results analysis plan:** Saliva tests will be carried out at the beginning and end of the study to check if there are changes in the inflammatory biomarkers studied, as well as tests to analyze the rest of the proposed variables.

The statistical techniques to be used will be chosen once it has been determined whether the sample is normal or not.

**Discusión/conclusión:** If the research hypothesis is confirmed, new avenues for the symptomatic treatment of RRMS and for RRMS research will be opened.

**Key words:** Multiple Sclerosis, Myodural Bridge, Head Nodding, Inflammatory Biomarkers.

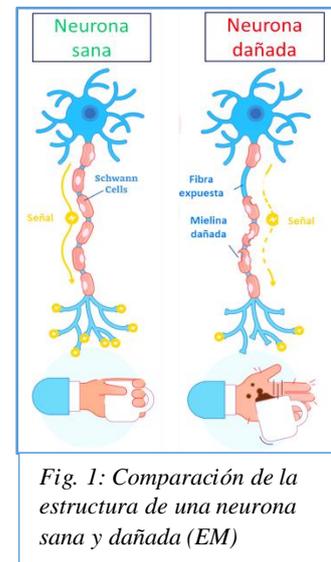
# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1. CONCEPTUALIZACIÓN/CONTEXTUALIZACIÓN

### 1.1.1 Definición

La EM<sup>1</sup> es una enfermedad inflamatoria desmielinizante crónica y, generalmente progresiva, que afecta al SNC, produciendo destrucción focal de las vainas de mielina, con formación de lesiones cicatriciales astrocíticas y daño variable de los axones (3, 4).

La mielina que rodea y protege las fibras nerviosas se deteriora, dando lugar a placas de desmielinización que se distribuyen en diferentes localizaciones y provoca la aparición de los síntomas, al impedir una adecuada transmisión de los impulsos eléctricos (figura 1).



### 1.1.2 Etiología

La causa de la enfermedad es desconocida, relacionándose como teoría coincidente causal la unión de factores ambientales, como la latitud del globo terrestre (5), con factores genéticos (4), que al coincidir en una persona originan una alteración de la respuesta inmunitaria causante de la respuesta inflamatoria de la enfermedad (6).

Se han definido también factores de riesgo como (17):

- Enfermedades virales, especialmente los virus del herpes 6 y virus Epstein-Barr (7).
- Déficit de Vitamina D, vinculado a latitudes con una menor exposición solar y menor producción de vitamina D en el organismo (7, 8).
- Origen étnico. Hay autores que introducen la etnia como un factor más (9). Pensamos que esté más relacionado con la zona de ubicación en el globo terrestre que con la propia etnia.

---

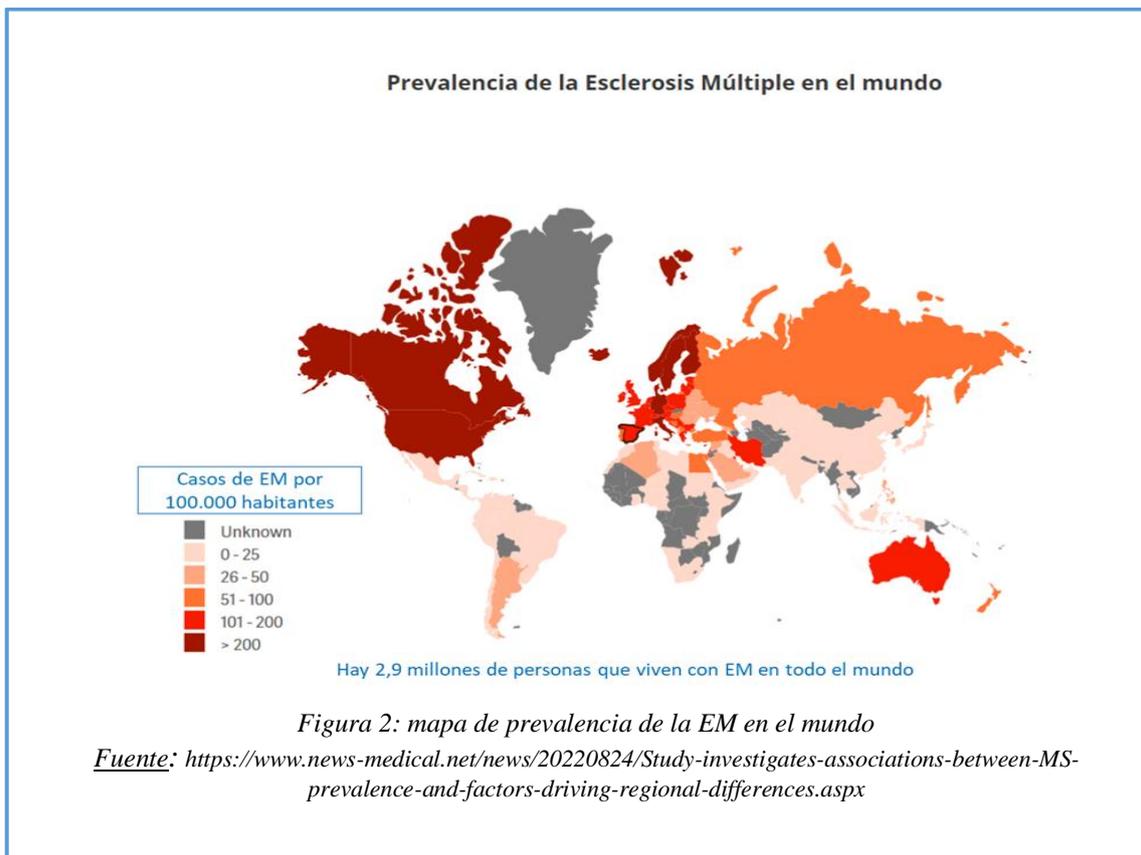
<sup>1</sup> La **esclerosis múltiple** (EM) se describió como patología hace más de 130 años, a pesar de que varios autores identificaron años antes sus manifestaciones anatomopatológicas y clínicas, fue Charcot, en 1868, quién acuñó los aspectos tanto clínicos como evolutivos referentes a la EM (1,2).

- Hábitos tóxicos y obesidad: mayor riesgo de padecer EM en fumadores, consumidores de alcohol y adolescentes con IMC elevado (10).

### 1.1.3 Epidemiología

La EM es, en los países desarrollados, la primera causa de discapacidad no traumática en los adultos jóvenes. Su inicio suele ser entre los 20-40 años, afectando con mayor frecuencia a las personas de sexo femenino.

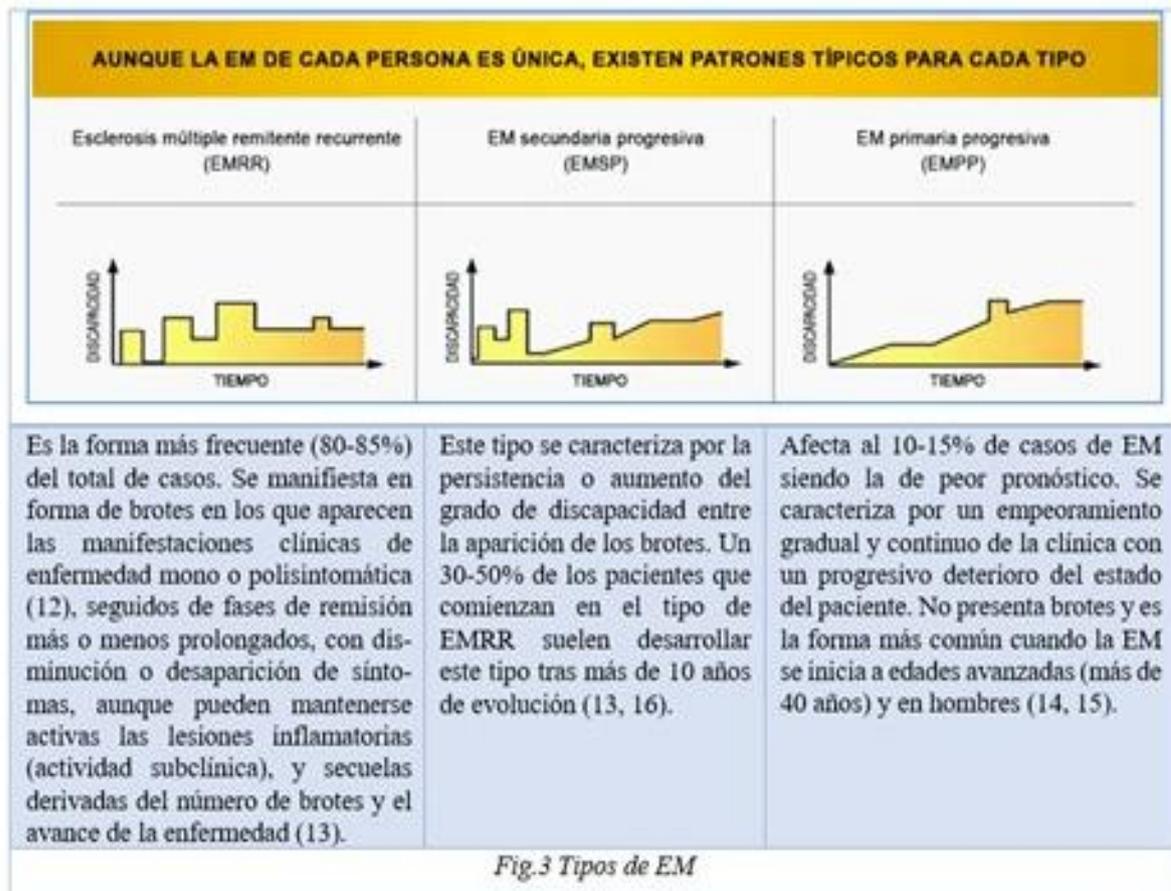
Se estiman cerca de 3 millones de personas en el mundo que padecen EM (figura 2), afectando a más de 55.000 en España, según la Sociedad Española de Neurología (SEN). España es una región de prevalencia media-alta, entre 80-180 casos por 100.000 habitantes, con una incidencia de 4,2 nuevos casos anuales por 100.000 habitantes, afectando en mayor proporción a mujeres (ratios por sexo de 3,5/1) (8).



### 1.1.4 Clasificación: Tipos de EM

Se definen tres tipos o formas de instaurarse y progresar la enfermedad en función de sus manifestaciones o clínica y de la evidencia radiológica de la enfermedad (figura 3).

Esta clasificación ha sido actualizada en el año 2013 por el International Advisory Committee on Clinical Trials of Multiple Sclerosis (11)



### 1.1.5 Diagnóstico

Al tener la EM un comportamiento clínico tan heterogéneo, no existen pruebas clínicas ni complementarias determinantes por lo que se utiliza una batería diagnóstica que incluye:

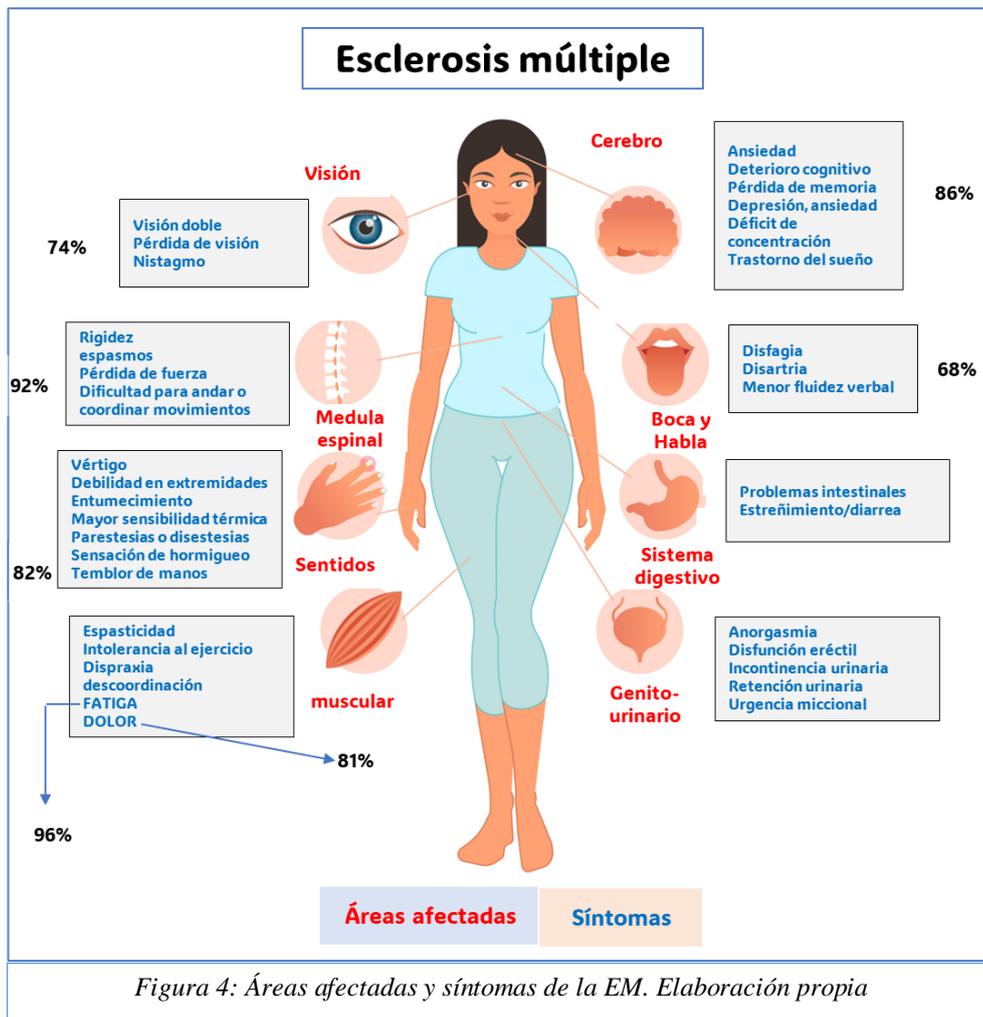
- Anamnesis con exploración física y estudio neurológico completo.
- Pruebas analíticas:
  - o Investigación de parámetros bioquímicos en sangre
  - o Análítica de LCR (por punción lumbar)
- Pruebas de imagen: TAC y RMN<sup>2</sup>
- Estudio de Potenciales Evocados (Neurofisiología).

<sup>2</sup> La Resonancia Magnética Nuclear ha supuesto un gran avance para el diagnóstico de la enfermedad y sus lesiones

### 1.1.6 Manifestaciones clínicas

La EM es conocida como "la enfermedad de las mil caras" por la variedad de síntomas que puede presentar. Cada caso es único y tanto los síntomas como la evolución de la enfermedad varía de una persona a otra, evolucionando de forma distinta en función del área dañada del SNC y de la capacidad de recuperación del organismo.

En la figura 4 representamos las áreas más comunes de afectación orgánica de la EM y los síntomas destacados en los distintos estudios consultados (18- 24).



### 1.1.7 Tratamiento Farmacológico

El tratamiento farmacológico va a estar orientado a tratar la EM dependiendo de la fase en la que se encuentre, pudiéndose diferenciar (figura 5):

- El tratamiento del brote.

- Tratamiento sintomático.
- Tratamiento de mantenimiento entre brotes y modificadores del curso de la enfermedad.

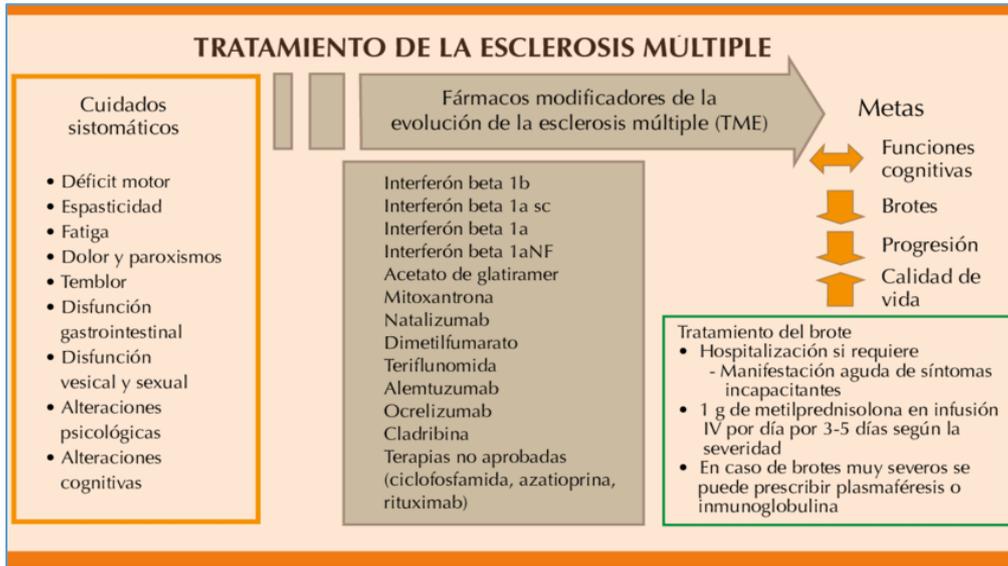


Fig. 5: Protocolo consensuado para el tratamiento de la EM. Fuente: Aguilar PA (25)

### 1.1.8 Tratamiento Rehabilitador/Terapia física

En tratamiento de la EM debe ser multidisciplinar e incluir terapias rehabilitadoras a fin de potenciar y preservar el movimiento, reducir la fatiga y dolor, y facilitar la mayor independencia del paciente en las ABVD, así como mejorar su calidad de vida.

El tratamiento fisioterapéutico utiliza técnicas específicas que se han demostrado útiles y que buscan reducir disfuncionalidades o discapacidades que interfieren en las actividades del paciente (26). Existen estudios que concluyen en la idoneidad del ejercicio físico en pacientes de EM, relacionando éste con tasas de recaída más baja y mejoría en la marcha y movilidad en general (27).

## 1.2. INTERVENCIÓN SOBRE LA MUSCULATURA SUBOCCIPITAL, EL PUENTE MIODURAL Y EL MOVIMIENTO "HEAD NODDING"

La musculatura suboccipital (fig. 6) la componen el RPCma, RPCmi, OCS y OCI. Tienen una importante función estabilizadora de la cabeza y participan en movimientos de extensión, rotaciones e inclinaciones cervicales superiores por sus orígenes e inserciones.

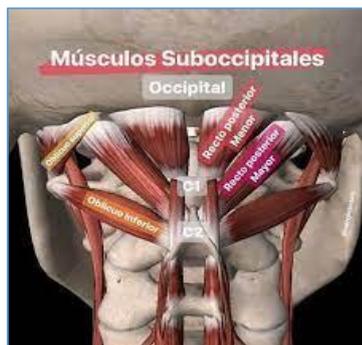


Fig. 6: Músculos suboccipitales

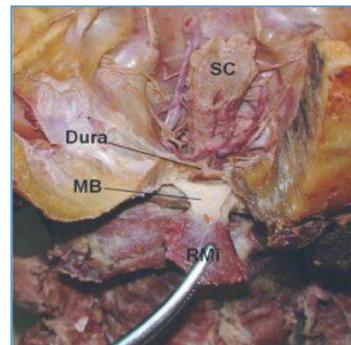


Fig.7: Conexión entre RCPmi y Duramadre

El MDB es una estructura de tejido conectivo (fig.7,8) que conecta los músculos suboccipitales con la SDM a su paso por los espacios atlanto-occipital posterior y atlanto-axial (30). La conexión entre la musculatura suboccipital y la Duramadre espinal cervical a través de esta estructura hace que las fuerzas de contracción y tracción de esta musculatura se transmita directamente a la duramadre. Los movimientos de flexo-extensión de las cervicales superiores, así como las inclinaciones y rotaciones laterales hacen que esta musculatura realice contracciones y tracciones de la duramadre a través del MDB (fig. 9).



Fig. 8: Puente Miodural MDB (33)

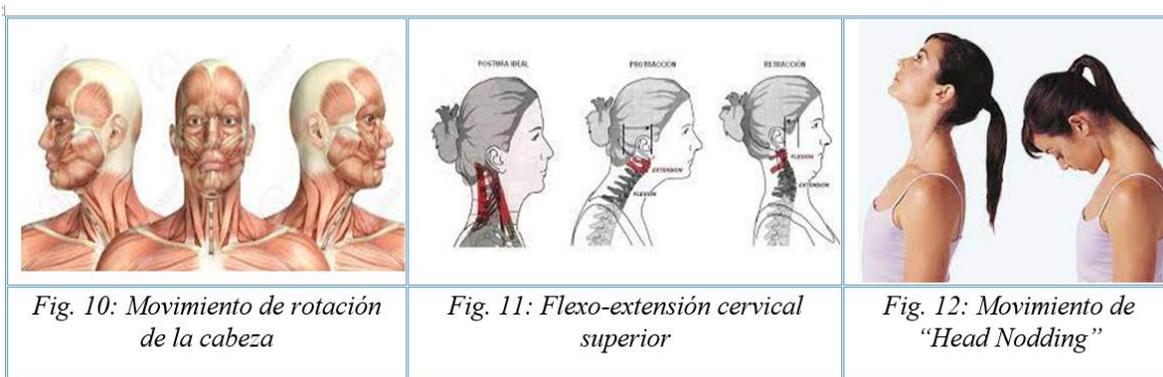


Fig. 9: MDB y relación con Duramadre (33)

La ubicación, propiedades de las fibras y características del MDB pueden tener que ver con el impedimento del repliegue del SDM, así como la transmisión propioceptiva de estímulos, la integridad del espacio subaracnoideo y la circulación del LCR. (32)

El LCR nutre el tejido neural y elimina los productos de desecho metabólicos del SNC junto con los vasos intracraneales; ayuda a mantener la homeostasis intracraneal y su circulación implica la producción, el drenaje y la reabsorción de líquido dentro del SNC (29).

El MDB puede actuar como una bomba dinámica para la circulación del LCR (28). Diversos estudios han demostrado que los movimientos de rotación (fig. 10), protracción y retracción cervical superior (fig. 11) y los movimientos de “Head Nodding”<sup>3</sup>(fig.12), pueden alterar el volumen, velocidad y presión del flujo del LCR (29).



### 1.3 INMUNOPATOGÉNESIS DE LA EM.

Se cree que la EM es una enfermedad autoinmune que se produce por una activación inadecuada de las células T específicas de mielina. Estas células se activan fuera del SNC, pero pueden atravesar la barrera hematoencefálica y migrar al SNC. Una vez ahí, se produce una fase de “reactivación local” y pueden proliferar y sobre estimular algunas células gliales haciendo que secreten citoquinas proinflamatorias que pueden provocar la desmielinización y el daño axonal y de los oligodendrocitos.

Estas citoquinas se pueden encontrar en el LCR, en sangre, orina, lágrimas y también en saliva, por lo que puede analizarse su concentración en todos estos fluidos.

Hay estudios que evidencian que los análisis de citoquinas en saliva tienen resultados fiables y pueden ser un buen predictor en enfermedades inflamatorias, por lo tanto, es una forma válida y efectiva para realizar estudios de investigación. (44, 45).

<sup>3</sup> El movimiento de “**Head Nodding**” consiste en hacer una extensión cervical máxima desde una posición neutral, volver al origen y después realizar una flexión cervical máxima para acabar de nuevo en posición neutral

## 2. JUSTIFICACIÓN CIENTÍFICA

*“La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria crónica del sistema nervioso central (SNC) de carácter autoinmune que ocasiona desmielinización y daño axonal. Es la segunda causa de discapacidad en adultos jóvenes en los países desarrollados”* (34).

A pesar del elevado número de estudios sobre la enfermedad aún quedan lagunas en una definición nosológica clara de la EM por lo que es importante por parte de todas las disciplinas de las ciencias de la salud seguir investigando sobre este problema dadas las repercusiones socioeconómicas y la importante afectación en la calidad de vida de las personas afectadas (35).

En la EM, las lesiones se producen con una mayor o menor implantación a lo largo de las estructuras del SNC y podemos encontrarnos con una clínica variada y diferenciada de unos pacientes a otros. El importante número de pacientes que se diagnostican anualmente, y la larga evolución de la enfermedad en muchos de ellos, unido a la importante discapacidad física que genera, con aumento progresivo de demanda de recursos sanitarios, nos obliga a definir nuevas estrategias terapéuticas que mejoren el pronóstico a corto, medio y largo plazo.

El tratamiento de elección para los pacientes con EM se ha fundamentado en la terapia farmacológica dirigida al alivio de los síntomas y a la prevención de los brotes o a su distanciamiento temporal, aunque en la actualidad existe mayor evidencia de los beneficios de la activación física terapéutica manual o instrumental (fisioterapia) en algunos de los síntomas o limitaciones de las personas con EM, habiéndose objetivado mejoras en la movilidad, la fatiga, la fuerza muscular y calidad de vida (36).

Considerando las posibilidades de intervención terapéutica de la fisioterapia a la luz de las investigaciones que se están llevando a cabo sobre los beneficios de la movilización del LCR en la patología neurodegenerativa o de afectación del SNC, desde las estructuras del Puente Miodural y con terapias de movimientos controlados y protocolizados de flexo-extensión (Head Nodding) y rotaciones de la cabeza (28, 29, 31-33), consideramos de interés abrir esta vía de investigación con la propuesta del presente ensayo clínico para comprobar los efectos que tienen estas técnicas en la clínica inflamatoria de los pacientes de EM (dolor,

fatiga, vértigos, deterioro del equilibrio, etc.), en la búsqueda de soluciones para la mejora de la calidad de vida de los pacientes.

Al no haber encontrado evidencia científica tras una amplia revisión bibliográfica sobre los beneficios de la instauración de técnicas fisioterapéuticas de movilización del LCR en la clínica de la EM y tras interpretar los contenidos teóricos de nuestra formación y los argumentos científicos existentes en recientes publicaciones sobre los beneficios de facilitar la correcta movilización del LCR, proponemos la realización del presente ensayo clínico que, en caso favorable, servirá para dar luz a nuevas posibilidades terapéuticas, a fin de evitar el excesivo consumo de fármacos y sus efectos secundarios y la mejora integral de las manifestaciones inflamatorias de esta enfermedad.

### 3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

#### 3.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

Atendiendo el planteamiento definido en la Justificación de que “la ayuda en la movilización y correcta circulación del LCR mejora la sintomatología inflamatoria” y existiendo evidencia científica de los beneficios observados en otros problemas de salud (cefaleas crónicas, dolores temporomandibulares, cervicalgias, etc.) (31, 32) aplicando las técnicas facilitadoras de una correcta circulación del LCR, con el presente protocolo de ensayo clínico pretendemos dar respuesta a la siguiente pregunta de investigación: **“¿Es eficaz la actuación terapéutica sobre la musculatura del puente miodural y el "head nodding" en la reducción de la respuesta inflamatoria de los pacientes de EMRR?**

Sometemos la pregunta a la metodología PICO, para determinar las variables de análisis y facilitar la descripción de la hipótesis y objetivos en la tabla 1

<b>P (Patient)</b>	Personas diagnosticadas de EMRR
<b>I (Intervention)</b>	Activación de la musculatura del Puente Miodural, Head Nodding y rotaciones cervicales altas.
<b>C (Comparison)</b>	Grupo control con terapia fisioterapéutica placebo.
<b>O (Outcomes)</b>	Reducción de respuestas inflamatorias (dolor, fatiga, diplopía, nistagmo, vértigo) y mejora de calidad de vida.

*Tabla 1: Pregunta de investigación PICO*

## **3.2 HIPÓTESIS**

En base a nuestra pregunta de investigación nuestra hipótesis es “La aplicación de técnicas de tratamiento y movilización de la musculatura suboccipital y MDB, junto con los movimientos de “Head Nodding” y rotaciones de las cervicales superiores en los pacientes con diagnóstico de EMRR con tratamiento farmacológico, es más eficaz que la sola utilización de tratamiento farmacológico para disminuir los síntomas inflamatorios, el número de brotes y aumentar mejora en la calidad de vida”.

## **3.3 OBJETIVOS**

### **3.3.1. Objetivo general**

Determinar la eficacia de las técnicas de fisioterapia sobre el puente midodural y los movimientos de “Head Nodding” en los pacientes con EMRR en la mejora de los síntomas inflamatorios y la calidad de vida junto a la disminución del número de brotes.

### **3.3.2. Objetivos específicos.**

- Conocer el impacto estas técnicas en la reducción de los factores inflamatorios TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 y IFN-g.
- Analizar la efectividad de ambas técnicas en la disminución del dolor, utilizando la Escala Visual Analógica (EVA).
- Determinar su efectividad en la disminución de la fatiga utilizando para su objetivación la Escala de impacto de la Fatiga modificada (MFIS).
- Conocer su impacto y efectividad sobre la espasticidad, objetivado con la Escala Asworth (pasada antes y después del ensayo).
- Conocer si la aplicación de las técnicas mejora la calidad de vida de los pacientes utilizando las Escalas FAMS y MSQOL-54, específicas para las personas con EM.
- Determinar si hay cambios en la calidad del sueño y la salud mental del sujeto mediante el “Cuestionario de Pittsburg” de calidad d sueño y la “EHAD” (Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión).

## 4. MATERIAL Y MÉTODOS

### 4.1 DISEÑO:

Para responder a la hipótesis que se plantea en nuestro TFG, se va a realizar un Protocolo de estudio de Ensayo Clínico Aleatorizado (ECA), experimental, controlado, prospectivo y de carácter analítico. Para su desarrollo se sigue el esquema representado en la figura 12.

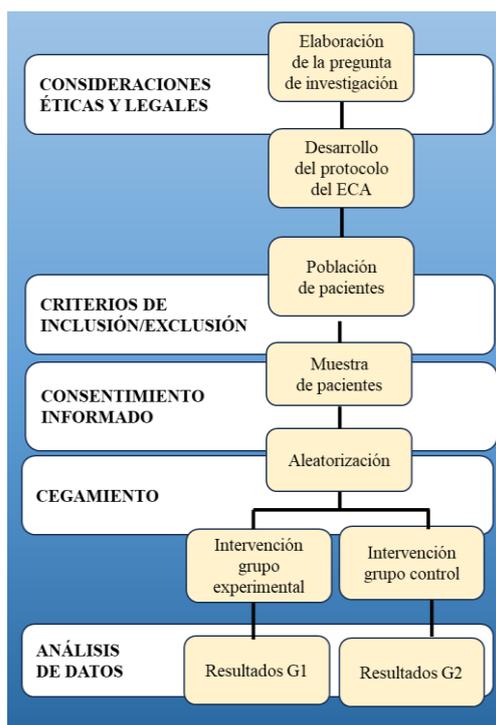


Fig. 13.: Esquema del ECA (37)

para cubrir los objetivos del estudio.

Es un *estudio analítico* porque pretende comparar los dos grupos sacando relaciones causa-efecto estadísticamente significativas.

### 4.2 POBLACIÓN DE ESTUDIO

La población de estudio serán sujetos diagnosticados de EMRR, que hayan tenido al menos dos brotes en los últimos dos años y que estén siendo tratados farmacológicamente por su proceso patológico. Por proximidad y posibilidades de la responsable del estudio, esta población se seleccionará de entre los pacientes de la Asociación Cántabra de Esclerosis

Múltiple (ACDEM), en la que hay 242 personas diagnosticadas de EM y de la Asociación de Esclerosis Múltiple de Bizkaia (ADEMBI), que cuenta con 938 personas diagnosticadas de EM. La muestra se conformará con un número representativo de personas de la población definida.

#### **4.2.1. Selección de la muestra.**

La selección de la muestra se realiza al azar de entre los pacientes de las asociaciones mencionadas que cumplan los criterios de inclusión y participen de forma voluntaria e informada. Para ello recibirán una amplia y clara información del ensayo clínico (**anexo 8**), que se completará con la firma del consentimiento de participación voluntaria e informada en el mismo (**anexo 9**). En este apartado la selección está subordinada a los siguientes aspectos:

- *Aleatorización*: Todas las personas que participen en el proceso pasarán a formar parte del grupo experimental (G1) o del grupo de control (G2) de manera aleatoria gracias al software OxMar (Oxford Minimization and Randomization) que fue originalmente publicado como software de código abierto en el año 2014<sup>4</sup>, y que sirve para hacer aleatorización simple de la muestra.

La aleatorización de la muestra es fundamental para dar validez interna al estudio al evitar sesgos de selección (los/as participantes son asignados/as a uno u otro grupo al azar mediante el software informático y el/la investigador/a no participa en la asignación).

- *Criterios de inclusión*: La muestra a participar en el ensayo clínico deberán cumplir los siguientes requisitos:
  - Ser mayores de edad (más de 18 años)
  - Tener un diagnóstico de EMRR de más de dos años de evolución y que hayan tenido dos brotes o más en los últimos dos años, con manifestaciones de respuesta inflamatoria (alteración de funciones cognitivas, sensoriales, motoras).

---

<sup>4</sup> O'Callaghan CA. PLoS ONE. 2014;9: e110761

- Criterios de exclusión: Como criterios de exclusión se establecen los siguientes:
  - Estar recibiendo o haber recibido en los últimos 3 meses otras técnicas o tratamientos de terapia física que puedan enmascarar los resultados del tratamiento propuesto para este ensayo.
  - Historia de lesión traumática y cirugía craneal o cervical relacionadas con las zonas de tratamiento.
  - Padecer alguna patología musculoesquelética relacionada con cabeza y cuello (hernias, estenosis, osteoporosis, tumores, etc.).
  - Personas con procesos depresivos graves o con alteración del SNC.
  - Estado avanzado de discapacidad o dependencia que pueda sesgar o dificultar las evaluaciones funcionales y resultados del estudio.
  - Mujeres en estado de gestación.
  
- Determinación del tamaño muestral. Para poder determinar el tamaño de la muestra para que sea estadísticamente significativa, utilizaremos la herramienta EPIDAT 4.2, sacada de [www.sergas.es](http://www.sergas.es) (Servizo Galego de Saúde).

**[1] Tamaños de muestra. Comparación de proporciones independientes:**

**Datos:**

Proporción esperada en:

Población 1: 50,000%

Población 2: 25,000%

Razón entre tamaños muestrales: 1,00

Nivel de confianza: 95,0%

**Resultados:**

Potencia (%)	Tamaño de la muestra*		
	Población 1	Población 2	Total
80,0	58	58	116

\*Tamaños de muestra para aplicar el test  $\chi^2$  sin corrección por continuidad.

*Tabla 2: Tamaño de la muestra (Epidat)*

### 4.3 VARIABLES:

Las variables del estudio se recogen en la tabla 3:

Variable	Tipo	Parámetro/medida	Carácter
Tratamiento sobre el Puente Miodural	Independiente	Tratamiento de fisioterapia	Cualitativa
Movimientos de “Head Nodding”	Independiente	Tratamiento de fisioterapia	Cualitativa
Test de saliva de medición de mediadores inflamatorios (-IL-6, IL-1 $\beta$ , TFN- $\alpha$ , INF e INF-g)	Dependiente	Kit ELISA de (BioNova Científica S.L)	Cuantitativa
Fatiga	Dependiente	Escala Modificada de la Fatiga en EM (MFIS)	Cuantitativa
Dolor	Dependiente	Escala Visual Analógica (EVA)	Cuantitativa
Espasticidad	Dependiente	Escala Asworth modificada	Cuantitativa
Estado de salud mental	Dependiente	Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión – HADS	Cuantitativa
Calidad del sueño	Dependiente	Cuestionario de Pittsburgh de Calidad de sueño	Cuantitativa
Calidad de vida	Dependiente	Cuestionario de Calidad de vida MSQOL-54	Cuantitativa

Las **enfermedades o procesos infecciosos agudos** pueden alterar los resultados en las pruebas o test de saliva por lo que se deben considerar como **variable de confusión** si afecta a algún sujeto de la muestra durante la fase del tratamiento.

*Tabla 3: variables*

### 4.4 . HERRAMIENTAS DE MEDIDA:

Para poder analizar la cantidad de mediadores inflamatorios en saliva, utilizaremos un “Test de saliva específico para mediadores inflamatorios” Kit ELISA de la empresa BioNova Científica S.L y suministrado por Southern BioTech. La empresa suministradora aporta todo el material necesario para la perfecta recogida y mantenimiento óptimo de las muestras hasta su traslado y análisis en el laboratorio especializado (hisopos, tiras reactivas, envases de recogida de muestras, guantes, material esterilizado, contenedores térmicos, pegatinas de identificación, hojas de registro, etc.). Se ofrece por el laboratorio contactado una total garantía de servicio y resultados, presupuestando esta actuación con un coste medio aproximado por paciente para las distintas mediciones durante el protocolo de desarrollo del ensayo clínico de 150 euros + IVA (**anexo 11**).

Para que la muestra de saliva sea lo más fiable posible, hay estudios que afirman que lo ideal es que, en los días de recogida, las personas que participen en el ensayo no coman, ni beban nada más que agua ese día y que tampoco usen productos higiénicos dentales. (39)

Las muestras de saliva se recogerán con el hisopo del suelo de la boca, la lengua y la mucosa labial y bucal. Se meterán inmediatamente en tubos estériles que contendrán Buffer de Krebs (NaCl20%, KCl 2%, CaCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O 2%, MgSO<sub>4</sub>, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> y C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O<sub>6</sub>) y se almacenarán a -20°C hasta su procesamiento (38).

En caso de contar con una centrifugadora, también podemos conservar la muestra centrifugándola a 1500 rpm. a temperatura ambiente durante 10 minutos y diluirla en proporción 1:1 en PBS congelándola después a -80°C hasta su procesamiento (44).

Otras variables importantes que medir en base a los objetivos del estudio y la contrastación de la hipótesis a partir la propuesta de actuación en el ensayo clínico tienen relación con la mejora prevista en las manifestaciones más frecuentes de la EM relacionadas con la respuesta inflamatoria como: la disminución de la fatiga, dolor, y espasticidad, así como la mejora del estado mental, la calidad del sueño y su calidad de vida en general, para lo que utilizaremos escalas validadas.

- Para evaluar la fatiga usaremos la *Escala Modificada de la Fatiga en EM* (MFIS). Esta escala nos permite analizar la esfera física, la cognitiva y la social, por lo que nos da una visión más amplia de la sensación de fatiga percibida por el/la paciente (**anexo 1**).
- Para evaluar el dolor utilizaremos la *Escala visual analógica* - EVA (**anexo 2**).
- Para analizar “la espasticidad” de las personas de la muestra utilizaremos la *Escala Asworth modificada* antes y después del ensayo clínico (**anexo 3**).
- Para evaluar el estado de calidad del sueño, utilizaremos el *Cuestionario de Pittsburgh de Calidad de sueño* antes y después del ensayo clínico (**anexo 4**).
- Para conocer la salud mental centrada en la ansiedad y depresión emplearemos como herramienta la *Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión – HADS* (**anexo 5**).
- Para valorar globalmente la calidad de vida tenemos dos importantes herramientas específicos para la EM, el *Cuestionario de Calidad de vida FAMS* y el *MSQOL-54*. (**anexos 6 y 7**).

## 4.5 PROCEDIMIENTO:

### 4.5.1. Intervención y técnicas:

Lo que queremos estudiar en este ensayo clínico es, si mediante la intervención fisioterapéutica sobre el MDB, podemos influir en el movimiento del líquido cefalorraquídeo haciendo que se renueve más rápidamente y que disminuya la concentración de mediadores proinflamatorios contenidos en él. Además, queremos comparar a un grupo control y un grupo experimental para comprobar si nuestra intervención provoca algún cambio estadísticamente significativo en diferentes variables de las personas con EMRR, como en la fatiga, el dolor, la calidad de vida, la espasticidad y el estado anímico. Según algunos estudios, un minuto de movimiento hacia las rotaciones cervicales o un minuto realizando el movimiento de “Head Nodding” es suficiente para mostrar cambios en la cantidad y el flujo del LCR (48).

**Grupo Experimental** (G1) se les expondrá a sesiones de fisioterapia de 45 minutos, tres veces a la semana durante 2 meses.

La terapia se realizará según el siguiente procedimiento:

- Primero se les realizará terapia manual en la musculatura suboccipital durante 15 minutos. Con tres dedos a cada lado de la espinosa de C2 se buscan los músculos: Recto menor, Recto mayor y Oblicuo inferior, que son los músculos que conectan con la duramadre a través del Puente Miodural (fig.14). Los primeros 5 minutos haremos presión y deslizamientos para relajar la musculatura, luego realizaremos un movimiento de bombeo sin que produzca dolor o incomodidad a la persona.
- Los siguientes 30 minutos de tratamiento los dedicaremos a hacer movimientos activos y pasivos sobre las cervicales altas, añadiendo en ellos el parámetro de “Head Nodding” o movimiento de afirmación y rotaciones, que según nuestra hipótesis ayuda a movilizar el LCR. Primero realizaremos los movimientos de manera pasiva y después pediremos al paciente que los realice de una manera activa (figs. 15 y 16)



Fig. 14: tto. del MBD

**Grupo experimental (G1)** **De manera pasiva (15 minutos)**

Realizaremos 3 series de 10 repeticiones de flexo-extensión cervical completa. Empezaremos realizando flexión cervical alta y completaremos hasta conseguir una flexión cervical completa. Después quitaremos el componente de extensión cervical inferior, extensión cervical superior y llevaremos el movimiento con nuestras manos hacia la extensión cervical completa.

Realizaremos 3 series de 5 rotaciones cervicales hacia la izquierda y 5 hacia la derecha con 1 minuto de descanso entre series.



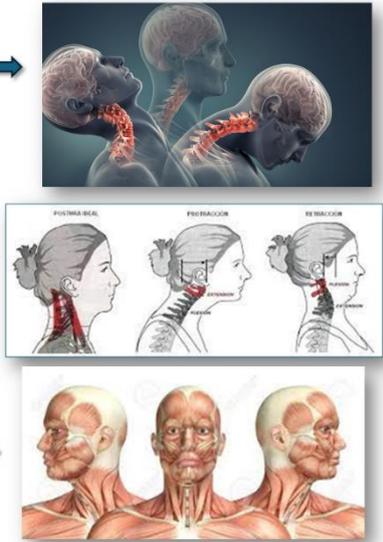
*Fig. 15: Ejercicio pasivo (G1)*

**Grupo experimental (G1)** **De manera activa (15 minutos)**

Le pediremos al paciente que realice movimientos activos de flexo-extensión cráneo-cervical alta y completa, tanto en decúbito supino como en sedestación contra una pared. Realizaremos 3 series de 10 movimientos completos con intervalos de descanso entre ellos.

Le pediremos que realice ejercicios de retracción y anteriorización cervical dinámica. Realizaremos 3 series de 10 movimientos completos.

Por último, realizamos 3 series de 5 rotaciones hacia la derecha y otras 5 hacia la izquierda.

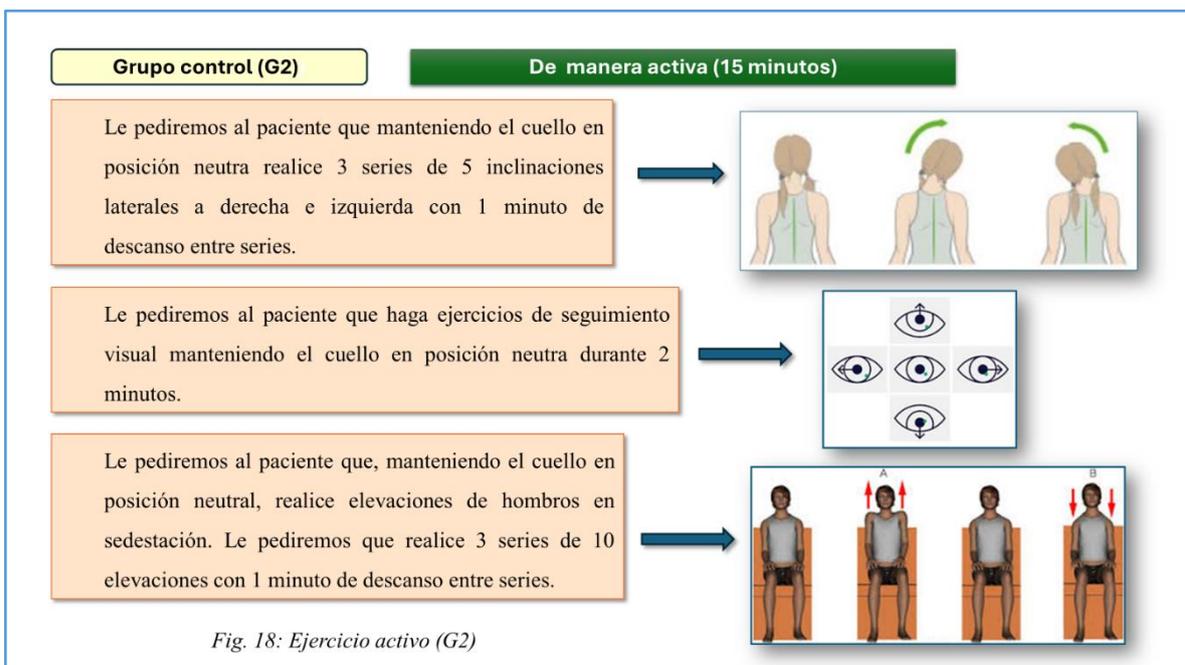
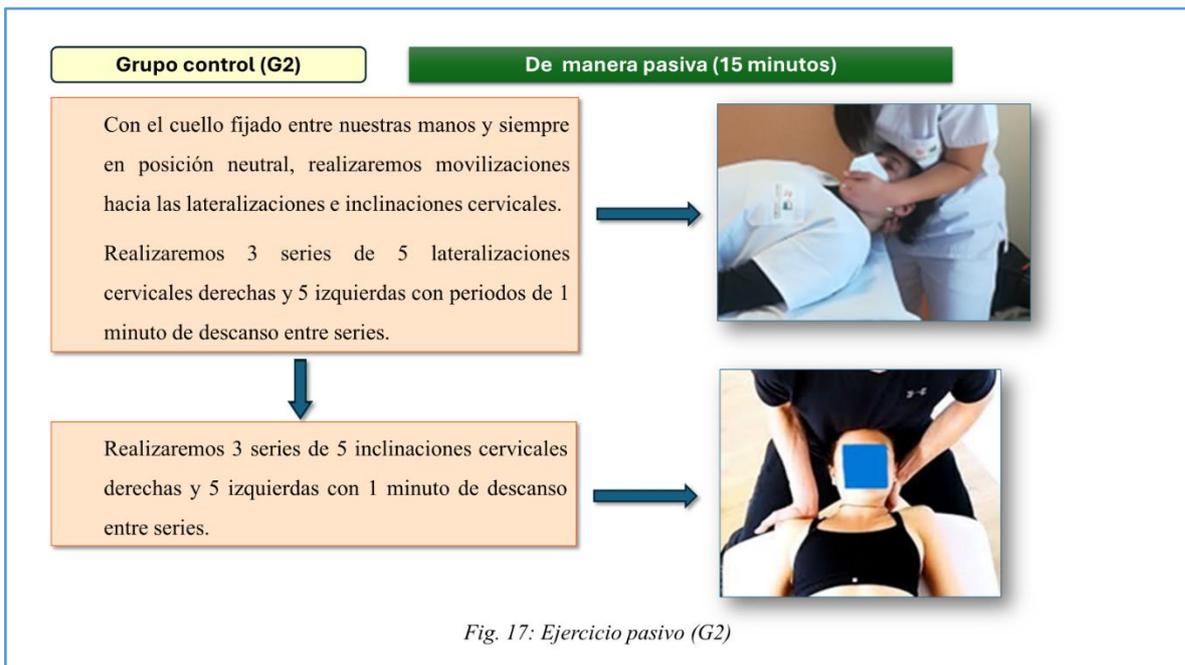


*Fig. 16: Ejercicio activo (G1)*

Con estos ejercicios estamos poniendo en tensión la musculatura extensora y rotadora de las cervicales altas que produce un movimiento en la duramadre y además conseguimos un deslizamiento del tallo cerebral.

**Grupo control (G2):** realizaremos sesiones de Fisioterapia de 45 minutos, tres veces a la semana durante dos meses.

Realizaremos un tratamiento similar al del grupo experimental, pero que no tenga influencia en el movimiento meníngeo ni en las estructuras miodurales (figs. 17 y 18).



#### 4.5.2. Tipo de enmascaramiento:

El ensayo clínico se enmascarará a *doblo ciego*. Ni el sujeto participante en el ensayo, ni el/la observador/a que realice las técnicas, ni la persona que analice los resultados sabrán quién pertenece a cada grupo.

El enmascaramiento se realizará de la siguiente manera:

- Se realizará una aleatorización simple de la muestra mediante el software OxMar y se le asignará a cada paciente un número.
- La mitad de los pacientes irán al grupo de control y la otra mitad al de experimentación.
- Los fisioterapeutas que realicen las intervenciones no sabrán la identidad de los pacientes, sino que les identificarán por el número que les haya sido asignado al realizar la aleatorización. Lo único que sabrán es si pertenecen al grupo de control o al grupo experimental para realizar la intervención adecuada.
- Por otro lado, el/la investigador/a que analice los datos tampoco sabrá la identidad de la persona de la que esté analizando los datos, pues sólo verá el número de expediente.

De esta manera evitaremos que se puedan sesgar los resultados por los sujetos, los observadores o los analistas y el estudio contará con una mayor validez interna.

#### **4.5.3. Procedimiento de recogida de información:**

La recogida de la información se desarrollará a lo largo del estudio en cuatro periodos fundamentalmente:

- El primero justo antes del inicio del estudio realizando una completa recogida de datos de los participantes (**anexo 10**), test de saliva y escalas de las variables.
- El segundo, a la mitad la del tratamiento (al mes del inicio del ensayo clínico).
- El tercero se realizará al final del tratamiento de los dos grupos (G1 y G2) de la muestra (una vez transcurridos los dos meses de intervención).
- Se realizará una última recogida de datos y de muestras pasados 30 días del final de la intervención para ver si los resultados varían o se mantienen con el paso del tiempo.

Las escalas serán completadas por los sujetos de estudio y la persona encargada de recoger la información explicará en qué consisten las escalas y cómo realizarlas. Una vez recogidas se encargará de analizar los resultados y clasificarlos individualmente.

La persona que se encargue de recoger la información, también se encargará de realizar el test de saliva con las medidas de precaución adecuadas para no contaminar la muestra. Una vez recogida la etiquetará y la guardará en la nevera para luego llevarla al laboratorio colaborador que realizará las analíticas.

#### 4.5.4. Recursos y financiación para la realización del ensayo clínico:

Para poder realizar este ensayo clínico necesitaremos recursos estructurales, humanos y materiales según se describen en la tabla 4:

RECURSOS NECESARIOS	
<b>Estructurales*</b> (* Las Asociaciones contactadas ofrecen la posibilidad de usar sus instalaciones)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Sala amplia preparada y dotada para poder realizar la terapia con los sujetos de la muestra (pacientes de EMRR), con buen acceso y con todos los elementos que faciliten la mayor seguridad de las personas y fisioterapeutas.</li><li>• Un cuarto de baño adaptado de uso mixto, al que se pueda tener acceso con silla de ruedas si es el caso.</li></ul>
<b>Humanos</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Dos fisioterapeutas para aplicar los procedimientos establecidos a los participantes en el estudio</li><li>• Un técnico informático que se encargue de la obtención y tratamiento de la información.</li><li>• Un experto en la obtención, manipulación y recogida de muestras de saliva para los tres periodos en los que se realizará dicha técnica. Este experto lo aporta el laboratorio responsable contratado para este fin.</li></ul>
<b>Materiales y técnicos</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Dos camillas hidráulicas y material de ayuda a la rehabilitación (almohadas, cojines, sábanas de un solo uso)</li><li>• Dos banquetas para el desarrollo de las técnicas en sedestación del terapeuta</li><li>• Mesa y silla para recogida de datos con dotación de equipo informático, impresora, software, programas estadísticos, acceso a red y a bases científicas</li><li>• Nevera para conservación de muestras de saliva en perfectas condiciones hasta su traslado al laboratorio.</li><li>• Material de prevención de riesgos (guantes, mascarillas, gel desinfectante, etc.).</li></ul>

*Tabla 4: Recursos necesarios para el ensayo clínico*

Como complemento a esta descripción se anexiona el estudio de necesidades de recursos y el detalle presupuestario aproximado del mismo (**anexo 12**).

#### **Financiación:**

El coste más elevado se centra en la compra y gestión de los test de saliva y gastos de personal y material de prevención de riesgos y de oficina. Los recursos estructurales, así como de dotación de camillas y equipo informático existe compromiso de cesión durante el estudio por parte de las Asociaciones de EM de Cantabria y Bilbao.

Para hacer viable el proyecto se han valorado vías de financiación como: solicitud de beca FIS; Beca de Ayuda a la Investigación del Fondo Social La Caixa; Beca Predoctoral de la Universidad de Gimbernat y/o solicitud de ayuda a Instituciones públicas y privadas.

#### 4.6. ASPECTOS ÉTICOS DEL ESTUDIO:

Siguiendo los requisitos reseñados por Argimon y Jiménez (2004), durante todo el proceso de desarrollo del estudio se respetarán las normas éticas de conducta tanto por parte del investigador como por todos los participantes (47), entre las que cabe destacar:

- Solicitud de la autorización, a los responsables y comités de ética de la investigación Clínica (CEIC/CEIM) de los distintos centros de pertenencia de los participantes.
- Obtención de la autorización libre y voluntaria de las personas que participen en el estudio a través del *consentimiento informado* (**anexo 9**), documento que contiene los siguientes aspectos
  - Descripción clara y comprensible de los procedimientos y técnicas en las que va a participar (**anexo 8**), aclarando la posibilidad de que pueda retirar el consentimiento en cualquier momento del estudio
  - Información sobre beneficios esperados y riesgos potenciales derivados de su participación en el estudio. Se describirán claramente y sin tecnicismos las posibles molestias de las técnicas fisioterapéuticas a realizar con las personas participantes.
  - Garantía de confidencialidad, preservando siempre el anonimato de los participantes y la protección de los datos personales conforme a la normativa vigente personales ([Ley Orgánica 3/2018, de Protección de Datos Personales y Garantía de los Derechos Digitales](#), y Reglamento [UE] 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos).
- Es importante confirmar con los participantes que la información recibida es completa, dejando claramente definido todo el proceso de estudio en cuanto a duración, número de intervenciones y duración de cada una, así como las exploraciones complementarias y actividades a realizar. Igualmente se adquiere el compromiso de informar sobre los resultados del estudio a todos los participantes que así lo deseen.

#### 4.7. PLAN DE ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS:

Para el tratamiento estadístico de los resultados se utilizará el paquete informático estadístico IBM SPSS Statistics, versión 29 o, en su caso, la versión licenciada por la Escuela Universitaria de Fisioterapia Gimbernat-Cantabria.

Inicialmente se realizará un depurado y corrección de posibles datos erróneos, sometiendo, posteriormente, las variables a las distintas pruebas estadísticas, según los diferentes tipos de medida requeridos.

En el presente estudio se hará uso de la estadística *Descriptiva* y la *Inferencial*. La estadística Descriptiva se utiliza para resumir y describir los datos de una muestra y la Inferencial permite comparar y analizar las muestras.

*En el estudio descriptivo* realizaremos tablas de frecuencias, valores percentiles, medidas de tendencia central (media, mediana), medidas de dispersión (desviación típica, varianza, amplitud, valor mínimo, valor máximo, error típico de la media) para definir las muestras.

*En la Estadística Inferencial*, lo primero que debemos hacer es un análisis para saber si nuestra muestra tiene una distribución *Normal*, es decir, si es representativa del resto de la población, o *Anormal*, representativa sólo del grupo muestral. Para determinar si la muestra es Normal o Anormal realizaremos el Test de Kolmogorov-Smirnov en el caso de que hayan más de 50 datos para analizar o el Test de Shapiro-Wilk en el caso de que sean menos de 50 datos/sujetos.

El resultado de la muestra será Normal si el resultado final es menor del 0,05%. Esto significa que el 95% de los datos están contenidos entre las dos primeras desviaciones estándar negativas y positivas de la curva. Se plantea un Nivel de significancia o un Índice de confianza del 95%. El 95% de los datos analizados se encontrarán dentro de la Normalidad.

La significación estadística “p” en una distribución Normal tiene que ser menor del 0,05%, esto quiere decir que las diferencias encontradas son significativas, pero no representativas.

Para saber si la distribución de la Varianza es constante o no constante se realiza una prueba de Homocedasticidad o Test estadístico de Levene. Si este test da como resultado

una estimación mayor de 0,05, quiere decir que entre ambos grupos no hay diferencia en la Varianza.

Una vez analizadas las muestras y sabiendo si la distribución es Normal o Anormal y si hay Homocedasticidad o Heteroscedasticidad entre las Varianzas, podemos decidir entre usar Test Paramétricos o No paramétricos para el Contraste de Hipótesis. En el caso de que las muestras sean Normales y su distribución de Varianzas sea homogénea y similar en ambos grupos, utilizaremos “test Paramétricos”, cuyos resultados son extrapolables al resto de la población. Si las muestras son Anormales y con una distribución de las Varianzas dispersas, usaremos “test No Paramétricos” o no extrapolables.

Otra variable que debemos de tener en cuenta a la hora de elegir las pruebas de “Contraste de Hipótesis” para el análisis de las muestras, es si la variable que estamos analizando es cuantitativa o cualitativa.

En el caso del estudio que proponemos, cuya muestra es mayor de 50 datos y en el que tenemos dos grupos apareados (de control y de experimentación), si la muestra sigue una distribución Normal y con Varianzas Homogéneas, usaremos la “T de Student para datos apareados”. Si se tratase de una distribución No Normal y con las Varianzas no homogéneas, utilizaremos la “Prueba de los rangos de Wilcoxon”.

Para poder hacer correlación entre las Variables, usaremos la “Correlación de Pearson” en caso de que la muestra sea Normal y Homogénea o la “Correlación de Spearman” en caso de que no lo sea.

En el caso de las Variables cualitativas: Se realizarán pruebas de independencia y de comparación de proporciones (prueba chi-cuadrado de Pearson, prueba de McNemar).

Para analizar la fiabilidad y la consistencia interna de las escalas, utilizaremos el coeficiente alfa ( $\alpha$ ) de Cronbach.

En todos los casos se asume la existencia de diferencias cuando la significación sea inferior al 5% ( $p < 0,05$ ).

## PLAN DE TRABAJO

El presente protocolo de estudio se define en dos partes perfectamente diferenciadas de desarrollo y definidas visualmente en el cronograma de la *tabla 5*:

La primera parte, se refiere a la que se ha desarrollado en la presente propuesta de ensayo clínico, que es la presentación de la Memoria o Protocolo de actuación fisioterapéutica en un área novedosa de abordaje clínico dirigido a los pacientes con EM. En esta parte el plan de trabajo ha tenido la siguiente secuencia temporal:

- 20 de octubre de 2023: Propuesta del protocolo de Ensayo a la Escuela Universitaria de Fisioterapia de la Universidad Gimbernat-Cantabria.
- 24 de octubre de 2023: El centro confirma y adjudica la línea de trabajo
- Entre los meses de octubre de 2023 y mayo de 2024 se ha trabajado siguiendo el esquema marcado por el Tutor y en base a la información existente en la guía documental del Centro para el desarrollo del protocolo de estudio solicitado en dos aspectos fundamentales:
  - la fundamentación sólida de la propuesta de actuación en base a la literatura científica existente sobre el tema, realizando una **revisión bibliográfica sistemática** y amplia en las bases de datos y páginas web de reconocido prestigio en investigación en ciencias de la Salud (PubMed, Cochrane Library, Google Scholar y PEDro). El resumen de la revisión se aporta como **anexo 13**.
  - Elaboración y redacción del protocolo de estudio, presentando la progresión en el desarrollo del mismo según la secuencia temporal establecida por la Universidad Gimbernat-Cantabria según el siguiente calendario:
    - 1ª entrega 11 de diciembre 2023: Título y Metodología (Material y métodos).
    - 2ª entrega 13 de marzo de 2024: introducción, justificación, hipótesis, objetivos y plan de análisis de los resultados.
    - 3ª entrega 30 de abril de 2024: Trabajo completo provisional.
    - Versión definitiva 30 de mayo de 2024: Trabajo completo revisado y corregido.
    - Presentación y defensa en junio de 2024

Una vez concluida esta primera parte de desarrollo teórico del protocolo de estudio, parte fundamentalmente reflexiva de preparación para la acción, en la que, a partir de la literatura científica revisada y de la reflexión crítica se han asentado las bases para la acción, en el caso de ser considerado un proyecto sólido, viable y de interés científico y profesional para la actividad fisioterapéutica por parte del comité de expertos y tribunal que evalúe el presente protocolo se propone una segunda parte o **fase de ejecución del ensayo clínico** con el siguiente plan de trabajo:

### ***Preparación***

- Presentación de la propuesta del ensayo clínico a los CEIC/CEIM (Cantabria y Bilbao) para su aprobación. La aprobación del estudio por parte del Comité puede tardar varios meses (último trimestre de 2024).
- Puesta en contacto con los centros colaboradores para el desarrollo del ensayo (Asociación Cántabra de EM y Asociación de EM de Bilbao) para presentar la documentación del ensayo clínico, solicitar los permisos de actuación y desarrollar la difusión de información y captación de personas voluntarias para componer la muestra de estudio. Esta fase de captación de muestra se establece para un periodo aproximado de dos meses (enero y febrero de 2025).
- Selección de espacio físico para el desarrollo de la fase experimental del ensayo y dotación con todo lo necesario para la ejecución del protocolo de actuación.
- Programación con el laboratorio colaborador para preparar la recogida de muestras de saliva y el posterior análisis de los pacientes antes de iniciar el protocolo de fisioterapia.
- Selección y adiestramiento de los/las fisioterapeutas que van a participar en el estudio para explicarles/las en qué consiste su trabajo y qué protocolo deben seguir con cada uno de los grupos (control y experimentación).
- Una vez hayamos recogido los formularios de participación, pasaremos a seleccionar la muestra que nos interesa teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión de esta. Para este proceso de recogida de los formularios y selección de la muestra daremos un tiempo de dos semanas.

## ***Ejecución***

En esta parte del Plan de Trabajo pondremos en marcha el Estudio de Investigación.

- Reunión con los/las participantes en el Estudio para dar información detallada de todo el procedimiento y facilitar el documento sobre el mismo, así como proponer para su firma el documento de consentimiento Informado.

Esta parte la realizaremos en una semana en la que haremos 2 reuniones informativas en cada una de las Asociaciones, una por la mañana y otra por la tarde para que todos/as los/as participantes puedan asistir.

- Marcaremos la fecha de inicio del Estudio y daremos un programa a cada participante con las fechas y los horarios en los que será atendido/a, tanto para la recogida de datos y muestras como para las intervenciones terapéuticas.
- La intervención se desarrollará de la siguiente manera: comienzo en marzo de 2025
  - 1er día (27 y 28 febrero 2025): recogida de datos y muestra de saliva.
  - 1er mes de Intervención durante tres días a la semana: lunes, miércoles, viernes o martes, jueves, sábado según horario asignado (del 3 de marzo de 2025 al 30 de marzo de 2025).
  - 2ª recogida de datos y de muestras de saliva y comienzo del 2º mes de tratamiento (del 31 de marzo al 27 de abril de 2025).
  - 3ª recogida de datos y muestras de saliva (28 y 29 de abril de 2025).
  - Última recogida de datos y de muestras de saliva (29 y 30 de mayo de 2025).

### ***Procesamiento y análisis de la Información:***

Durante los siguientes meses nos centraremos en recopilar y analizar todos los datos recopilados durante la intervención y realizar los análisis de todas las variables sujetas al estudio de investigación. Debemos realizar el análisis estadístico de los datos con los programas y softwares necesarios y redactar los resultados obtenidos.

Para llevar a cabo esta etapa del estudio invertiremos entre dos y cuatro meses, dependiendo de la cantidad de datos y de personas que ayuden a realizar el estudio.

***Análisis de los resultados:*** En esta etapa tendremos que redactar las conclusiones de la investigación y confirmar o declarar nula la Hipótesis de Investigación.

## *Cronograma del Plan de Trabajo*

Añ	2023			2024												2025												2026									
M es	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5....12					
<b>A</b>	1																																				
	2																																				
	3																																				
<b>B</b>	4																																				
	5																																				
	6																																				
	7																																				
	8																																				
	9																																				
	10																																				
	11																																				
1.- Revisión de la documentación y producción científica reciente relacionada 2.- Elaboración del Protocolo del estudio de investigación 3.- Presentación y defensa del Proyecto de investigación 4.- Solicitud CEIC (Comités de ética de investigación Clínica) 5.- Envío a los responsables de los centros seleccionados de solicitud de colaboración y consentimiento informado 6.- Selección de la muestra información y recogida de consentimiento informado 7.- Preparación del equipo colaborador y preparación de espacios para el desarrollo experimental 8.- Desarrollo del programa de tratamiento para los grupos G1 y G2 9.- Recogida de datos 10.- Tratamiento estadístico de los datos/variables. Análisis y discusión de los resultados 11.- Revisión, redacción y publicación de los resultados.																																					
<i>Tabla 5: Cronograma del Plan de Trabajo del estudio</i>																																					

### *Difusión de los resultados del estudio:*

Una vez concluido el estudio y obtenidos los resultados del ensayo clínico y a través de la información y asesoramiento de los tutores de la Escuela Universitaria de Fisioterapia Gimbernat-Cantabria se comunicarían dichos resultados en eventos científicos (Congresos, Jornadas), así como a través de revistas científicas internacionales y nacionales, intentando la mayor difusión y el mayor impacto posible en JCR o SJR (Journal of Physiotherapy, Physical Therapy, Fisioterapia, Elsevier, Revista de Fisioterapia de la AEF, etc.).

## **APLICABILIDAD Y UTILIDAD PRÁCTICA DE LOS RESULTADOS**

El interés principal de presentar este proyecto para el desarrollo del ensayo clínico definido a lo largo de este TGF es ofrecer una alternativa de tratamiento fisioterapéutico que, sin haber encontrado evidencia científica de su aplicación y de los resultados de la intervención, existe una fundamentación teórica sólida en investigaciones aquí referidas que avalan esta propuesta de ensayo que, de ratificarse la hipótesis y objetivos, abriría una novedosa actuación muy positiva para las personas que padecen EMRR.

Consideramos que la actuación terapéutica en la zona del Puente Miodural (MDB) como se describe en el protocolo, con la movilización del LCF va a incidir positivamente en la disminución de la respuesta inflamatoria y a compensar en cierta medida la neurotransmisibilidad alterada por la desmielinización en los pacientes de EMRR, incidiendo en la reducción de manifestaciones de la enfermedad como el dolor neuropático, la fatiga, la discapacidad y la espasticidad principalmente.

La EM, como se ha comentado al inicio del TFG, es la enfermedad neurológica discapacitante más común en adultos jóvenes y su prevalencia va en aumento, al igual que la edad de supervivencia de esta población al incorporarse nuevas alternativas farmacológicas más eficaces, pero muy caras, lo que va a suponer a medio y largo plazo un problema importante a nivel socio-sanitario, económico y para la calidad de vida del paciente, en muchos casos reacio a mantener de forma crónica una terapia prolongada y cada vez con mayor número de interacciones y efectos secundarios.

Esta alternativa terapéutica consideramos que mejora el ámbito clínico de la práctica en los pacientes de EM, ofreciendo una solución potencialmente efectiva, más económica, accesible, segura, de fácil ejecución y ausencia de efectos adversos.

Consideramos que se podría contribuir de forma genérica a una mejora en las manifestaciones relacionadas con la respuesta inflamatoria de la enfermedad, así como en la percepción de mejora en su calidad de vida y sensación de bienestar de los pacientes afectos, pudiéndose contribuir a la reducción de terapia farmacológica (antiinflamatorios, analgésicos), reducción del número de brotes e incluso del amplio consumo o dependencia de la consulta directa médica, disminuyéndose previsiblemente el absentismo laboral.

Como utilidad práctica queremos destacar igualmente que el crecimiento y desarrollo de las disciplinas sanitarias tiene un pilar básico en la investigación, por lo que estamos comprometidos con intentar generar *nueva ciencia* que dé solución a los problemas actuales de las personas a las que prestamos los servicios, por lo tanto, los resultados y conocimientos obtenidos en este ensayo clínico, pretenden dar luz al estudio de nuevas líneas de investigación en el ámbito neurológico dadas las carencias de evidencia en esta rama y a las necesidades requeridas por la población, sugiriendo tratamientos asertivos a partir de fundamentos científicos ratificados por la experimentación.

Por todo lo anteriormente expuesto, de la propuesta de ensayo clínico presentada en este TFG se prevé una utilidad práctica e inmediata para los profesionales de la fisioterapia, al abrir una nueva línea de trabajo, para los pacientes y para la evolución constante del razonamiento crítico disciplinar.

## DISCUSIÓN Y CONCLUSION

Según la revisión sistemática que se ha hecho de la bibliografía, cabría esperar que se pudiera confirmar la Hipótesis planteada en el estudio.

Por la información obtenida en los estudios de investigación revisados y aportados en la bibliografía, consideramos que la incidencia positiva de la actuación terapéutica en la zona del Puente Miodural, como se describe en el protocolo, puede relacionarse con cambios en el flujo del LCR y a su vez, este cambio en el flujo puede hacer que la homeostasis de este cambie. Este proceso se relaciona con una disminución de la respuesta inflamatoria de la EM que se puede objetivar por la disminución de las citoquinas proinflamatorias en saliva (tras análisis específico de muestra testada), aumentadas por el propio proceso de enfermedad inflamatoria desmielinizante, y esta disminución va a incidir en una reducción de las manifestaciones clínicas de la enfermedad como el dolor neuropático<sup>5</sup>, la espasticidad<sup>6</sup>, fatiga, debilidad y otros síntomas de lesión neurológica, afectando de forma positiva al estado emocional, a la calidad del sueño y la calidad de vida de los pacientes.

Esta nueva propuesta terapéutica planteada para el ensayo clínico enfoca la investigación hacia la búsqueda de nuevas terapias que obtengan resultados más duraderos en el tiempo y retrasen el proceso de discapacidad funcional a la que se ven abocados estos pacientes, a los que, en muchos casos se les realiza una fisioterapia dirigida a paliar los síntomas, pero que habitualmente, aun habiendo mejoría y sensación subjetiva de bienestar, su beneficio dura poco tiempo (57).

En el siguiente cuadro (figura 19) resumimos las fortalezas y debilidades o limitaciones de nuestro estudio.

---

<sup>5</sup> **El dolor neuropático:** este es un síntoma frecuente en estos pacientes y uno de los aspectos que más afecta a su calidad de vida (53). Igualmente está relacionado con otras variables definidas en el ensayo clínico como el desarrollo de ansiedad y depresión y alteraciones del sueño (54). Este dolor se puede diferenciar en dos tipos: el primario que tiene su origen en la desmielinización, neuro inflamación y daño axonal y, el secundario que está originado por las lesiones del SNC (55)

<sup>6</sup> **La espasticidad** es un trastorno del control sensoriomotor que afecta a la motoneurona superior, dando una respuesta involuntaria al estiramiento (56) afecta a más del 60% de los pacientes de EMRR y se aborda actualmente desde la fisioterapia con ejercicios y estiramientos que tienen un efecto momentáneo y de escasa duración además de suponer posibles riesgos de hematomas y rotura de fibras musculares.

FORTALEZAS	DEBILIDADES/LIMITACIONES
<ul style="list-style-type: none"> <li>• La investigación científica existente sobre los beneficios de la correcta movilización del LCF en la patología neurodegenerativa nos emplaza a interpretar en la práctica profesional de la Fisioterapia nuevos procedimientos para mejorar la salud y calidad de vida de los pacientes con EM.</li> <li>• La principal fortaleza es que con este estudio se abre una nueva propuesta de investigación e intervención fisioterapéutica en el MDB y sobre su influencia en la funcionalidad orgánica y en la calidad de vida de los pacientes con EMRR.</li> <li>• El modelo propuesto de aleatorización y enmascaramiento para los dos grupos de la muestra en el ensayo intenta hacer más homogéneos dichos grupos, disminuyendo los sesgos de selección y mejorando el nivel de confianza de los resultados.</li> <li>• Consideramos como punto fuerte el tamaño muestra, calculado estadísticamente para la obtención de unos datos fiables que garanticen una buena seguridad (95%) y un elevado poder estadístico.</li> <li>• La técnica Fisioterapéutica de abordaje para facilitar la movilización del LCR no es invasiva y es de fácil aplicación, lo que va a permitir aplicarla a cualquier fisioterapeuta adiestrado.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• El hecho de no haber encontrado evidencia científica sobre los objetivos del estudio hace imposible contrastar los resultados que se obtengan.</li> <li>• Otra limitación puede ser el tamaño elevado de la muestra que puede alargar el proceso de reclutamiento de participantes</li> <li>• Pueden existir algún factor de confusión en los resultados de los marcadores proinflamatorios que, en vez de estar relacionados con la EM, sean interferidos por cualquier otro proceso inflamatorio que el propio paciente padezca sin ser consciente de ello. Para ello será oportuno valorar la incidencia positiva o no en el resto de las variables que muestran la reducción de la respuesta inflamatoria en la EM (fatiga, dolor, espasticidad, calidad de vida).</li> <li>• Pueden existir sesgos de confusión al no haberse definido algunas variables de los participantes en la muestra que pueden guardar relación con los objetivos del estudio. Para paliarlo se ha propuesto una recogida de datos personales de interés para el problema de estudio (anexo 10).</li> <li>• Las herramientas de medición de algunas variables (dolor, espasticidad) puede dar lugar a cierta subjetividad a la hora de su evaluación por el fisioterapeuta o por el propio paciente, dado la interpretación personal individual de estas variables, lo que puede suponer un margen de error y sesgo.</li> </ul>

Figura 19: Cuadro de fortalezas y debilidades

Para concluir, y pendientes de los resultados tras el desarrollo del ensayo clínico que se propone en este TFG, dejamos abierto un campo donde aún quedan muchas áreas para el razonamiento, el estudio y la investigación para el mejor y más eficaz abordaje multidisciplinar y holístico de los pacientes neurológicos en general y de los que padecen EM en particular.

Nos hemos dejado guiar por los sentimientos para el desarrollo de este trabajo al que, con sus defectos y limitaciones le hemos dedicado tiempo y cariño siguiendo el pensamiento de Leonardo Da Vinci cuando afirma: “*Todo conocimiento comienza por los sentimientos*”.

## ANEXOS

### ANEXO 1: ESCALA MODIFICADA DE IMPACTO DE FATIGA (MFIS)

NOMBRE DEL PACIENTE: \_\_\_\_\_

NÚMERO DE AFILIACIÓN: \_\_\_\_\_

**\*\*\*Datos referidos por el paciente en las últimas 4 semanas**

		1 Nunca	2 Rara vez	3 A veces	4 Con frecuencia	5 Casi siempre
1	Estar menos atento					
2	Dificultades para prestar atención durante largos periodos de tiempo					
3	Incapacidad para pensar con claridad					
4	he tenido torpeza y descoordinación					
5	Olvidadizo y descuidado					
6	Necesidad de marcar un ritmo propio en las actividades físicas					
7	Menor motivación para hacer cualquier actividad que requiera de esfuerzo físico					
8	Menos motivado para participar en actividades sociales					
9	Capacidad limitada para hacer cosas lejos de casa					
10	Dificultad para mantener el esfuerzo físico por largos periodos de tiempo					
11	Dificultad en la toma de decisiones					
12	Menos motivación para hacer cosas que requerían pensar					
13	Sentir debilidad muscular					
14	Sentirse físicamente incómodo					
15	Dificultad para hacer actividades que requerían pensar					
16	He tenido dificultades para organizar mi pensamiento cuando hago cosas en el trabajo					
17	He estado menos capacitado para realizar cosas que requerían un esfuerzo físico					
18	Mi pensamiento ha estado retardado					
19	He tenido problemas de concentración					
20	He limitado mis actividades físicas					
21	He necesitado descansar más a menudo o durante mayores periodos de tiempo					

**PUNTUACIÓN MFIS: Rango entre 0-84 se suman los valores de las tres subescalas**

**Subescala FÍSICA:** Se suman los valores de las afirmaciones: 4, 6, 7, 10, 13, 14, 17, 20 y 21.

**Rango entre 0-36**

**Subescala COGNITIVA:** Se suman los valores de las afirmaciones: 1, 2, 3, 5, 11, 12, 15, 16, 18 y 19.

**Rango entre 0-40**

**Subescala COGNITIVA:** Se suman los valores de las afirmaciones: 8 y 9

**Rango entre 0-40**

**Según la literatura científica 38 es la puntuación de corte para diferenciar a la persona que se siente fatigada de la que no. A más puntuación más fatiga**

## ANEXO 2: ESCALA VISUAL ANALÓGICA (EVA)

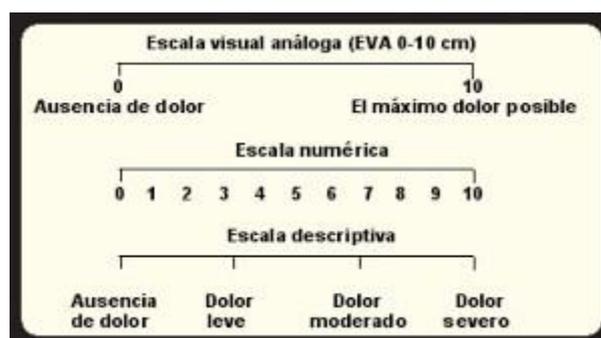
Herramienta que se usa para ayudar a una persona a evaluar la intensidad del dolor. La escala visual analógica para el dolor es una línea recta en la que un extremo significa ausencia de dolor y el otro extremo significa el peor dolor que se pueda imaginar.

La EVA ha demostrado ser una escala de fácil manejo y entendimiento por parte de los pacientes. A pesar de su subjetividad, la fiabilidad, validez y sensibilidad a los cambios clínicos ha sido documentada en numerosos estudios (3). Posee una buena fiabilidad test-retest (Coeficiente de correlación de *Pearson*  $r = 0,94$ ,  $p < 0,001$ ), una consistencia interna adecuada (coeficiente alfa =  $0,77$ ) y una buena correlación con las escalas descriptivas y numéricas

La persona señala el punto de dolor que siente desde el 0 (no tiene dolor hasta el 10 (nivel de dolor insoportable).



**Escala Visual Analógica - EVA**



*“Esta escala es una de las más utilizadas para medir la intensidad del dolor de los pacientes. Se trata de una línea horizontal de 10 cm, en cuyos extremos se sitúa la máxima y la mínima intensidad de dolor. El paciente ha de marcar el punto exacto de la línea que se relaciona con su dolor, y después se utiliza una regla milimétrica para saber a qué valor exacto pertenece dicho punto. De esta forma se intenta objetivar el dolor lo máximo posible” (49).*

### **ANEXO 3: ESCALA DE ASHWORTH**

La Escala de Ashworth es una escala de evaluación utilizada para medir el grado de espasticidad en los músculos de una persona. La espasticidad es un síntoma común en ciertas condiciones neurológicas, como la esclerosis múltiple.

La escala es una forma de medir la resistencia pasiva que se encuentra al mover una articulación, lo que puede indicar el nivel de espasticidad presente en el paciente.

Escala para medición de la espasticidad que responde al movimiento pasivo realizado por el evaluador a una articulación específica. Mide la resistencia de los músculos mientras son movilizados por el evaluador. Es una escala cualitativa y de acuerdo a la definición de cada uno de sus valores, las mediciones son de tipo ordinal.

<b>ESCALA DE ASHWORTH MODIFICADA</b>	
<b>Es una graduación utilizada en clínica para VALORAR LA ESPASTICIDAD.</b>	
<b>Puntuación</b>	<b>Descripción</b>
<b>0</b>	Tono muscular normal
<b>1</b>	<b>Hipertonía leve</b> Ligero incremento del Tono muscular. Mínima resistencia al final del rango cuando es movilizado en flexión o extensión.
<b>1+</b>	<i>Ligero aumento del tono en la mitad del rango</i>
<b>2</b>	<b>Hipertonía moderada</b> Mayor incremento del Tono muscular durante la mayor parte del arco de movimiento. Resistencia marcada en la mitad del rango. El miembro es fácil de movilizar pasivamente.
<b>3</b>	<b>Hipertonía intensa</b> Considerable incremento del Tono muscular. Con dificultad para realizar los movimientos pasivos
<b>4</b>	<b>Hipertonía extrema</b> , Miembro Rígido en flexión o extensión cuando se moviliza pasivamente.

## ANEXO 4: CUESTIONARIO DE PITTSBURGH DE CALIDAD DE SUEÑO

### INSTRUCCIONES:

Las preguntas que tienen a continuación tienen que ver con sus hábitos de sueño durante el último mes. En sus respuestas debe reflejar cual ha sido su comportamiento durante la mayoría de los días y noches del pasado mes en su trabajo. Por favor conteste a todas las preguntas.

1.- Durante el último mes ¿Cuál ha sido, normalmente su hora de acostarse?

.....

2.- ¿Cuánto tiempo habrá tardado en dormirse, normalmente, las noches del último mes? (marque con una X la casilla correspondiente)

Menos de 15 min	Entre 16-30 min	Entre 31-60 min	Más de 60 min

3.- Durante el último mes, ¿a qué hora se ha levantado habitualmente por la mañana?

.....

4.- ¿Cuántas horas calcula que habrá dormido verdaderamente cada noche durante el último mes?

.....

5.- Durante el último mes, cuántas veces ha tenido usted problemas para dormir a causa de:

a) No poder conciliar el sueño en la primera media hora:

Puede ser:	0	1	2	3
Ninguna vez en el último mes				
Menos de una vez a la semana				
Una o dos veces a la semana				
Tres o más veces a la semana				

b) Despertarse durante la noche o madrugada:

Puede ser:	0	1	2	3
Ninguna vez en el último mes				
Menos de una vez a la semana				
Una o dos veces a la semana				
Tres o más veces a la semana				

c) Tener que levantarse para ir al servicio:

Puede ser:	0	1	2	3
Ninguna vez en el último mes				
Menos de una vez a la semana				
Una o dos veces a la semana				
Tres o más veces a la semana				

d) No poder respirar bien:

Puede ser:	0	1	2	3
Ninguna vez en el último mes				
Menos de una vez a la semana				
Una o dos veces a la semana				
Tres o más veces a la semana				

e) Toser o roncar ruidosamente:

Puede ser:	0	1	2	3
Ninguna vez en el último mes				
Menos de una vez a la semana				
Una o dos veces a la semana				
Tres o más veces a la semana				

f) Sentir frío:

Puede ser:	0	1	2	3
Ninguna vez en el último mes				
Menos de una vez a la semana				
Una o dos veces a la semana				
Tres o más veces a la semana				

g) Sentir demasiado calor:

Puede ser:	0	1	2	3
Ninguna vez en el último mes				
Menos de una vez a la semana				
Una o dos veces a la semana				
Tres o más veces a la semana				

h) Tener pesadillas o malos sueños:

Puede ser:	0	1	2	3
Ninguna vez en el último mes				
Menos de una vez a la semana				
Una o dos veces a la semana				
Tres o más veces a la semana				

i) Sufrir dolores:

Puede ser:	0	1	2	3
Ninguna vez en el último mes				
Menos de una vez a la semana				
Una o dos veces a la semana				
Tres o más veces a la semana				

j) Otras razones por favor descríbalas:.....

Puede ser:	0	1	2	3
Ninguna vez en el último mes				
Menos de una vez a la semana				
Una o dos veces a la semana				
Tres o más veces a la semana				

6.- Durante el último mes ¿Cómo valoraría en conjunto su calidad de sueño?

- Muy buena ( )  
 Bastante Buena ( )  
 Bastante mala ( )  
 Muy mala ( )

7.- Durante el último mes ¿Cuántas veces habrá tomado medicina (por su cuenta o recetada por el médico), para dormir?

Puede ser:	0	1	2	3
Ninguna vez, éste último mes				
Menos de una vez a la semana				
Una o dos veces a la semana				
Tres o más veces a la semana				

8.- Durante el último mes ¿cuántas veces ha tenido somnolencia mientras conducía, comía o desarrollaba alguna otra actividad?

Puede ser:	0	1	2	3
Ninguna vez, este último mes				
Menos de una vez a la semana				
Una o dos veces a la semana				
Tres o más veces a la semana				

9.- Durante el último mes ¿ha presentado problemas de bajos ánimos, para realizar algunas de las actividades antes mencionadas?

Puede ser:	0	1	2	3
Ningún problema				
Solo un leve problema				
Un problema				
Un grave problema				

10.- ¿Duerme usted sólo o acompañado?

- Solo ( )  
 Con alguien en la habitación contigua ( )  
 En la misma habitación, pero en otra cama ( )

## ANEXO 5: ESCALA HOSPITALARIA DE ANSIEDAD Y DEPRESIÓN

### Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS)

Este cuestionario ha sido confeccionado para ayudar a que su profesional sanitario sepa cómo se siente usted afectiva y emocionalmente. No es preciso que preste atención a los números que aparecen a la izquierda. **Lea cada pregunta y subraye la respuesta que usted considere que coincide con su propio estado emocional en la última semana.** No es necesario que piense mucho tiempo cada respuesta; **en este cuestionario las respuestas espontáneas tienen más valor que las que se piensan mucho.**

<b>A.1.</b> Me siento tenso/a o nervioso/a: – 3. Casi todo el día – 2. Gran parte del día – 1. De vez en cuando – 0. Nunca	<b>D.1.</b> Sigo disfrutando de las cosas como siempre: – 0. Ciertamente, igual que antes – 1. No tanto como antes – 2. Solamente un poco – 3. Ya no disfruto con nada
<b>A.2.</b> Siento una especie de temor como si algo malo fuera a suceder: – 3. Sí, y muy intenso – 2. Sí, pero no muy intenso – 1. Sí, pero no me preocupa – 0. No siento nada de eso	<b>D.2.</b> Soy capaz de reírme y ver el lado gracioso de las cosas: – 0. Igual que siempre – 1. Actualmente, algo menos – 2. Actualmente, mucho menos – 3. Actualmente, en absoluto
<b>A.3.</b> Tengo la cabeza llena de preocupaciones: – 3. Casi todo el día – 2. Gran parte del día – 1. De vez en cuando – 0. Nunca	<b>D.3.</b> Me siento alegre: – 3. Nunca – 2. Muy pocas veces – 1. En algunas ocasiones – 0. Gran parte del día
<b>A.4.</b> Soy capaz de permanecer sentado/a tranquilo/a y relajado/a: – 0. Siempre – 1. A menudo – 2. Raras veces – 3. Nunca	<b>D.4.</b> Me siento lento/a y torpe: – 3. Gran parte del día – 2. A menudo – 1. A veces – 0. Nunca
<b>A.5.</b> Experimento una desagradable sensación de «nervios y hormigueos» en el estómago: – 0. Nunca – 1. Sólo en algunas ocasiones – 2. A menudo – 3. Muy a menudo	<b>D.5.</b> He perdido el interés por mi aspecto personal: – 3. Completamente – 2. No me cuido como debería hacerlo – 1. Es posible que no me cuido como debiera – 0. Me cuido como siempre lo he hecho
<b>A.6.</b> Me siento inquieto/a como si no pudiera parar de moverme: – 3. Realmente mucho – 2. Bastante – 1. No mucho – 0. En absoluto	<b>D.6.</b> Espero las cosas con ilusión: – 0. Como siempre – 1. Algo menos que antes – 2. Mucho menos que antes – 3. En absoluto
<b>A.7.</b> Experimento de repente sensaciones de gran angustia o temor: – 3. Muy a menudo – 2. Con cierta frecuencia – 1. Raramente – 0. Nunca	<b>D.7.</b> Soy capaz de disfrutar con un buen libro o con un buen programa de radio o televisión: – A menudo – 1. Algunas veces – 2. Pocas veces – 3. Casi nunca
<b>TOTAL SUBESCALA DE ANSIEDAD</b>	<b>TOTAL SUBESCALA DE DEPRESIÓN</b>

#### TOTAL

El tiempo total de respuesta es de aproximadamente diez minutos. En las instrucciones se pide al paciente que describa como se ha sentido durante la última semana incluyendo el día de hoy. Las opciones de respuesta son tipo Likert que **van de 0 a 3**, dando un puntaje mínimo de cero y un puntaje máximo de 21 para cada subescala.

Originalmente, los puntos de corte de cero a siete implican la ausencia de ansiedad y/o depresión clínicamente relevante, de ocho a diez que requiere consideración y del 11 al 21 la presencia de sintomatología relevante y unprobable caso de ansiedad y/o depresión.

## ANEXO 6: CUESTIONARIO DE CALIDAD DE VIDA FAMS

### FAMS

A continuación se le presentan una lista de afirmaciones sobre situaciones muy comunes en personas con su misma enfermedad. **Dependiendo de lo cierto que haya sido para usted cada afirmación durante los últimos siete días, por favor, indíquenos sólo uno de los números que aparecen en cada línea.**

Escala:

0. Nada	1. Un poco	2. Algo
3. Bastante	4. Mucho	

### MOVILIDAD

	Nada	Un poco	Algo	Bastante	Mucho
1. A causa de su estado físico tiene problemas para atender a las necesidades de su familia	4	3	2	1	0
2. Puede trabajar (incluido el trabajo en casa)	0	1	2	3	4
3. Tiene dificultad para caminar	4	3	2	1	0
4. Ha limitado su actividad social a de su estado de salud	4	3	2	1	0
5. Tiene fuerza en las piernas	0	1	2	3	4
6. Tiene dificultad para desplazarse a sitios públicos	4	3	2	1	0
7. Tiene que organizarse en función de su estado de salud	4	3	2	1	0

### SÍNTOMAS

	Nada	Un poco	Algo	Bastante	Mucho
8. Tiene náuseas	4	3	2	1	0
9. Tiene dolor	4	3	2	1	0
10. Se siente enfermo/a	4	3	2	1	0
11. Siente debilidad en todo el cuerpo	4	3	2	1	0
12. Tiene dolor en sus articulaciones	4	3	2	1	0
13. Se siente molesto/a con los dolores de cabeza	4	3	2	1	0
14. Se siente molesto/a con los dolores musculares	4	3	2	1	0
15. Está satisfecho con su vida sexual	0	1	2	3	4
16. Duerme bien	0	1	2	3	4
17. Siente que empeoran los síntomas de su enfermedad con el calor	4	3	2	1	0
18. Tiene dificultad para controlar su orina	4	3	2	1	0
19. Orina con más frecuencia que normalmente	4	3	2	1	0
20. Se siente molesto/a con los espasmos musculares	4	3	2	1	0
21. Le molestan los efectos secundarios del tratamiento	4	3	2	1	0

**ESTADO EMOCIONAL**

	Nada	Un poco	Algo	Bastante	Mucho
22. Se siente triste	4	3	2	1	0
23. Está perdiendo la esperanza de lucha contra la enfermedad	4	3	2	1	0
24. Puede disfrutar de la vida	0	1	2	3	4
25. Se siente prisionero/a por su estado de salud	4	3	2	1	0
26. Se siente deprimido/a por su estado de salud	4	3	2	1	0
27. Se siente inútil	4	3	2	1	0
28. Se siente agobiado/a por su estado de salud	4	3	2	1	0

**ESTADO DE ANIMO GENERAL**

	Nada	Un poco	Algo	Bastante	Mucho
29. Le satisface su trabajo (incluido el trabajo en casa)	0	1	2	3	4
30. Ha aceptado su enfermedad	0	1	2	3	4
31. Disfruta con sus pasatiempos de siempre	0	1	2	3	4
32. Está satisfecho/a con su vida (calidad de vida) actual	0	1	2	3	4
33. Está frustrado/a por su condición (por su estado de salud)	4	3	2	1	0
34. Siente que su vida tiene sentido	0	1	2	3	4
35. Se siente motivado/a para hacer cosas	0	1	2	3	4
36. Está satisfecho de como Ud. está afrontando su enfermedad	0	1	2	3	4

**ACTIVIDAD MENTAL Y FATIGA**

	<b>Nada</b>	<b>Un poco</b>	<b>Algo</b>	<b>Bastante</b>	<b>Mucho</b>
37. Le falta energía	4	3	2	1	0
38. Se siente cansado/a	4	3	2	1	0
39. Tiene dificultad para comenzar las cosas porque está cansado/a	4	3	2	1	0
40. Tiene dificultad para terminar las cosas porque está cansado/a	4	3	2	1	0
41. Necesita descansar durante el día	4	3	2	1	0
42. Tiene dificultad para recordar las cosas	4	3	2	1	0
43. Tiene dificultad para concentrarse	4	3	2	1	0
44. Su actividad mental es más lenta que antes	4	3	2	1	0
45. Tiene dificultad para aprender cosas nuevas o recordar instrucciones	4	3	2	1	0

**AMBIENTE FAMILIAR Y SOCIAL**

	<b>Nada</b>	<b>Un poco</b>	<b>Algo</b>	<b>Bastante</b>	<b>Mucho</b>
46. Se siente cercano/a a sus amistades	0	1	2	3	4
47. Tiene el apoyo emocional de su familia	0	1	2	3	4
48. Tiene el apoyo de sus amistades	0	1	2	3	4
49. Su familia ha aceptado su enfermedad	0	1	2	3	4
50. Se siente satisfecho/a con la manera en que se comunica con su familia acerca de su enfermedad	0	1	2	3	4
51. A su familia le cuesta entender que su estado empeore	4	3	2	1	0
52. Siente que le marginan	4	3	2	1	0

**OTRAS PREOCUPACIONES**

	<b>Nada</b>	<b>Un poco</b>	<b>Algo</b>	<b>Bastante</b>	<b>Mucho</b>
53. Necesita estar acostado/a	4	3	2	1	0
54. Se siente cercano/a a su pareja (o a la persona que le da su principal apoyo)	0	1	2	3	4
55. Su médico atiende satisfactoriamente sus dudas	0	1	2	3	4
56. Se siente nervioso/a	4	3	2	1	0
57. Le preocupa que su enfermedad empeore	4	3	2	1	0
58. Le molestan los escalofríos	4	3	2	1	0
59. Tiene episodios de fiebre que le molestan	4	3	2	1	0

## ANEXO 7: CUESTIONARIO DE CALIDAD DE VIDA MSQOL-54

**Versión española del Multiple Sclerosis Quality of Life-54 (MSQOL-54),  
adaptada por M. Aymerich y cols. (50)**

*Por favor conteste las siguientes preguntas. Algunas preguntas pueden parecerse a otras, pero cada una es diferente.*

*Tómese el tiempo necesario para leer cada pregunta, y marque con una cruz la casilla que mejor describa su respuesta.*

*¡Gracias por contestar a estas preguntas!*

### 1. En general, usted diría que su salud es:

Excelente	Muy buena	Buena	Regular	Mala
1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>

### 2. ¿Cómo diría usted que es su salud actual, comparada con la de hace un año?

Mucho mejor ahora que hace un año	Algo mejor ahora que hace un año	Más o menos igual que hace un año	Algo peor ahora que hace un año	Mucho peor ahora que hace un año
1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>

**Las siguientes preguntas se refieren a actividades o cosas que usted podría hacer en un día normal. Su salud actual, ¿le limita para hacer esas actividades o cosas? Si es así, ¿cuánto?**

ACTIVIDADES		Sí, me limita mucho	Sí, me limita un poco	No, no me limita nada
<b>3</b>	Esfuerzos intensos, tales como correr, levantar objetos pesados o participar en deportes agotadores	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
<b>4</b>	Esfuerzos moderados, como mover una mesa, pasar la aspiradora, jugar a los bolos o caminar más de una hora	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
<b>5</b>	Coger o llevar la bolsa de la compra	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
<b>6</b>	Subir varios pisos por la escalera	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
<b>7</b>	Subir un sólo piso por la escalera	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
<b>8</b>	Agacharse o arrodillarse	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
<b>9</b>	Caminar un kilómetro o más	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
<b>10</b>	Caminar varios centenares de metros	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
<b>11</b>	Caminar unos 100 metros	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
<b>12</b>	Bañarse o vestirse por sí mismo	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>

**Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia ha tenido alguno de los siguientes problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?**

		Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Casi nunca	Nunca
13	¿Tuvo que reducir el tiempo dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
14	¿Hizo menos de lo que hubiera querido hacer?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
15	¿Tuvo que dejar de hacer algunas tareas en su trabajo o en sus actividades cotidianas?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
16	¿Tuvo dificultad para hacer su trabajo o sus actividades cotidianas (por ejemplo, le costó más de lo normal)?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>

**Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia ha tenido alguno de los siguientes problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido o nervioso)?**

		Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Casi nunca	Nunca
17	¿Tuvo que reducir el tiempo dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas, por algún problema emocional?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
18	¿Hizo menos de lo que hubiera querido hacer, por algún problema emocional?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
19	¿Hizo su trabajo o sus actividades cotidianas menos cuidadosamente que de costumbre, por algún problema emocional?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>

**20. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto su salud física o los problemas emocionales han dificultado sus actividades sociales habituales con la familia, los amigos, los vecinos u otras personas?**

Nada	Un poco	Regular	Bastante	Mucho
1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>

## **DOLOR**

**21. ¿Tuvo dolor en alguna parte del cuerpo durante las 4 últimas semanas?**

No, ninguno	Sí, muy poco	Sí, un poco	Sí, moderado	Sí, mucho	Sí, muchísimo
1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>	6 <input type="checkbox"/>

**22. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto el dolor le ha dificultado su trabajo habitual (incluido el trabajo fuera de casa y las tareas domésticas)?**

Nada	Un poco	Regular	Bastante	Mucho
1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>

**Las preguntas que siguen se refieren a cómo se ha sentido y cómo le han ido las cosas durante las 4 últimas semanas. En cada pregunta responda lo que se parezca más a cómo se ha sentido usted. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia...**

		Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Casi nunca	Nunca
23	¿Se sintió lleno de vitalidad?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
24	¿Estuvo muy nervioso?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
25	¿Se sintió tan bajo de moral que nada podía animarle?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
26	¿Se sintió calmado y tranquilo?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
27	¿Tuvo mucha energía?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
28	¿Se sintió desanimado y deprimido?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
29	¿Se sintió agotado?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
30	¿Se sintió feliz?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
31	¿Se sintió cansado?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
32	¿Se sintió descansado al despertarse por la mañana?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>

**33. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia la salud física o los problemas emocionales le han dificultado sus actividades sociales (como visitar a los amigos o familiares)?**

Siempre	Casi siempre	bastantes veces	Solo alguna vez	Nunca
1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>

## SALUD EN GENERAL

Por favor, diga si le parece **CIERTA** o **FALSA** cada una de las siguientes frases:

		Totalmente cierta	Bastante cierta	No lo sé	Bastante falsa	Totalmente falsa
34	Creo que me pongo enfermo más fácilmente que otras personas	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
35	Estoy tan sano como cualquiera	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
36	Creo que mi salud va a empeorar	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
37	Mi salud es excelente	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>

## PREOCUPACIÓN POR LOS PROBLEMAS DE SALUD

Durante las 4 últimas semanas, ¿cuántas veces...

		Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Casi nunca	Nunca
38	¿Estuvo desanimado por sus problemas de salud?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
39	¿Se sintió frustrado por su salud?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
40	¿Fue su salud una preocupación en su vida?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
41	¿Se sintió agobiado por sus problemas de salud?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>

## FUNCIÓN COGNITIVA

Durante las 4 últimas semanas, ¿cuántas veces...

		Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Casi nunca	Nunca
42	¿Le costó concentrarse y pensar?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
43	¿Le costó mantener la atención en una actividad durante mucho tiempo?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
44	¿Tuvo problemas de memoria?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
45	¿Notaron otras personas, como familiares o amigos que tiene problemas de memoria o concentración?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>

## FUNCIÓN SEXUAL

Las preguntas que siguen se refieren a su función sexual y su satisfacción con ésta. Por favor, conteste con la mayor exactitud posible refiriéndose sólo a las 4 últimas semanas.

Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto fue para usted un problema cada uno de los siguientes aspectos?

HOMBRE		Nada problemático	Un poco problemático	Bastante problemático	Muy problemático
46	Falta de interés sexual	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
47	Dificultad para conseguir o mantener la erección	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
48	Dificultad para tener un orgasmo	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
49	Capacidad para satisfacer sexualmente a su pareja	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>

MUJER		Nada problemático	Un poco problemático	Bastante problemático	Muy problemático
46	Falta de interés sexual	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
47	Tener una lubricación vaginal insuficiente	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
48	Dificultad para tener un orgasmo	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
49	Capacidad para satisfacer sexualmente a su pareja	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>

50. En general, durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto estuvo satisfecho con su función sexual?

Muy satisfecho	Algo satisfecho	Ni satisfecho ni insatisfecho	Algo insatisfecho	Muy insatisfecho
1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>

51. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto problemas intestinales (estreñimiento, etc.) o urinarios han dificultado sus actividades sociales habituales con familiares, amigos, vecinos u otras personas?

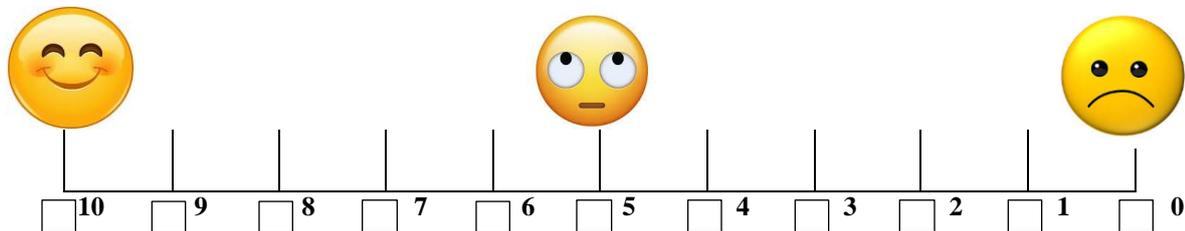
Nada	Un poco	Regular	Bastante	Mucho
1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>

52. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto el dolor le ha limitado para disfrutar de la vida?

Nada	Un poco	Regular	Bastante	Mucho
1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>

**CALIDAD DE VIDA**

53. En general, ¿cómo valoraría usted su calidad de vida? Marque un número en la siguiente escala



54. ¿Cuál de las siguientes opciones describe mejor cómo se siente con su vida en general?

Horrible	Infeliz	En general, insatisfecho	A veces satisfecho, a veces no	En general, satisfecho	Contento	Encantado
1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>	6 <input type="checkbox"/>	7 <input type="checkbox"/>

## ANEXO 8: HOJA DE INFORMACIÓN AL PARTICIPANTE/PACIENTE

TÍTULO DEL ESTUDIO	<b>Eficacia del tratamiento sobre la musculatura del Puente Miodural y del movimiento Head Nodding de cervicales en la disminución de la respuesta inflamatoria en pacientes con EMRR.</b>
CÓDIGO DEL ESTUDIO	
VERSIÓN Y FECHA	
INVESTIGADOR PRINCIPAL	<i>Marta Frutos Cotado</i>
CENTRO	
MODO DE CONTACTO	<i>TLF: 695389241</i> <i>Correo electrónico: Mfrutos@campus.eug.es</i>

### INTRODUCCIÓN

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El proyecto cuenta con el informe favorable de un Comité de Ética de la Investigación local.

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

### PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Debe saber que **su participación es voluntaria y que puede decidir no participar**. Si decide participar, **puede 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 atención sanitaria.

### OBJETIVO DEL ESTUDIO

El objetivo del **estudio** es comprobar si tras recibir varias sesiones de una intervención Fisioterapéutica, que consiste en realizar diversas movilizaciones cervicales, se consigue una variación en ciertas sustancias inflamatorias detectables en saliva y que pueden estar relacionadas con la EMRR. También nos gustaría comprobar si, además, se producen cambios en algunos de los síntomas propios de la enfermedad, como el dolor, la fatiga o la espasticidad y si hay una mejora de la calidad de vida.

### PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

La intervención se realizará en las instalaciones del centro escogido.

El total de los participantes se dividirá en dos grupos, uno de los cuales será sometido a la intervención terapéutica que queremos analizar y el otro grupo será sometido a una

intervención fisioterapéutica similar, pero sin actuación sobre las variables independientes del estudio.

Ninguno de los participantes sabrá a qué grupo ha sido asignado, ya que la asignación se realiza al azar por un sistema informático. El/La investigador/a que realice las intervenciones tampoco sabrá a qué grupo pertenece cada participante para garantizar la validez del estudio.

La intervención del estudio se ha planificado para que dure dos meses: del 1 de marzo de 2025 al 1 de mayo de 2025. Durante ese periodo, Los/Las participantes recibirán una sesión de tratamiento Fisioterapéutico de 45 minutos tres veces por semana.

Además, antes de empezar la intervención, a mitad del tratamiento y al finalizar la intervención clínica, los/las participantes deberán rellenar y pasar una serie de cuestionarios y escalas para valorar algunos de los síntomas de la patología.

También deberán realizar un test de saliva antes, al cabo de un mes y al finalizar el tratamiento para poder analizar la cantidad de sustancias inflamatorias detectadas en ese momento de la intervención. Por último, se realizará una última evaluación a los 30 días para ver si los resultados se mantienen en el tiempo.

<i>FECHAS</i>	<i>INTERVENCIONES</i>
<i>27 y 28 de febrero de 2025</i>	<i>Primera sesión: Se realizarán diferentes cuestionarios y escalas relacionadas con la Patología de estudio y se realizará el primer Test de Saliva.</i>
<i>Del 1 de marzo al 2 de abril</i>	<i>Primer mes de intervención. Los/Las participantes irán tres veces por semana en el horario y día asignados a recibir el tratamiento de Fisioterapia. (Los grupos serán de L-X-V o de M-J-S)</i>
<i>3 y 4 de abril de 2025</i>	<i>Después de realizar el tratamiento Fisioterapéutico, se repetirán los cuestionarios, escalas y el Test de Saliva para un segundo análisis.</i>
<i>Del 4 de abril al 30 de abril</i>	<i>Segundo mes de intervención. Los/Las participantes irán tres veces por semana en el horario y día asignados a recibir el tratamiento de Fisioterapia. (Los grupos serán de L-X-V o de M-J-S)</i>
<i>29 y 30 de abril</i>	<i>Después de realizar el tratamiento Fisioterapéutico, se repetirán los cuestionarios, escalas y el Test de Saliva para un último análisis.</i>
<i>29 y 30 de mayo</i>	<i>Repetición de cuestionarios y Test de Saliva para ver si los resultados se mantienen en el tiempo.</i>

## **RIESGOS Y MOLESTIAS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO**

La intervención será realizada por Fisioterapeutas y es mínimamente invasiva.

Tras la intervención puede sentir ligeros mareos o sensación de inestabilidad al ponerse de pie por haber estado trabajando sobre la zona cervical. No tienen por qué tener mayor importancia y desaparecerán al cabo de unos minutos.

A veces, tras la intervención, puede presentar enrojecimiento y sensibilidad al tacto de la zona tratada. No es importante y desaparece tras un breve periodo.

Debe informar al/a la Investigador/a antes de someterse a la intervención si sufre de alguna de las siguientes condiciones:

- Problemas cervicales tales como Hernias, Protrusiones, Rectificación cervical, haber sufrido un accidente que haya afectado directamente a su zona cervical, problemas de Vértigos o enfermedad de Mènniere, estados agudos de infección, patologías crónicas diferentes de la estudiada (IC, IR, EPOC, etc.).

El participar en este estudio conlleva una serie de responsabilidades por parte del/de la participante:

- Cumplimiento con las visitas y actividades del estudio
- Notificar cualquier evento adverso que le suceda o cambios en medicación.

## **POSIBLES BENEFICIOS**

Nuestra hipótesis de trabajo plantea como beneficio esperable y deseable tras la instauración de la técnica terapéutica una importante mejoría de las manifestaciones relacionadas con la respuesta inflamatoria de la EM, incidiendo positivamente en la fatiga, mareos, inestabilidad, dolor, disminución de número de brotes y mejora en la calidad de vida.

## **DERECHO A LA REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO**

Si cambiara de opinión con relación a su participación en el estudio o con la donación de las muestras biológicas y la cesión de los datos proporcionados, tiene derecho a su revocación a través del investigador principal del estudio. No obstante, debe saber que los datos que se hayan obtenido en los análisis realizados hasta ese momento podrán ser utilizados para los fines solicitados y podrán conservarse en cumplimiento de las obligaciones legales correspondientes.

## **COMPENSACIÓN ECONÓMICA**

No percibirá ningún beneficio económico por su participación en este estudio.

## **PROCEDIMIENTO DE OBTENCIÓN DE MUESTRAS MOLESTIAS Y POSIBLES RIESGOS**

Las muestras de saliva son solicitadas porque son necesarias para cumplir con los objetivos de este estudio. A continuación, le explicamos los riesgos asociados a los procedimientos utilizados para su obtención:

La muestra de saliva puede ser extraída mediante una tira reactiva o mediante un Hisopo. No hay contraindicaciones ni riesgos asociados a este tipo de extracción.

Si la extracción se realiza con un hisopo puede, en casos muy excepcionales, producir irritación en la mucosa, que no es grave y pasará después de unos minutos.

Las muestras y los datos asociados se mantendrán bajo las condiciones de seguridad adecuadas y se garantiza que los sujetos no podrán ser identificados a través de medios considerados razonables por personas distintas a las autorizadas.

## **ALMACENAMIENTO DE MUESTRAS BIOLÓGICAS**

Para el almacenamiento de muestras de ensayo clínico, una vez terminado el ensayo y para su uso posterior en investigación se deberá cumplir con los requisitos éticos y legales dispuestos en el RD 1716/2011.

- **Lugar de análisis y almacenamiento de muestras**

Durante el desarrollo del estudio sus muestras pueden ser analizadas en el laboratorio contratado y se mantendrán almacenadas durante el tiempo que dure el estudio, en previsión de que fuera necesario repetir algún análisis adicional relacionado con los objetivos del estudio. Durante este proceso el responsable de las muestras será el investigador/promotor del proyecto.

- **Información sobre el destino de las muestras y uso futuro**

Una vez finalizado el estudio, las muestras sobrantes serán destruidas, a no ser que usted consienta para que puedan ser almacenadas y utilizadas en futuras investigaciones (ver opción sí/no al final de la hoja). La finalidad del almacenamiento de estas muestras es que sean utilizadas en proyectos de investigación en el futuro.

Los datos que se deriven de la utilización de estas muestras en futuras investigaciones se tratarán del mismo modo que el resto de los datos que se obtengan durante este estudio (ver apartado de confidencialidad).

## **PROTECCIÓN DE DATOS PERSONALES**

El promotor y el centro se comprometen al cumplimiento del Reglamento (UE) 2016/679 de 27 de abril relativo a la protección de las personas físicas en relación al tratamiento de sus datos personales (en adelante el “Reglamento”) y a la normativa española de aplicación (Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales).

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código, de manera que no se incluya información que pueda identificarle directamente. El acceso a su información personal identificada quedará restringido al profesional del estudio/colaboradores, autoridades sanitarias, al Comité de Ética de la Investigación y

personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen para comprobar los datos, procedimientos del estudio, y el cumplimiento de normas de buena práctica clínica; pero siempre manteniendo la confidencialidad de estos. Su identidad podría ser revelada en casos excepcionales, como situaciones de urgencia médica para su salud o requerimiento legal. El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los participantes se ajustarán a lo dispuesto en la normativa aplicable.

Toda la información que le solicitemos es necesaria para poder participar en este ensayo y es obligatorio proporcionarla para poder garantizar el correcto desarrollo del ensayo. Los datos recogidos para el estudio al menos hasta 25 años tras su finalización. Posteriormente, su información personal solo se conservará por el centro para el cuidado de su salud.

De acuerdo con la normativa vigente, usted tiene derechos sobre sus datos personales. Sin embargo, le informamos que existen algunas limitaciones con objeto garantizar la validez de la investigación y cumplir con los deberes legales.

Para ejercitar sus derechos, diríjase al investigador principal del estudio. Asimismo, le informamos de su derecho a presentar una reclamación ante la Agencia de Protección de Datos ante cualquier actuación del investigador o del Centro que considere que vulnera sus derechos.

Sus datos codificados pueden ser transmitidos a terceros y a otros países siempre para los mismos fines del estudio descrito o para su uso en publicaciones científicas y siempre manteniendo la confidencialidad de estos de acuerdo a la legislación vigente (en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, nº de la seguridad social, etc.).

Tanto el Centro como el investigador principal son responsables respectivamente del tratamiento de sus datos y se comprometen a cumplir con la normativa de protección de datos.

### **CONTACTO EN CASO DE DUDAS**

Si durante su participación tiene alguna duda o necesita obtener más información, Póngase en contacto con Marta Frutos Cotado. **TLF:** 695389241 **E-Mail:** [Mfrutos@campus.eug.es](mailto:Mfrutos@campus.eug.es)

## ANEXO 9: CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL ESTUDIO

**Título del ensayo:** Eficacia del tratamiento sobre la musculatura del Puente Miodural y del movimiento Head Nodding de cervicales en la disminución de la respuesta inflamatoria en pacientes con EMRR.

Yo, \_\_\_\_\_ (nombre y apellidos).

Declaro que

- 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: Marta Frutos Cotado, como investigadora responsable del ensayo

- 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 y en mi atención sanitaria.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Firma del Participante

Firma del Investigador

Fecha

Fecha

*Recibirá una copia de esta hoja de información al paciente y documento de consentimiento informado.*

## ANEXO 10: DOCUMENTO DE RECOGIDA DE DATOS DE LOS PARTICIPANTES EN EL ESTUDIO

### CUESTIONARIO DE RECOGIDA DE DATOS

**Ensayo Clínico:** “Eficacia del tratamiento sobre la musculatura del Puente Miodural y del movimiento "head nodding" de las cervicales en la disminución de la respuesta inflamatoria en pacientes con EMRR: un protocolo de estudio”.

- Los datos aquí reseñados son completamente confidenciales y no se utilizarán para otros fines que los expuestos en el estudio
- Le agradecemos su participación, esperando que estos datos y nuestra actuación sean útiles en la mejora de su enfermedad

#### Datos generales de Identificación:

Participante nº: \_\_\_\_\_ Grupo:  1  2

Nombre: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_ años

Género:  Mujer  Hombre  Otro

1. Enfermedades agudas que padece

2. Enfermedades crónicas que padece y secuelas

3. Alergias

4. Tipo de esclerosis múltiple que padece \_\_\_\_\_

Fecha de diagnóstico: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

5. ¿Tiene más familiares con Esclerosis Múltiple?

- SI
- NO

1. Está recibiendo tratamiento farmacológico para la Esclerosis Múltiple
  - SI
  - NO
2. Recibe o ha recibido en los últimos tres meses tratamiento de fisioterapia para la Esclerosis Múltiple
  - SI
  - NO
3. Situación laboral
  - Trabajador en activo
  - Prejubilado o jubilado
  - En situación de incapacidad
  - No tengo trabajo remunerado
4. Tipo de esclerosis múltiple que padece \_\_\_\_\_  
Fecha de diagnóstico: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_
5. ¿Tiene más familiares con Esclerosis Múltiple?
  - SI
  - NO
6. ¿Ha tenido brotes o recaídas en los últimos dos años?
  - SI
  - NO

En caso afirmativo ¿Cuántos brotes o recaídas?

  - Uno
  - Dos
  - Más de dos
7. ¿Como vive?
  - Solo
  - Acompañado (familia)
  - En residencia
  - Otro \_\_\_\_\_
8. ¿Tiene en la actualidad alguno de estos síntomas?:
  - vértigos frecuentes
  - mareos
  - pérdida de visión.

1. ¿Necesita la ayuda de un cuidador?

- SI
- NO

En caso afirmativo ¿quién es su cuidador principal?

- Madre o padre
- Pareja
- Hija/o
- Otro familiar
- Personal de ayuda a domicilio
- Otro (especificar) \_\_\_\_\_

2. ¿Ha tenido o tiene en la actualidad alguna lesión traumática o intervención quirúrgica en la zona de la cabeza o cuello?

- SI
- NO

*Muchas gracias por su colaboración en las respuestas*

# ANEXO 11: PRESUPUESTO PARA LA GESTIÓN DE LA OBTENCIÓN DE MUESTRAS DE SALIVA, ANÁLISIS Y RESULTADOS DE LAS DETERMINACIONES

18/5/24, 19:22 Gmail - RV: Búsqueda de Biomarcadores inflamatorios en test de saliva

 [Redacted]

---

**RV: Búsqueda de Biomarcadores inflamatorios en test de saliva**  
2 mensajes

7 de mayo de 2024, 12:06



Buenos días Marta,

Con respecto al presupuesto de Servicio te avanzo un presupuesto orientativo para 100 muestras y 4 citoquinas, estamos viendo que en vuestro caso se encarecería mucho el tema de hacerlo en 3 veces distintas, tal vez nos hicieran un ajuste, pero los envíos a USA encarecen mucho porque hay que asegurar el mantenimiento de las muestras y esa partida sube demasiado al abordarlo en 3 fases, igual esperáis algo más económico, ya tu me dices vuestras expectativas y/o limitaciones. Otra opción, con costes más reducidos, sería procesarlo en el laboratorio mediante elisas, pero no se si contáis con laboratorio y lector de elisas para poder abordarlo o algún colaborador que pudiera hacerlos la parte experimental.

Referencia	Descripción	Tamaño	Unidades	PVP unitario (€)*	Subtotal (€)*
5209	Testing service: Cytokine Panel (4)	Each sample	100	121,28	12.128
5016.04	Saliva Collection Aid (SCA)	50/pack	2	111	222
5004.01	Cryovial, 2mL, White	25/pack	4	35	140
5009.07	QR-coded Sample Labels	each	100	0,44	44
5023.05	Cryostorage Box (2" box) (for 81 samples)	each	2	16	32
CUSTOM-SStramD-USAw	Tramitación servicio personalizado D-USA (WC)	each	1	2500	2500
<b>TOTAL:</b>					<b>15.066</b>

\*IVA no incluido.

Cualquier cosa, duda, abordaje alternativo me comentas,

Recibe un atento saludo,

bioNova científica, s.l.



Proteínas recombinantes  
Formato A: 80€ + IVA  
Formato B: 194€ + IVA

Hola

<https://mail.google.com/mail/u/0/?ik=ca504507ad&view=pt&search=all&permthid=thread-f:1798387913713684855&dsqt=1&simpl=msg-f:179838...> 1/6

57

**ANEXO 12: MEMORIA ECONÓMICA/PRESUPUESTO PARA EL DESARROLLO DEL ENSAYO CLÍNICO**

<b>RECURSOS NECESARIOS: ESTUDIO ECONÓMICO/PRESUPUESTO</b>		
<b>Estructurales*</b> (* Las Asociaciones contactadas ofrecen la posibilidad de usar sus instalaciones)	<b>CONCEPTO</b>	<b>COSTE</b>
	La estructura física para el desarrollo de las sesiones se ofrece por las asociaciones de EM donde se va a desarrollar el ensayo clínico. Aseo, mesa de trabajo, sillas, etc.	0,00
<b>Humanos</b>	• Experto en gestión de la información (10 semanas)	3500,00
	• Un fisioterapeuta (sumado a la investigadora principal). 2 meses.	4000,00
	• Un experto en la obtención, manipulación y recogida de muestras de saliva (lo manda el laboratorio)	0,00
<b>Materiales y técnicos</b>	• Realización de los análisis de biomarcadores inflamatorios en test de saliva (coste final de 3 pruebas a cada participante en el ensayo)	18.229,86
	• 2 camillas Hidráulicas (750 € UNIDAD)	1500,00
	• Material fungible (sábanas, toallas, cojines)	680,00
	• Equipo informático	840,00
	• Material de oficina (papelería, cuestionarios, bolígrafos, folios, fotocopias, sobres, etc.)	1200,00
	• Nevera de conservación de muestras	250,00
	• Material higiénico de prevención de riesgos (mascarillas, guantes, gel desinfectante, etc.).	400,00
<b>COSTE TOTAL (aproximado)</b>		<b>30599,86</b>

*Tabla 6: Memoria Económica para el Ensayo Clínico*

ANEXO 13:

<b>TABLA RESUMEN DE LA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA</b>	
<b>MeSH</b>	<b>DeCS</b>
Multiple Sclerosis Relapsing-Remitting	Esclerosis múltiple recurrente-remitente
Myodural Bridge	Puente miodural
Physiotherapy/ physical therapy	Fisioterapia /terapia física
Inflammatory Biomarkers.	Biomarcadores inflamatorios.

- **Artículos: Filtros** (criterios de inclusión)
  - *Tipo*: ensayos clínicos aleatorios o revisiones sistemáticas relacionados con los objetivos del estudio (terapia física de movilización del LCF en EMRR para disminución de marcadores inflamatorios y la respuesta clínica que se derive de ellos).
  - *Idioma*: castellano, inglés y/o portugués
  - *Fecha de publicación*: últimos 10 años
  - *Acceso*: trabajo completo
- Bases de datos
  - Pubmed; PEDro; Cochrane library
    1. **MeSH**: Multiple Sclerosis Relapsing-Remitting AND physiotherapy **OR** physical therapy (**98 artículos**)
    2. **MeSH**: Multiple Sclerosis Relapsing-Remitting AND inflammatory biomarkers (**28 artículos**)
    3. **MeSH**: Multiple Sclerosis Relapsing-Remitting AND physiotherapy **OR** physical therapy **AND** myodural bridge (**0 artículos**)
    4. physiotherapy **OR** physical therapy **AND** myodural bridge (**1 artículo**)
    5. **MeSH**: Multiple Sclerosis Relapsing-Remitting AND inflammatory biomarkers **AND** physiotherapy **OR** physical therapy (**2 artículos**)
  - Google Scholar (en castellano)
    1. **DeCS**: esclerosis múltiple recurrente-remitente + fisioterapia (**410 artículos**)
    2. **DeCS**: esclerosis múltiple recurrente-remitente + biomarcadores inflamatorios (**270 artículos**)
    3. **DeCS** : esclerosis múltiple recurrente-remitente + fisioterapia + Puente miodural (**22 artículos**)
    4. **DeCS**: fisioterapia + Puente miodural (**22 artículos**)
- Operadores Booleanos para discriminación de descriptores: AND, OR, NOT

**Artículos finales útiles tras eliminar los duplicados, falta de texto completo o no relacionados con los objetivos del estudio**

→

**16**

## BIBLIOGRAFÍA

1. Moreira MA, Tilbery CP, Lana-Peixoto MA, Mendes F, Kaimen-Maciel DR, Callegaro D. Aspectos históricos de la esclerosis múltiple. *Rev Neurol*. 2002;34(4): 378-383.
2. Pearce JMS. Historical Descriptions of Multiple Sclerosis. *European Neurology*. 2005;54(1):49-53.
3. Bártulos Iglesias M, Marzo Sola ME, Estrella Ruiz LA, Bravo Anguiano Y. Epidemiological study of multiple sclerosis in La Rioja. *Neurología (English Edition)*. noviembre de 2015;30(9):552-60.
4. Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2018;391(10130):1622–36.
5. Tao C, Simpson S Jr, van der Mei I, Blizzard L, Havrdova E, Horakova D, et al. Higher latitude is significantly associated with an earlier age of disease onset in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87(12):1343–9.
6. Yamout B, Alroughani R. Multiple Sclerosis. *Semin Neurol*. 2018;38(02):212-25
7. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis - A review. *Eur J Neurol*. 2019 Jan;26(1):27–40.
8. Pérez-Carmona N, Fernández-Jover E, Sempere AP. Epidemiology of multiple sclerosis in Spain. *Rev Neurol*. 2019;69(1):32–8
9. Kurtzke JF, Beebe GW, Norman JE. Epidemiology of multiple sclerosis in U.S.A veterans: Race, sex, and geographic distribution. *Neurology*. 1979;29(9 Pt 1):1228-35.
10. Oh J, Vidal-Jordana A, Montalban X. Multiple sclerosis: Clinical aspects. *Curr Opin Neurol*. 2018;31(6):752–9.
11. Lublin FD. New multiple sclerosis phenotypic classification. *Eur Neurol*. 2014;72(suppl 1):1–5.
12. Doshi A, Chataway J. Multiple sclerosis, a treatable disease. *Clin Med (Lond)*. 2016 Dec;16(Suppl 6):s53-s59. doi: 10.7861/clinmedicine.16-6-s53. PMID: 27956442; PMCID: PMC6329568
13. Lublin FD, Coetzee T, Cohen JA, Marrie RA, Thompson AJ. The 2013 clinical course descriptors for multiple sclerosis: A clarification. *Neurology*. 2020;94(24):1088–92.
14. Tafti D, Ehsan M, Xixis KL. Multiple Sclerosis. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.

- 15 Hartung HP, Graf J, Aktas O, Mares J, Barnett MH. Diagnosis of multiple sclerosis: Revisions of the McDonald criteria 2017 - Continuity and change. *Curr Opin Neurol.* 2019;32(3):327–37.
- 16 Ontaneda D. Progressive multiple sclerosis. *Continuum (Minneapolis, Minn).* 2019;25(3):736–52.
- 17 Garg N, Smith TW. An update on immunopathogenesis, diagnosis, and treatment of multiple sclerosis. *Brain Behav.* 2015 Sep;5(9):e00362. doi: 10.1002/brb3.362. Epub 2015 Aug 3. PMID: 26445701; PMCID: PMC4589809.
- 18 Winter C, Kern F, Gall D, Latoschik ME, Pauli P, Käthner I. Immersive virtual reality during gait rehabilitation increases walking speed and motivation: a usability evaluation with healthy participants and patients with multiple sclerosis and stroke. *J NeuroEngineering Rehabil JNER.* 22 de abril de 2021;18(1):1-14.
- 19 Ochoa-Morales A, Hernández-Mojica T, Paz-Rodríguez F, Jara-Prado A, Trujillo-De Los Santos Z, Sánchez-Guzmán MA, et al. Quality of life in patients with multiple sclerosis and its association with depressive symptoms and physical disability. *Mult Scler Relat Disord.* noviembre de 2019;36:101386.
- 20 Brenner P, Piehl F. Fatigue and depression in multiple sclerosis: pharmacological and non-pharmacological interventions. *Acta Neurol Scand.* 2016;134(July):47–54.
- 21 Fernández O, Fernández VE, Guerrero M. Asociación Española de Esclerosis Múltiple. *Med [Internet].* 2015 [citado 23 enero 24];11(77):4610–21. Disponible en: <https://aedem.org/esclerosis-múltiple>.
- 22 Bermejo P, Blasco M, Sánchez L, García M. Manifestaciones clínicas, historia natural, pronóstico y complicaciones de la esclerosis múltiple. *Medicine.* 2011;10: 5079-5086.
- 23 Ochoa-Morales A, Hernández-Mojica T, Paz-Rodríguez F, Jara-Prado A, Trujillo-De Los Santos Z, Sánchez-Guzmán MA, et al. Quality of life in patients with multiple sclerosis and its association with depressive symptoms and physical disability. *Mult Scler Relat Disord.* noviembre de 2019;36:101386.
- 24 Cameron MH, Nilsagard Y. Balance, gait, and falls in multiple sclerosis. En: *Handbook of Clinical Neurology [Internet].* Elsevier; 2018 [citado 5 febrero de 21]. p. 237-50. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B978044463916500015X>
- 25 Aguilar-Juárez PA, Castillo-Lara RA, Ceballos-Godina M, Colorado-Ochoa HJ y col. Consenso para el diagnóstico y tratamiento de la esclerosis múltiple en pacientes del ISSSTE. *Med Int Méx.* 2019 septiembre-octubre;35(5):732-771.
- 26 American Physical Therapy Association. *Guide to Physical Therapist Practice. Second Edition.* American Physical Therapy Association. *Phys Ther.* 2001;81(1):9-746.

- 27 Pilutti LA, Platta ME, Motl RW, Latimer-Cheung AE. The safety of exercise training in multiple sclerosis: a systematic review. *J Neurol Sci.* 2014;343(1-2):3-7.
- 28 Xu Q, Shao C-X, Zhang Y, Zhang Y, Liu C, Chen Y-X, et al. Head-nodding: a driving force for the circulation of cerebrospinal fluid. *Sci Rep* [Internet]. 2021;11(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-021-93767-8>
- 29 Yang H, Wei X-S, Gong J, Du X-M, Feng H-B, Su C, et al. The relationship between myodural bridge, atrophy and hyperplasia of the suboccipital musculature, and cerebrospinal fluid dynamics. *Sci Rep* [Internet]. 2023;13(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-023-45820-x>
- 30 Ma Y, Tang W, Gong D-Z, Li X-Y, Zhang J-H, Sun J-H, et al. The morphology, biomechanics, and physiological function of the suboccipital myodural connections. *Sci Rep* [Internet]. 2021;11(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-021-86934-4>
- 31 Song X, Yu S-B, Yuan X-Y, Alam Shah MA, Li C, Chi Y-Y, et al. Evidence for chronic headaches induced by pathological changes of myodural bridge complex. *Sci Rep* [Internet]. 2024;14(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-024-55069-7>
- 32 Li C, Yue C, Liu Z-C, Gong J, Wei X-S, Yang H, et al. The relationship between myodural bridges, hyperplasia of the suboccipital musculature, and intracranial pressure. *PLoS One* [Internet]. 2022;17(9):e0273193. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0273193>
- 33 Enix DE, Scali F, Pontell ME. The cervical myodural bridge, a review of literature and clinical implications. *J Can Chiropr Assoc.* 2014 Jun;58(2):184-92. PMID: 24932022; PMCID: PMC4025088
- 34 Povedano B, Carvalho G, Sánchez I, Romero F, Yusta A. Esclerosis múltiple. *Medicine.* 2019;12(78):4587-97.
- 35 Ysrraelit MC, Fiol MP, Gaitán MI, Correale J. Quality of Life Assessment in Multiple Sclerosis: Different Perception between Patients and Neurologists. *Front Neurol.* 2018 Jan 11;8:729. doi: 10.3389/fneur.2017.00729. PMID: 29375468; PMCID: PMC5769192.
- 36 Coote S, Gallagher S, Msetfi R, Larkin A, Newell J, Motl RW, et al. A randomised controlled trial of an exercise plus behaviour change intervention in people with multiple sclerosis: the step it up study protocol. *BMC Neurol.* 2014;14:241-48.
- 37 Miller E. Multiple Sclerosis. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology.* New York, NY: Springer US; 2012. p. 222–38.
- 38 Resende RG, Correia-Silva JDF, Silva TA, Xavier SG, Bittencourt H, Gomez RS, et al. Saliva and blood interferon gamma levels and *IFNG* genotypes in acute graft-versus-host disease. *Oral Dis* [Internet]. 2012;18(8):816–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1601-0825.2012.01955.x>

- 39 Nam Y, Kim Y-Y, Chang J-Y, Kho H-S. Salivary biomarkers of inflammation and oxidative stress in healthy adults. *Arch Oral Biol* [Internet]. 2019;97:215–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.archoralbio.2018.10.026>
- 40 Manconi B, Liori B, Cabras T, Vincenzoni F, Iavarone F, Lorefice L, et al. Top-down proteomic profiling of human saliva in multiple sclerosis patients. *J Proteomics* [Internet]. 2018;187:212–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jprot.2018.07.019>
- 41 Meyer-Arndt L, Kerkering J, Kuehl T, Infante AG, Paul F, Rosiewicz KS, et al. Inflammatory cytokines associated with Multiple sclerosis directly induce alterations of neuronal cytoarchitecture in human neurons. *J Neuroimmune Pharmacol* [Internet]. 2023;18(1–2):145–59. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11481-023-10059-w>
- 42 Moscarello MA, Mastronardi FG, Wood DD. The role of citrullinated proteins suggests a novel mechanism in the pathogenesis of multiple sclerosis. *Neurochem Res* [Internet]. 2007;32(2):251–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11064-006-9144-5>
- 43 Magliozzi R, Marastoni D, Rossi S, Castellaro M, Mazziotti V, Pitteri M, et al. Increase of CSF inflammatory profile in a case of highly active multiple sclerosis. *BMC Neurol* [Internet]. 2019;19(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12883-019-1455-7>
- 44 Polz-Dacewicz M, Strycharz-Dudziak M, Dworzański J, Stec A, Kocot J. Salivary and serum IL-10, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , VEGF levels in oropharyngeal squamous cell carcinoma and correlation with HPV and EBV infections. *Infect Agent Cancer* [Internet]. 2016;11(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s13027-016-0093-6>
- 45 O’Loughlin E, Madore C, Lassmann H, Butovsky O. Microglial phenotypes and functions in multiple sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med* [Internet]. 2018;8(2):a028993. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1101/cshperspect.a028993>
- 46 Ledesma JM, Gutierrez M. Estudios experimentales. Ensayo clínico aleatorizado. *Form Act Pediatr Aten Prim*. 2013;6(2):123-32.
- 47 Argimon JM, Jiménez J. Métodos de investigación clínica y epidemiológica. 3a ed. Madrid: Elsevier; 2004.
- 48 Xu Q, Yu S-B, Zheng N, Yuan X-Y, Chi Y-Y, Liu C, et al. Head movement, an important contributor to human cerebrospinal fluid circulation. *Sci Rep* [Internet]. 2016;6(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/srep31787>
- 49 Heller GZ, Manuguerra M, Chow R. How to analyze the Visual Analogue Scale: Myths, truths and clinical relevance. *Scand J pain*. 2016 Oct;13:67–75.
- 50 Aymerich M, Guillamón I, Perkal H, Nos C, Porcel J, Berra S, Rajmil L, Montalbán X. Adaptación al español del cuestionario específico MSQOL-54 para pacientes con esclerosis múltiple [Spanish adaptation of the disease-specific questionnaire MSQOL-54 in multiple sclerosis patients]. *Neurologia*. 2006 May;21(4):181-7. Spanish. PMID: 16832772.

- 51 Simón MJ, Iliff JJ. Regulación del flujo de líquido cefalorraquídeo (LCR) en enfermedades neurodegenerativas, neurovasculares y neuroinflamatorias. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2016;1862(3):442-51.
- 52 Hyocheong Ch, Joohyun L, Myungseok R. Enfoques de tratamiento para los trastornos cognitivos asociados con la circulación del LCR. *Jornal of Korean Medical Society of Soft Tissue* 2022; 6(2): 89-95. <https://doi.org/10.54461/JKMST.2022.6.2.89>
- 53 Khan N, Woodruff TM, Smith MT.. Establishment and characterization of an optimized mouse model of multiple sclerosis-induced neuropathic pain using behavioral, pharmacologic, histologic and immunohistochemical methods. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2014;126:13–27. doi: 10.1016/j.pbb.2014.09.003
- 54 Wu GF, Alvarez E. The immuno-pathophysiology of multiple sclerosis. *Neurologic Clinics*. 2012. 29(2): 257–278. doi: 10.1016/j.ncl.2010.12.009
- 55 Zagon IS, McLaughlin P. J. Multiple Sclerosis: Perspectives in Treatment and Pathogenesis. Codon Publications. 2017. doi:/10.15586/codon.multiplesclerosis.2017.
- 56 Balci BP. Spasticity Measurement. *Noro Psikiyatr Ars*. 2018;55(1): 49-53. doi: 10.29399/npa.23339. PMID: 30692856; PMCID: PMC6278623.
- 57 Willes CM, Newcombe RG, Fuller KS, Shaw S, Furnival-Doran J, Pickersgill TP, Morgan A. Controlled randomised crossover trial of the effects of Physiotherapy on mobility in chronic Multiple Sclerosis. *J. Neurol Neurosurgery Psychiatry*. 2001.70(2): 74-179.