



UNIVERSIDAD DE LA FRONTERA
FACULTAD DE MEDICINA
CARRERA DE KINESIOLOGÍA

¿Cuál es la efectividad de la estimulación cerebral no invasiva como complemento a la terapia física convencional en relación a la fatiga y calidad de vida en pacientes adultos con Esclerosis Múltiple del programa de Esclerosis Múltiple del Hospital Dr. Hernán Henríquez Aravena de la región de La Araucanía en el año 2022?

**Tesis para optar al grado de
Licenciado en Kinesiología**

Autores: Juliana Bobadilla Rivera

Bárbara Figueroa Espinoza

Yicel Urrutia Robles

Tutor guía: Stephanie Vanneste Fierro

Temuco, Chile 2021

Resumen

Introducción: La Esclerosis Múltiple (EM), es una enfermedad crónica desmielinizante que afecta todo el sistema nervioso central. Su prevalencia es alta, por lo que se estiman dos millones de personas con esta patología a nivel mundial. En nuestro país, su prevalencia es de aproximadamente 179 casos. Según el curso clínico de EM podremos encontrar diversos signos y síntomas, donde la más frecuente es la fatiga, el cual afecta cerca del 76% de la población con dicha patología repercutiendo negativamente en la calidad de vida, volviéndolos dependientes de terceros.

Un nuevo método de intervención para pacientes con EM es la estimulación cerebral no invasiva específicamente estimulación transcraneal de corriente directa, ya que ha demostrado mayor evidencia sobre la fatiga, fisiológicamente y de mejora.

Objetivo: Determinar la efectividad de la estimulación transcraneal con corriente directa como complemento a la terapia física convencional en relación a la fatiga y calidad de vida en pacientes adultos con Esclerosis Múltiple del programa de Esclerosis Múltiple del Hospital Dr. Hernán Henríquez Aravena de Temuco 2022.

Materiales y método: El diseño del estudio es un Ensayo Clínico Controlado Aleatorizado (ECCA), con un tamaño de muestra de 39 personas que se asignarán al azar en dos grupos. En el grupo control se aplicará la terapia convencional más placebo de la estimulación tDCS y en el grupo experimental se aplicará la terapia convencional complementado con la intervención tDCS.

Evaluaciones: Se evaluará la fatiga (MFIS) y calidad de vida (MSQOL-54) al inicio y al final de la intervención y posteriormente, luego de 3 meses terminada la intervención.

Conclusión: Este estudio se enfocará en cuantificar la efectividad que tiene la estimulación transcraneal de corriente directa (tDCS) complementada con la terapia física convencional en los pacientes con Esclerosis Múltiple (EM), ya que no existe evidencia de estas intervenciones fusionadas, tanto nacional como a nivel mundial.

Palabras claves: Esclerosis múltiple (EM), Fatiga, Calidad de vida, Estimulación transcraneal por corriente directa (tDCS).

Agradecimientos

En primer lugar, quiero dar gracias a Dios por haberme permitido llegar hasta esta etapa de mi vida y de mi carrera. Agradecer también a mi familia especialmente a mi madre y mis hermanas por apoyarme y estar siempre conmigo dándome una palabra de aliento y de apoyo, ya que gracias a eso he podido llegar hasta este momento. Por otra parte, agradezco a Dios por haber puesto en mi camino a grandes personas, que son mis amigos, quienes me han ayudado a afrontar estos años de universidad. También me gustaría agradecer a nuestra profesora guía Stephanie Vanneste por la entrega y entusiasmo que nos ha entregado desde el comienzo del proyecto, orientarnos e incitarnos a seguir adelante y darnos las herramientas necesarias para abordar este trabajo. Finalmente quiero agradecer a mi grupo de tesis, por la entrega y la dedicación en este proyecto de investigación.

Juliana Bobadilla Rivera

Primero que todo, quiero dar las gracias a mi familia y a mi mejor amiga por apoyarme en esta etapa tan importante de mi vida. Agradecer a mis compañeras de trabajo por la dedicación, amistad y responsabilidad. A nuestra profesora guía Stephanie Vanneste por su carisma y motivación por nuestro proyecto de investigación.

Yicel Urrutia Robles

Agradezco por sobre todo a mi familia, quienes han sido mi motivación y mi pilar fundamental en toda mi formación, como profesional y como persona. Agradezco a mis amigos y amigas, quienes me han acompañado y apoyado en esta etapa de mi vida.

A mis amigas y compañeras de trabajo, con quienes compartí este largo proceso de aprendizaje, agradecerles por la dedicación, responsabilidad, tolerancia y por, sobre todo, la amistad.

A nuestra profesora guía, por haber confiado siempre en nosotras, por su tiempo, su entusiasmo y por haber tenido siempre una palabra de calma y motivación.

Bárbara Figueroa Espinoza

INDICE

Resumen.....	2
Agradecimientos.....	4
Capítulo I: Introducción	10
Capítulo II: Marco teórico.....	11
2.1 Esclerosis Múltiple.....	11
2.1.1 Definición:.....	11
2.1.2 Epidemiología:	12
2.1.3 Etiología	13
2.1.4 Anatomía patológica	13
2.1.5 Fisiopatología	14
2.1.6 Patogenia	15
2.1.7 Signos y síntomas.....	17
2.1.8 Diagnóstico.....	21
2.1.9 Pronóstico.....	23
2.1.10 Tratamiento no farmacológico	25
2.1.10.1 Ejercicio Aeróbico	25
2.1.10.2 Ejercicio Anaeróbico	26
2.1.10.3 Flexibilidad	27
2.2 Fatiga.....	27
2.2.1 Definición.....	27
2.2.2 Fisiopatología	28
2.3 Estimulación Cerebral No Invasiva(NIBS).....	29
2.3.1 Definición.....	29
2.1.10.4 Utilización de la tDCS en EM	32
Capítulo III: Revisión de la literatura.....	35
3.1 Lectura crítica ARTÍCULO N°1:.....	37

Capítulo IV: Proyecto de investigación	40
4.1 Pregunta de investigación:	40
4.2 Objetivo General:	40
4.3 Objetivos específicos:	40
4.4 Justificación pregunta de investigación:	41
Capítulo V: Materiales y método	43
5.1 Diseño propuesto.....	43
5.2 Población y muestra	43
5.3 Tamaño de muestra:	43
5.4 Criterios de elegibilidad	46
5.4.1 Criterios de inclusión:	46
5.4.2 Criterios de exclusión:.....	46
5.5 Reclutamiento	46
5.6 Enmascaramiento	47
5.7 Aleatorización	47
5.8 Variables y mediciones	48
5.8.1 Variables de exposición	48
5.8.2 Variables de control	48
5.8.3 Variables de resultado	49
5.8.4 Variables de monitorización.....	49
5.9 Escalas de medición	49
5.9.1 Escala expandida de discapacidad para esclerosis múltiple (EDSS):	49

5.9.2	Escala modificada de impacto de fatiga (MFSI):.....	50
5.9.3	Cuestionario de calidad de vida específicos para esclerosis múltiple (MSQOL-54): 50	
5.9.4	Escala de borg:	50
Capítulo VI: Protocolo de intervención		51
6.1	Fase 1: Explicación del proyecto y de evaluación inicial:	51
6.2	Fase 2: Aplicación de la intervención:	51
6.3	Fase 3: Evaluación final	53
6.4	Fase 4: Evaluación de seguimiento	54
Capítulo VII: Propuesta de análisis estadístico		55
7.1	Hipótesis.....	55
7.2	Diseño estadístico.....	55
Capítulo VIII: Principios éticos.....		57
Capítulo IX: Administración y presupuesto de estudio		59
9.1	Administración	59
9.2	Recursos humanos.....	59
BIBLIOGRAFÍA.....		97
Anexos		
Anexo 1. Búsqueda sistemática		61
Anexo 2. Secuencia del proyecto		62

Anexo 3. Escala expandida de discapacidad para esclerosis múltiple	63
Anexo 4. Escala modificada de impacto de fatiga	70
Anexo 5. Cuestionario de calidad de vida específicos para esclerosis múltiple (MSQOL-54)	73
Anexo 6. Escala de Borg	89
Anexo 7. Consentimiento informado	91
Anexo 8. Carta Gantt	95
Tablas	
Tabla 1. Indicadores de pronósticos favorables en esclerosis múltiple	24
Tabla 2. Indicadores de pronostico desfavorables en esclerosis múltiple	24
Tabla 3. Aleatorización	47
Tabla 4. Variables de exposición.....	48
Tabla 5. Variable de control.....	48
Tabla 6. Variables de resultado.....	49
Tabla 7. Variables de monitorización	49
Tabla 8. Presupuesto tDCS.....	59
Tabla 9. Presupuesto recursos humanos	60
Ilustraciones	
Ilustración 1. Flujograma	36
Ilustración 2. Tamaño de muestra	45
Ilustración 3. Ubicación de electrodos tDCS	53

Capítulo I: Introducción

La Esclerosis Múltiple (EM), es una enfermedad crónica, autoinmune e inflamatoria que afecta a todo el sistema nervioso central (1). Se caracteriza por desmielinización y posterior degeneración que conduce a daño neuronal y pérdida axonal (2). Constituye la principal causa de discapacidad neurológica no traumática entre los adultos jóvenes.

Según el Protocolo para el tratamiento de la Esclerosis Múltiple (EM) del Ministerio de Salud (MINSAL) la incidencia en Chile se estima en 0,9 (0,75-1,05) casos por cada 100.000 habitantes, se espera para la población chilena alrededor de 179 casos nuevos por año. La prevalencia se calcula en alrededor de 14 por cada 100.000 habitantes con cifras aproximadas de 2.400 casos en Chile (3). Entre los diversos síntomas de la EM, la fatiga es la más frecuente y de mayor importancia, ya que reduce significativamente la calidad de vida en los pacientes (4). Existen diferentes tipos de tratamiento para disminuir la fatiga y calidad de vida en pacientes con EM, una de las terapias no convencionales utilizadas para el tratamiento de esta patología es la estimulación cerebral no invasiva. Es una estimulación que nos permite inducir pequeñas cantidades de corriente en la corteza cerebral y modular su funcionamiento en el paciente. Es un procedimiento no invasivo e indoloro para el usuario, ya que no requiere de penetrar cavidades del cuerpo, sedar al paciente y es un neuromodulador que no provoca dolor (5). Dentro de la estimulación no invasiva hay diferentes tipos de técnicas que ayudan a estimular la corteza motora, una de ellas es la estimulación transcraneal con corriente directa que se utiliza para modular la excitabilidad cortical, produciendo efectos facilitadores o inhibidores sobre una variedad de comportamientos(4).

Capítulo II: Marco teórico.

2.1 Esclerosis Múltiple

2.1.1 Definición:

La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad crónica, autoinmune e inflamatoria que afecta a todo el sistema nervioso central (1). Se caracteriza por desmielinización y posterior degeneración que conduce a daño neuronal y pérdida axonal (2). Constituye la principal causa de discapacidad neurológica no traumática entre los adultos jóvenes.

Esta patología se clasifica según el curso clínico en:

- Esclerosis múltiple remitente-recurrente: Donde se caracteriza por cuadros agudos de síntomas neurológicos con recuperaciones (1).
- Esclerosis múltiple primaria progresiva (EMPP): Describe a los pacientes con disminución de la función neurológica desde el momento de inicio de la enfermedad.
- Esclerosis múltiple secundaria progresiva (SPMS): Se define por la progresión gradual después de una recaída inicial, ocurre en hasta el 40% de los pacientes en 20 años después del evento inicial (6).
- Esclerosis múltiple progresiva-recurrente: Es un subtipo de la forma primaria

progresiva que puede tener recaídas raras sobreimpuestas a una progresión lenta (1).

2.1.2 Epidemiología:

La Esclerosis Múltiple (EM) constituye una enfermedad que afecta aproximadamente a 2 millones de personas en el mundo. La prevalencia en zonas de Norteamérica, Europa, Australia y Nueva Zelanda es de 590 casos por cada 100,000 habitantes, mientras que es menos frecuente en Asia, India, África (1) y una prevalencia intermedia en Latinoamérica. La EM, se presentaría en igual prevalencia entre hombres y mujeres, sin embargo, esta razón podría variar geográfica y temporalmente (7). Hasta ahora la proporción de sexos ha ido aumentando constantemente y está cerca de 3: 1 (F: M) en la mayoría de los países desarrollados (8).

En Chile, no se dispone de información epidemiológica con representatividad nacional. Por lo que la incidencia en el país se calcula en 0,9 (0,75-1,05) casos por 100.000 habitantes. Se espera para la población chilena alrededor de 179 casos por año. La prevalencia se calcula con cifras aproximadas de 2.400 casos en Chile (3).

Según un estudio realizado en la Región de Magallanes, señala que la prevalencia de la Esclerosis Múltiple (EM) es de 13,4 por 100.000 [IC 95% 10,5-16,3] con un promedio de 27 años como una mediana de edad del diagnóstico. La prevalencia según sexo tiene la razón de 2:1 mayor en mujeres que en hombres. Un estudio realizado en el año 1992 determinó que la edad promedio del comienzo de la enfermedad corresponde a los 30,7 años de edad (7).

2.1.3 Etiología

Se desconoce la etiología de la Esclerosis Múltiple (EM); sin embargo, se cree que es causada por una desregulación inmunológica desencadenada por factores genéticos y ambientales (9).

Dentro de los factores ambientales se correlaciona con una mayor incidencia, prevalencia y mortalidad, son las exposiciones a rayos ultravioleta (UVR) y la vitamina D los factores aparentemente contribuyentes a esta asociación. Sin embargo, también se ha reportado incremento de EM en países con exposición solar importante. Se ha propuesto además la hipótesis de una etiología viral para EM. Los virus que se han descrito asociados con la enfermedad son de la familia Herpeviridae: Epstein-Barr (EBV), Herpes simplex (HSV), Varicela zoster (VZV), Virus Herpes Humano 6 (HHV-6) y Citomegalovirus (CMV) y retrovirus endógeno humano (HERV) (10).

Por otra parte, se han identificado factores genéticos como etiología de la enfermedad en donde la susceptibilidad de padecer EM es inequívoca. Se ha registrado una incidencia de la enfermedad 6 veces mayor entre gemelos monocigóticos que entre gemelos dicigóticos (1).

2.1.4 Anatomía patológica

La Esclerosis Múltiple (EM) se caracteriza por lesiones que suelen ser múltiples y están distribuidas por todo el sistema nervioso central (SNC) consiste en la aparición de lesiones focales en la sustancia blanca, en las que lo más llamativo es la pérdida de

mielina, con un grado variable de destrucción axonal y cicatrices en los astrocitos. (11)

Característicamente tienen disposición perivenular y se localizan más frecuentemente en la sustancia blanca periventricular y subespinal. Se reconoce como lesión aguda, al fenómeno patológico fundamental que es la inflamación. Por otro lado, una lesión crónica donde destaca por una desmielinización franca que progresivamente se acompaña de degeneración axonal y de gliosis. Los síntomas precoces de la EM son producidos por la desmielinización. La recuperación se basa en la resolución del edema inflamatorio lo que provoca como consecuencia una remielinización parcial, que se ha dado en denominar como "placas sombra", constituidas por finas vainas de mielina (12).

2.1.5 Fisiopatología

Desde el inicio de la enfermedad se produce una disminución de la densidad y apertura de los canales de Na⁺ internodales, lo que conlleva a que en la inflamación que es provocada por el edema resultante se liberen productos inmunes de la célula (citoquinas), productos de adhesión y otros como el óxido nítrico (NO) que van a enlentecer la conducción del impulso nervioso a través de los axones, lo que produciría la desmielinización y los síntomas propios de la enfermedad (12).

Una de las consecuencias de las lesiones que son observadas a nivel de SNC son la desmielinización y degeneración axonal.

El proceso de desmielinización se produce por una alteración en la conducción saltatoria típica de las vías mielinizadas normales, enlenteciendo la conducción e incluso bloqueando (11).

El daño axonal suele ser considerado como un evento secundario al daño de la

mielina. Sin embargo, la lesión axonal primaria también podría desencadenar desmielinización e inflamaciones secundarias (13). Este daño axonal es producido principalmente por desmielinización y proliferación anormal de los canales de Na en la membrana, con entrada de Na que se intercambia con Ca y esto causa degeneración neuronal. El daño axonal acumulativo se correlaciona con incapacidad irreversible (14).

Los bloqueos permanentes de la conducción nerviosa, provocan los síntomas permanentes característicos de la enfermedad, mientras que por otra parte los síntomas transitorios reflejan un descenso de la velocidad de conducción por debajo del umbral seguridad, debido a la dispersión temporal del potencial de acción, que aparece sobre todo en los axones parcialmente desmielinizados y en las vías multi sinápticas (11). Por otra parte, la remielinización forma, las nuevas placas de mielina que no son iguales a las originales en cuanto a estructura, ya que presenta internodos más cortos y una mielina más fina, lo que conlleva a las secuelas de esta enfermedad.

La recuperación rápida de las funciones cerebrales es producida por una serie de mecanismos en los que destaca:

- La resolución del edema
- Los cambios del Ph
- La disminución de la inflamación (12)

La recuperación tardía puede ser debida a utilización de vías axonales alternativas, remielinización o aumento de canales de Na internodales (14).

2.1.6 Patogenia

La hipótesis más aceptada en la actualidad según varios estudios asume que la

Esclerosis Múltiple (EM) es el resultado de una determinada predisposición genética y factores ambientales desconocidos que provocan la activación de las células T autorreactivas, tras un periodo de latencia 10 a 20 serían activadas por un factor sistémico o local. Esto puede causar una respuesta autoinmune, desencadenando inflamación y desmielinización.

Según los estudios de Torben L et al (1998) y los de O. Fernández et al (2003), quienes mencionan que estarían implicadas enfermedades virales y autoinmunes, que serían las que reducirían la formación de placas de CD4+ activados que se adhieren a la superficie de las células endoteliales de los vasos del SN migrando hacia el SNC, a través ando barrera hemato-encefálica. Después de reconocer antígenos específicos en las células presentadoras de antígenos, la respuesta inmune se amplifica y se acompaña de otros factores, como autoanticuerpos o citocinas.

Los anticuerpos contra los antígenos que se encuentran en la sustancia blanca y los oligodendrocitos pueden conducir directamente a la desmielinización a través de la inmunidad celular, o causar lisis celular al activar el complemento. Los fragmentos de anticuerpos contra la proteína básica de mielina se encuentran en pacientes con esclerosis múltiple o indirectamente a través de la inmunidad humoral para inducir la activación demacrófagos y microglías. Estas células producen citocinas a través de un complejo trimolecular formado por receptores de células T, antígenos y receptores para moléculas de HLA de clase II, como el factor de necrosis tumoral y el interferón g. Es una reacción de nitro-oxidación para producir aminoácidos, componentes del complemento o enzimas proteolíticas y lipolíticas (11)(15).

I, Lomas et, al (2011) menciona que además de la participación de las células TCD4 + en la patogénesis de la Esclerosis Múltiple (EM), se ha demostrado que las células T CD8 + están presentes en lesiones de EM y pueden tener una función reguladora en la progresión de la enfermedad (16).

Una de las formas en las que el factor genético puede influir en la respuesta inmune es a través de las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad, se ha sugerido que en individuos susceptibles las células presentadoras de antígenos pueden expresar un tipo de HLA, determinado genéticamente tales como la HLA-DR2 que orienta al antígeno viral de tal manera que un fragmento que imita a un antígeno de la mielina es presentado a las células autorreactivas de este modo los individuos con HLA-DR2 tienen un riesgo 4 veces mayor de padecer EM (8).

El factor ambiental ya sea por exposición solar o agentes infecciosos encontraremos que los patógenos que pueden estar involucrados son el virus del herpes humano tipo 6, el virus de Epstein-Barr y Myco plasma pneumoniae. Se especula que una forma de que los patógenos produzcan EM es a través de mimetismos moleculares. El patógeno puede tener un péptido con homología de secuencia directa con el componente de mielina (16).

2.1.7 Signos y síntomas

Según autores como I. Pericot et, al (2001) y O. Fernández et, al (2003), mencionan que al comienzo de la enfermedad podemos encontrar signos y síntomas con cierto grado de frecuencia en los pacientes con Esclerosis Múltiple (EM) como:

Alteraciones de la sensibilidad presentes en cerca de un 45% de esta población, tales como:

- Parestesia o acorchamiento de uno o más miembros.
- Hipoestesia táctil, térmica y dolorosa o disminución de la sensibilidad profunda, posicional y vibratoria, así como signo de Romberg frecuentemente positivo.

Alteraciones motoras presente en cerca de un 40% de esta población, tales como:

- Pérdida de fuerza en uno o más miembros.
- Fatiga tras pequeños esfuerzos.
- Paresias o parálisis francas.
- Hiperreflexia osteotendinosa, ausencia de reflejos cutáneos abdominales y signo de Babinski.

Síntomas producidos por la disfunción del tronco cerebral presentes en cerca de un 25% de esta población, tales como:

- Disartria
- Diplopía
- Disfagia
- Vértigo
- Nistagmo horizontal, vertical, rotatorio o retráctil
- Oftalmoplejia internuclear
- Oscilopsia
- Parálisis facial nuclea

Las alteraciones visuales por afectación del nervio o quiasma óptico presentes en cerca de un 20% de esta población, tales como:

- Escotoma central con disminución marcada de la agudeza visual.
- Alteraciones campimétricas.
- Disminución del reflejo pupilar.
- Atrofia óptica.

Disfunción del cerebelo presentes en cerca de un 10% - 20% de esta población, tales como:

- Disartria cerebelosa.
- Incoordinación motora de los miembros o inestabilidad en la marcha.
- Inestabilidad en la prueba de Romberg y en la marcha.
- Ataxia de los miembros o del tronco.
- Temblor intencional.
- Dismetría.

Síntomas-signos en el curso de la enfermedad

La mayoría de los sistemas funcionales neurológicos se verán afectados en el curso de esta enfermedad siendo mayoritariamente las alteraciones motoras en un 90% las sensitivas en un 77% y las cerebelosas en un 75%. Debido a la combinación de estos

múltiples signos y síntomas nos podrán facilitar el diagnóstico de esta patología.

Las alteraciones más frecuentes en el curso de la EM son:

- **Fatiga:** Con una frecuencia del 76% y se suele exacerbar por el calor.
- **Atrofia muscular:** Presenta signos de afectación de la segunda motoneurona que suelen ser reversibles.
- **Dolor:** Hasta el 50% de los pacientes suelen presentar neuralgia del trigémino, convulsiones tónicas dolorosas, disestesias dolorosas paroxísticas en extremidades, signo de Lhermitte doloroso, sensaciones disestésicas “eléctricas” en tronco y en miembros inferiores lumbalgia.
- **Signo de Lhermitte:** Sensación de calambre eléctrico descendiendo por la espalda a los miembros inferiores al flexionar el cuello. Presente cerca de un 20 a 40% de los pacientes.
- **Trastornos cognitivos:** El patrón de deterioro cognitivo no es uniforme, por lo que los tests neuropsicológicos más alterados fueron los de memoria reciente, atención mantenida, fluidez verbal, razonamiento conceptual, percepción espacial visual y las habilidades ejecutivas de decodificación semántica y planificación. Se presenta en un 40-70% de los pacientes.
- **Trastornos afectivos:** Presente en un 75% de los pacientes. Podemos encontrar depresión moderada y reactiva y ocasionalmente suelen padecer euforia.
- **Epilepsia:** Suele ser frecuente en pacientes con EM, en un 2 a 5 % en comparación de la población general que es de un 0.5%

- Alteraciones esfinterianas: Raros al comienzo de la enfermedad, dentro de los patrones urinarios más frecuentes encontramos hiperreflexia del músculo detrusor de la vejiga. La vejiga se contrae involuntariamente y la orina se escapa dando lugar a la urgencia-incontinencia urinaria. La arreflexia del detrusor es muy rara, el estreñimiento es relativamente frecuente, al contrario que la incontinencia fecal. Estas alteraciones están presentes en un 90% de los pacientes.
- Alteraciones sexuales: Presente en un 70% de los pacientes. En el caso de los hombres refieren disfunción eréctil, dificultades en la eyaculación, disminución de la libido y sensación genital disminuida. En las mujeres, refieren disminución de la libido, anorgasmia, lubricación vaginal y sensación genital disminuida. (17)(11)

2.1.8 Diagnóstico

El diagnóstico clínico de la Esclerosis Múltiple (EM) se realiza teniendo en cuenta la existencia de criterios clínicos basados en los síntomas y signos que indiquen la presencia de dos lesiones independientes en el SNC y de dispersión temporal (11). No existe una prueba de diagnóstico única para la EM y el diagnóstico generalmente se basa en la presentación clínica, apoyada por neuroimagen y, en algunos casos, por análisis de líquido cefalorraquídeo (LCR) que permite buscar marcadores inflamatorios, bandas oligoclonales y / o índice de IgG elevado y estudios de potenciales evocados para mirar lesiones clínicamente silenciosas en la vista, el tronco encefálico o la columna. Los marcadores inflamatorios del LCR están presentes en hasta un 85% de pacientes con EM IgG. El índice es menos sensible y específico que las bandas oligoclonales (BOC). (9)

Existen criterios clínicos para el diagnóstico de la patología como los criterios de

Schumacher para el diagnóstico de la EM asocian la historia natural de la enfermedad y los hallazgos clínicos (17).

Existen también otros tipos de criterios diagnósticos como lo son los de Poser, los cuales permiten clasificar a los pacientes con EM según cuatro grados de certeza diagnóstica, pero no permite entregar un diagnóstico temprano. Todo esto mediante la combinación de los datos clínicos como de las pruebas complementarias como imagen, urodinámicos, neurofisiológicos y LCR.

- LCR: Macroscópicamente es normal en la EM. Sin embargo, al análisis microscópico se puede objetivar una elevación relativa de las inmunoglobulinas, sobre todo de la Ig G donde considera normal un rango de 3-5 mg/100 ml. El índice IgG en condiciones normales es inferior a 0,66 (12). También se puede objetivar la presencia de bandas oligoclonales (BOC). La técnica más sensible es el isoelectro enfoque en gel de poliacrilamida, que permite detectar BOC en el 95% de los casos.
- Potenciales evocados: son registros de potenciales eléctricos que se generan en el SNC tras la estimulación de un órgano sensitivo/sensorial periférico. Los más utilizados son los visuales (PEV), con una sensibilidad de hasta un 95%, los somatosensoriales (PESS) con una sensibilidad del 75% y por último los menos sensibles son los auditivos del tronco (PET) (17)(12).
- Resonancia magnética nuclear (RMN): Es una técnica esencial en la EM ya que detecta lesiones características en el 95% de los pacientes, permite estudiar la evolución natural de la patología y se ha utilizado como marcador de eficacia terapéutica. Sirve para determinar la extensión de las lesiones, y diferenciar la

naturaleza ya sea aguda o crónica (18). Por otra parte es una técnica que informa indirectamente acerca de la histopatología, puesto que el paso de contraste a través de la barrera hematoencefálica significa que está permeable, y que se está produciendo inflamación (12).

McDonald ha propuesto unos nuevos criterios diagnósticos, basados sobre todo en la diseminación en el espacio y el tiempo valorada mediante resonancia magnética nuclear (RMN). Estos criterios permiten adelantar el diagnóstico de EM de forma significativa y definir de manera más precisa las formas progresivas primarias.(11)

2.1.9 Pronóstico

Una vez diagnosticado el paciente el pronóstico vital es de 25-35 años. Las causas más frecuentes de muerte son las infecciones, enfermedades solapadas no relacionadas con la EM y el suicidio. (12)

Diversos estudios poblacionales han revelado que los pacientes que tienen frecuentes exacerbaciones e intervalos cortos entre éstos progresan más rápidamente a tener una discapacidad grave, debido a esto se han descrito diversos indicadores favorables (tabla 1.) y desfavorables (tabla 2.) en esta patología. (14)

La presencia de la primera exacerbación así como la recurrencia o el empeoramiento de la patología han sido variables pronósticas controvertidas, recientemente ha aparecido un gran estudio con más de 1.844 pacientes que padecen de EM, concluyendo que los brotes, las recurrencias y el empeoramiento de la sintomatología siempre que duren más de 24 horas y que se estabilice o resuelvan parcial o completamente, no tendrían una influencia significativa a mediano y largo plazo para una progresión irreversible de

discapacidad (12). La sobrevida de los pacientes con EM es en promedio de 35 años después del inicio de la enfermedad, con 76.2% a los 25 años. Según diversos estudios el peak de mortalidad sería entre los 55 a 64 años de edad, durante el tiempo en el que se diagnosticó la patología los pacientes de forma progresiva ya sea rápida o lenta conlleva a una discapacidad física cada vez más grave produciendo alteraciones en la deambulaci3n llegando a los 15 a1os post diagn3stico una discapacidad del 50 %, por lo que a diferencia de la poblaci3n normal la esperanza de vida se reduce 7 a1os. (14)

Tabla 1. Indicadores de pron3stico favorable en Esclerosis M3ltiple
Primer s3ntoma a edad temprana
Sexo femenino
Neuritis 3ptica como episodio de presentaci3n
S3ntomas sensoriales como episodio de presentaci3n
Inicio agudo de los s3ntomas
Discapacidad residual m3nima despu3s de cada exacerbaci3n (excelente recuperaci3n)
Per3odo inter exacerbaci3n largo

Fuente: Revista de la Facultad de Medicina, Universidad Nacional Aut3noma de M3xico. (14)

Tabla 2. Indicadores desfavorables del pron3stico en Esclerosis M3ltiple
Edad tard3a de la presentaci3n
Curso progresivo desde la presentaci3n

Sexo masculino
Exacerbaciones frecuentes
Pobre recuperación de las exacerbaciones
Involucramiento de funciones cerebelosas o motores

Fuente: Revista de la Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México. (14)

2.1.10 Tratamiento no farmacológico

El ejercicio puede ser una estrategia de rehabilitación beneficiosa para las personas con esclerosis múltiple para controlar los síntomas, restaurar la función, optimizar la calidad de vida, promover el bienestar y aumentar la participación en las actividades de la vida diaria.

Dentro de la terapia no farmacológica que muestran mayor evidencia y beneficios en pacientes con EM, están presentes el ejercicio aeróbico, ejercicio anaeróbico y flexibilizaciones.

2.1.10.1 Ejercicio Aeróbico

Según un estudio de revisión sistemática realizado por Amy E. et al, (2013) demostró que el entrenamiento con ejercicio aeróbico aumentó la capacidad aeróbica del paciente, así como también aumentó significativamente el VO₂ máx, a las 5 semanas de entrenamiento, con una frecuencia de 5 veces por semana en sesiones de 60 minutos con una intensidad de 33% al 35% del VO₂ máx. (18)

También se menciona que el ejercicio de intensidad moderada realizado 2 veces a la semana es eficaz para aumentar la aptitud aeróbica y muscular en adultos con

discapacidad leve a moderada consecuencia de la Esclerosis Múltiple. Uno de los síntomas en los que tiene mayor eficacia este tipo de entrenamiento es en mejorar la movilidad y la fatiga (18).

Otros estudios, muestran que el entrenamiento de resistencia cardiovascular mejora la fuerza muscular en personas sanas, pero en pacientes con EM también hay evidencia donde mejora la fuerza muscular. Además, efectos beneficiosos sobre la velocidad al caminar, la resistencia al caminar, subir escaleras y la fatiga en pacientes con EM, así como mejoras significativas en la marcha (19)

2.1.10.2 Ejercicio Anaeróbico

Diversos estudios demuestran la efectividad del entrenamiento en la disminución de la debilidad muscular, lo que permite mejorar la coordinación, habilidad funcional, generando una mejoría en el estado de ánimo y sentimiento de bienestar. (20,21)

Bayraktar et al, (2013), demuestra la efectividad del entrenamiento Ai-Chi en el equilibrio, movilidad funcional, fuerza y fatiga en pacientes con EM.

Küçüketal (2016) y Soysal (2016), demuestran la efectividad del pilates clínico en el control postural, equilibrio, calidad de vida, fatiga y cognición en pacientes con EM. (21)(20).

Trabajar la fuerza muscular en pacientes con EM de manera precoz es de gran importancia debido al deterioro funcional que se genera. Se recomienda que la intensidad del ejercicio sea progresiva desde un 30% a un 80% de la repetición máxima (1RM), que debe ser calculado de forma personalizada por profesionales capacitados. Se puede

realizar también ejercicio de autocarga, con el propio cuerpo y ejercicios funcionales. Se recomienda comenzar trabajando los grandes grupos musculares y realizar los movimientos con supervisión de un profesional si es necesario. (22)

U. Dalgas et al, (2009)., concluye en su estudio que los ejercicios de resistencia progresivos tienen efectos favorables sobre la fuerza muscular en extremidades inferiores y capacidad funcional a las 12 semanas de entrenamiento.(23)

2.1.10.3 Flexibilidad

Las personas con EM suelen tener un rango de movimiento limitado como resultado de la espasticidad y la inmovilidad prolongada. Se recomiendan ejercicios de flexibilidad para alargar los músculos, contrarrestar los efectos de la espasticidad, mejorar la movilidad articular y mejorar el equilibrio y la postura (24).

2.2 Fatiga.

2.2.1 Definición

La fatiga es uno de los principales síntomas de la esclerosis múltiple, presentándose en un 70-90% de los pacientes.

Dentro de sus definiciones se puede describir como una dificultad o incapacidad para iniciar una actividad es la sensación subjetiva de debilidad, o fatigabilidad fácil en donde se presenta una disminución de la capacidad para mantener una actividad, presentando también fatiga mental, en donde se manifiesta dificultad de concentración, memoria y estabilidad emocional. Otra de sus definiciones aceptadas últimamente es la de Mills y

Young quien la define como una alteración reversible, motora y cognitiva, con disminución de la motivación y del deseo de descansar, que aparece de forma espontánea o provocada por la actividad mental o física, la humedad, la infección aguda y la ingesta de alimentos. Este síntoma está vinculado principalmente con patologías y localizaciones en el sistema nervioso central, donde disminuye el rendimiento de quien la padece, aumentando los costos del sistema de salud y reduciendo la calidad de vida del paciente ya que es un indicador de fragilidad. (25)(26)

Dentro de la esclerosis múltiple, se identifica la fatiga primaria y la fatiga secundaria. La fatiga primaria es en ausencia de una causa aparente y es específica de la patología, relacionada a los cambios del SNC, en cambio la fatiga secundaria es la asociada a comorbilidades relacionada con la esclerosis múltiple y otras enfermedades.

La fatiga primaria es un espectro con 2 polos: fatiga periférica en donde existe una incapacidad de generar fuerza para realizar una tarea debido a un trastorno muscular y la fatiga central, en donde se produce una incapacidad de mantener el impulso neural requerido hacia el músculo debido a una interrupción de la comunicación a nivel de los nervios supraespinales, espinales y periféricos. (27)(4)

2.2.2 Fisiopatología

Hasta el momento no se ha demostrado una fisiopatología clara de la fatiga presente en la esclerosis múltiple, pero existen diversas teorías y estudios que tratan de descifrar. Rotolli et al (2017), plantea frente a estudios imagenológicos que los pacientes con fatiga presentan:

- Aumento de la reactividad de las regiones frontales lo que se podría explicar con

un deterioro de los circuitos inhibitorios implicados en la EM.

- Reducción bilateral en la actividad metabólica de la corteza prefrontal lateral y medial, la corteza premotora y el putamen y el área motora suplementaria derecha.
- Actividad reducida de las áreas corticales sensoriomotoras laterales y del tálamo.

Con estos hallazgos se podría concluir que las alteraciones de los circuitos cortico subcorticales y reclutamiento anormal de las vías fronto talámicas podrían tener un papel patogénico de la fatiga en la EM, lo cual se refuerza con RM la cual detecta disfunción axonal temprana y generalizada.

En comparación al grupo control en el estudio de Rotolli, el grupo con EM presenta atrofia cortical dentro de la materia gris y blanca, teniendo correlación con la fatiga en el surco central y el giro precentral, también los pacientes fatigables presentan atrofia en el núcleo accumbens derecho perteneciente al circuito dopaminérgico.

La fatiga central, que es la más relacionada con la EM, puede depender de la disfunción de circuitos complejos en los que intervienen el tálamo, los ganglios basales y la corteza frontal los cuales se ven alterados en su función por la inflamación que caracteriza la EM.

(26)(27)(28)

2.3 Estimulación Cerebral No Invasiva(NIBS)

2.3.1 Definición

Es una estimulación que nos permite inducir pequeñas cantidades de corriente en la corteza cerebral y modular su funcionamiento en el paciente. Es un procedimiento no

invasivo e indoloro para el usuario, ya que no requiere de penetrar cavidades del cuerpo, sedar al paciente y es un neuromodulador que no provoca dolor (5). Dentro de la estimulación no invasiva hay diferentes tipos de técnicas que ayudan a estimular la corteza motora.

2.3.2 Clasificación

- Estimulación magnética transcraneal (TMS): Técnica no invasiva de estimulación de la corteza cerebral y se presenta como una herramienta técnica que amplía el abanico de posibilidades de estudio e investigación en neurociencias. Esta terapia vanguardista permite la estimulación segura, indolora e incruenta del tejido nervioso (corteza cerebral, médula espinal, vías motoras centrales y nervios periféricos), además de regular de forma controlada la actividad cerebral. Entre los cambios generados por la interacción de la TMS con la unidad celular-funcional cerebral que posee actividad eléctrica (la neurona) se encuentran los siguientes: electrofisiológicos (potenciales de membrana), bioquímicos y moleculares (señalización, neurotransmisores, genes, etc.) y celulares (crecimiento, diferenciación, etc.). Asimismo, la TMS también ejerce efectos sobre la conducta, el humor, la memoria, la mielinización y la neuroplasticidad. (29)
- Estimulación magnética transcraneal repetitiva (rTMS): Técnica no invasiva en el cual se le coloca una bobina de alambre aislada sobre el cráneo del paciente y que envía al cerebro una corriente eléctrica fásica que circula a través de esta bobina y genera un campo magnético transitorio de alta intensidad, que se propaga en el espacio e induce una corriente secundaria que despolariza las neuronas en regiones específicas del cerebro, finalmente que conduce a cambios neuroplásticos. La rTMS

de alta y baja frecuencia tiene efectos excitadores e inhibidores de corta duración sobre la corteza motora, respectivamente, pero el efecto de la frecuencia de rTMS no puede generalizarse a todos los sitios corticales (30).

- Estimulación con ruido aleatorio transcraneal (tRNS): Técnica de estimulación eléctrica transcraneal no invasiva que produce un espectro de oscilación eléctrica aleatoria dentro de umbrales definidos, siguiendo la curva de Gauss alrededor de un punto medio de compensación.
- Estimulación transcraneal por corriente directa (tDCS): Técnica consiste en localizar dos electrodos de esponja, un ánodo y cátodo sobre el cuero cabelludo para actuar en varios circuitos neuronales (30). Dependiendo de la polaridad (ánodo o cátodo) la tDCS conduce a un aumento o disminución de la excitabilidad cortical, lo que resulta un cambio en la neuroplasticidad mediado por la actividad (31).

2.3.4 **Mecanismo de acción de la tDCS en EM**

La tDCS desplaza la actividad cortical y los potenciales de membrana en reposo a través de la estimulación anódica (excitadora) hacia un umbral de despolarización más bajo. Mientras que la estimulación catódica (inhibidora) reduce la excitabilidad cortical, aumenta el potencial de la membrana está en reposo y cambia la despolarización (4). Los efectos de tDCS van a depender de varios parámetros, incluido el tamaño, el tipo, la polaridad y la posición de los electrodos, así como la fuerza y la forma de la corriente, y la duración de la estimulación (28). La tDCS induce cambios significativos en la excitabilidad cortical del paciente si se le aplica durante un período de tiempo suficiente. Solo causa efectos secundarios leves, como, por ejemplo, irritación de la piel o sensación de ardor pero solo es en el caso de usarse diariamente y/o con una intensidad de corriente

más alta. Este efecto secundario podría minimizarse cuando se utilizan electrodos empapados en solución salina (27).

2.1.10.4 Utilización de la tDCS en EM

La EM es una patología neurodegenerativa de baja carga de enfermedad y prevalencia en Chile. Sin embargo, puede presentarse en población joven pudiendo generar un alto grado de discapacidad. En los últimos años, se han generado importantes avances en el tratamiento que puede modificar el curso de la enfermedad. (7)

Dentro de los tratamientos de rehabilitación se ha investigado la utilidad de la tDCS en esta población.

La tDCS ha demostrado en diversos estudios, que al aplicarla como complemento al tratamiento médico farmacológico, presenta como resultado varios efectos fisiológicos asociados a la disminución de la fatiga y mejoría en la calidad de vida de los pacientes con EM. (28,32–34)

Uno de los estudios, es el de Park et al (2013) quien plantea que la tDCS anódica sobre la corteza dorsolateral prefrontal (DLPFC) izquierda aumenta la conectividad con el hemisferio derecho y cambia la conectividad funcional en las redes neuronales frontoparietales. (32)

En otro estudio Polanía et al (2011) hace mención de que la tDCS produce efectos sobre la conectividad de red para la estimulación de la corteza motora, la circunvolución frontal inferior izquierda y derecha, con cambios en las redes cortico-estriatal y tálamo-cortical. (33)

S. Ayache, A. Chalah et al (2015) plantea que esta estimulación podría mejorar la conducción axonal a lo largo de los segmentos desmielinizados a través de un efecto de polarización subumbral como también logrando cambios a largo plazo en la neurotransmisión. Todos estos efectos de la tDCS podrían ocurrir a través de la modulación de la sinaptopatía inducida por inflamación en pacientes con EM, pudiendo utilizarse para modular las redes de fatiga con el fin de normalizarlas. (28)

En otros estudios, Clark et al (2011) y Hunter et al (2015) relatan que la tDCS anódica aumenta significativamente los niveles combinados de glutamato y glutamina debajo del electrodo estimulante. (35)(36)

Stagg et al (2014), describe que la tDCS anódica sobre la corteza motora aumenta el aprendizaje motor al aumentar la conectividad funcional de la red motora en reposo, probablemente a través de una disminución en los niveles GABA de la corteza motora. (34)

La tDCS no solo tiene estos cambios fisiológicos en esta población, otros autores describen sus efectos desde el punto de vista clínico donde plantean los efectos favorables en pacientes con EM frente a la fatiga.

Dentro de ellos está Ferrucci et al (2014) y Chalah et al (2017), quienes concluyen en sus estudios que hubo un cambio significativo luego de aplicar la estimulación disminuyendo en un 40% la fatiga en estos pacientes la cual fue medida a través de la escala FSS.(37)(38)

Otro autor, Charvet (2017) menciona que hubo una mejora de la fatiga de aproximadamente 87% en esta población la cual fue medida con la escala FSS.(39)

A pesar de que todos estos estudios planteen los cambios fisiológicos y las mejoras obtenidas en la percepción de la fatiga de estos pacientes, concluyen que es necesario seguir investigando la utilidad de esta intervención en esta población. Se sugiere realizar nuevos estudios con un tamaño de población mayor, con el fin de poder extrapolar los resultados.

Actualmente, en la población nacional con Esclerosis Múltiple no se han realizado estudios con este tipo de intervención, lo que permitiría aumentar el conocimiento y generar nuevas alternativas terapéuticas para esta población.

Capítulo III: Revisión de la literatura

¿Cuál es la efectividad de la estimulación cerebral no invasiva como complemento a la terapia física convencional en relación a la fatiga y calidad de vida en pacientes adultos con esclerosis múltiple de la región de La Araucanía en los años 2022?

Picor:

- Paciente:

Términos MESH. “Multiple Sclerosis”[Mesh], “Multiple Sclerosis chronic progressive”[Mesh].

- Intervención:

Términos libres: Non invasive brain stimulation

Termino MESH: “Transcranial direct current stimulation”[Mesh]

- Comparación:

Terminos libre: Conventional Physical Therapy

Termino MESH: “Physical Therapy Modalities” [Mesh], “Complementary Therapies” [Mesh]

- Resultados:

Términos MESH: "Quality of life"[Mesh], "Fatigue"[Mesh], "Muscle fatigue"[Mesh] Términos libres: Health related quality of life.

- Ecuación de la búsqueda: (("Multiple Sclerosis"[MeSH Terms] OR "multiple sclerosis, chronic progressive"[MeSH Terms]) AND ("Transcranial Direct Current Stimulation"[MeSH Terms] OR "non invasive brain stimulation"[All Fields]) AND ("Physical Therapy Modalities"[MeSH Terms] OR "Complementary Therapies"[MeSH Terms] OR "conventional physical therapy"[All Fields]) AND ("Quality of Life"[MeSH Terms] OR "Fatigue"[MeSH Terms] OR "Muscle Fatigue"[MeSH Terms] OR "health related quality life"[All Fields])) (Anexo 1)

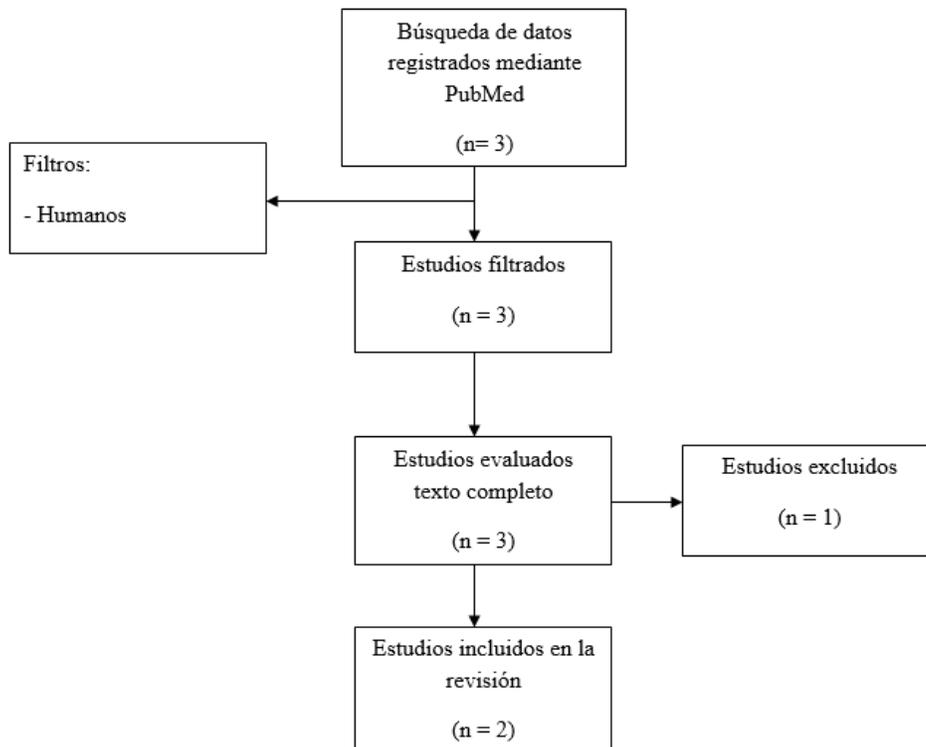


Ilustración 1. Flujograma

En esta búsqueda realizada en, PeDro, EMBASE, Elsevier arrojó un total de

3 artículos y al aplicar el filtro en “humanos” se mantienen los 3 artículos de un principio. Posterior a eso se realizó una evaluación de texto completo de estos 3 artículos, donde excluimos 2 de estos 3 se realizó la lectura crítica de uno de ellos. Posterior a esto realizamos una segunda búsqueda en otras bases de datos como: PeDro, EMBASE, Elsevier, donde seleccionamos un segundo artículo para incluir en la lectura crítica.

3.1 Lectura crítica

ARTÍCULO N°1:

Non- invasive brain stimulation for fatigue in multiple sclerosis patients: A systematic review and meta-analysis (40).

Autores: Mange Liu, Siyuan Fan, Yan Xu, Liying Cui.

Es un estudio de revisión sistemática y meta análisis. La población está definida por usuarios con esclerosis múltiple que presentan fatiga. Y en base a la intervención, se aplica la estimulación cerebral no invasiva, enfocándose en la tDCS (Estimulación transcraneal con corriente directa), tMS(Estimulación magnética transcraneal) y tRSN (Estimulación transcraneal por ruido aleatorio). Se incluyeron ensayos controlados aleatorizados y cuasi aleatorios que utilizaron grupos paralelos o un diseño cruzado. Se buscó en 5 bases de datos (Medline, embase, web ofscience, Cochrane central register of controlled trials, Chinese national y wanfang). Se limitaron los resultados a estudios revisados en inglés o chino. No incluyeron registros publicados sólo como resúmenes y en los estudios se excluyeron los datos que eran insuficientes después de establecer contacto con los autores. Dos revisores realizaron la búsqueda bibliográfica de forma

independiente y los desacuerdos se resolvieron mediante una discusión o consulta con un tercer autor. El riesgo de sesgo se evaluó de acuerdo con el Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones Versión 5.0.1. En los pacientes con EM, la tDCS reduce el nivel de fatiga inmediatamente después de la interrupción del tratamiento, y este efecto positivo dura más que la estimulación durante al menos tres semanas. Sin embargo, la calidad de la evidencia está limitada por una heterogeneidad considerable y tamaños de muestra pequeños. Nuestros resultados son insuficientes para respaldar el uso de TMS o tRNS para la fatiga por EM, pero NIBS fue generalmente una opción segura y fácil de usar para el manejo de la fatiga en pacientes con EM. En el futuro se requieren estudios bien diseñados con un tamaño de muestra mayor.

ARTÍCULO N°2:

Transcranial direct current stimulation (tDCS) for fatigue in multiple sclerosis (37).

Autores: Roberta Ferrucci, Maurizio Vergaria, Filippo Cogiamaniana, Tommaso Boccib, Matteo Cioccaa, Emanuele Tomasinia, Milena De Riza, Elio Scarpinia, and Alberto Prioria.

Es un estudio clínico aleatorio. La población está definida considerando a los pacientes con esclerosis múltiple que presenten fatiga durante al menos 6 meses, para evaluarla luego de 5 sesiones consecutivas de tDCS anodal. Se reclutó un total de 25 pacientes, de los cuales 2 se retiraron por una reacción cutánea. Los participantes son separados en 2 grupos de manera aleatoria, ambos grupos siendo similares ya que todos cumplían con los criterios de inclusión y ambos tratados de igual modo, aplicándose el

mismo procedimiento, al grupo 1 se le aplicó la terapia física más tDCS simulada (placebo) y al grupo 2 se le aplicó la terapia física más tDCS. Se mantuvieron ciegos los pacientes y el examinador, pero la persona que aplicaba el tDCS conocía la polaridad de la intervención.

Se consideraron todos los resultados con importancia clínica, obteniendo una mejora en $\frac{2}{3}$ de la población disminuyendo la fatiga en ellos aproximadamente un 30% de la puntuación FIS perdurando luego de la intervención, como también $\frac{1}{3}$ de los pacientes no tuvieron algún cambio significativo.

Se podría aplicar a la población local, ya que cumplirían los requisitos de inclusión y el beneficio justifica los riesgos y los costes ya que de los pacientes que presentaron reacciones adversas no fueron significativas y de los pacientes que terminaron el tratamiento y tuvieron un resultado favorable, el efecto perduró a más de un 1 mes luego de la intervención.

Capítulo IV: Proyecto de investigación

4.1 Pregunta de investigación:

¿Cuál es la efectividad de la estimulación cerebral no invasiva como complemento a la terapia física convencional en relación a la fatiga y calidad de vida en pacientes adultos con Esclerosis Múltiple del programa de Esclerosis Múltiple del Hospital Hernán Henríquez Aravena de Temuco en el año 2022?

4.2 Objetivo General:

Determinar la efectividad de la estimulación transcraneal con corriente directa como complemento a la terapia física convencional en relación a la fatiga y calidad de vida en pacientes adultos con Esclerosis Múltiple del programa de Esclerosis Múltiple del Hospital Hernán Henríquez Aravena de Temuco 2022.

4.3 Objetivos específicos:

- Cuantificar la efectividad de la estimulación transcraneal con corriente directa en la calidad de vida de pacientes con esclerosis múltiple.
- Cuantificar la efectividad de la estimulación transcraneal con corriente directa frente al síntoma de fatiga presente en los pacientes con esclerosis múltiple.
- Determinar si la terapia transcraneal con corriente directa varía su impacto de acuerdo al tipo de esclerosis múltiple.

4.4 Justificación pregunta de investigación:

Factible.

Es factible ya que actualmente existe un programa para pacientes con esclerosis múltiple en el Hospital Dr. Hernán Henríquez Aravena en el cual se registran 75 participantes que podrían potencialmente participar del estudio, además de extender la invitación a otros centros de salud privados de la ciudad. Para cubrir los gastos se realizará una postulación a fondos destinados a proyectos de investigación.

Interesante

Es interesante, ya que es una enfermedad sin cura, pero con tratamiento, en este caso sería la estimulación, esta llevaría a tener mejor manejo de los síntomas, dentro de ellos destaca la mejora de la fatiga en los pacientes con esclerosis múltiples, mejorando la calidad vida los pacientes y en ocasiones puede que las exacerbaciones no sean tan seguidas. La intervención generaría resultados favorables siendo no invasiva e indolora. Si bien es cierto la patología no tiene alta prevalencia en Chile, pero el impacto que tiene en la vida del paciente es alto.

Novedoso

Aporta un nuevo método de intervención para esta población, la cual es una terapia no invasiva e indolora, en la que se reconocen diversos efectos fisiológicos que favorecerían en la disminución de la fatiga y mejoraría la calidad de vida en estos pacientes.

Al ser dispositivos nuevos en el mercado, es un área poco investigada, que requiere nuevas investigaciones, que en esta oportunidad se realizará complementada a la terapia física convencional que reciben esta población.

Ético

Esta investigación considera los 4 principios éticos: no maleficencia, beneficencia, autonomía y justicia. La intervención ha demostrado ser segura ya que no supera el riesgo frente al beneficio y siempre se buscará no hacer daño o prevenirlo. La investigación será respaldada con un consentimiento informado y la decisión de acceder será tomada únicamente por el paciente, el cual podría retirarse de esta cuando él lo estime conveniente. Y las distribuciones de cargas y beneficios de los pacientes serán equitativos. El usuario puede participar en el estudio siempre y cuando cumpla los requisitos establecidos y se extiende la invitación a participar a otros usuarios que se atiendan en otro centro de salud privado o público.

Relevante

Aportará conocimiento científico porque busca aplicar los conocimientos de las investigaciones previas para así generar una base para futuras investigaciones, y brinda nuevas herramientas para el tratamiento y abordaje de los pacientes con esclerosis múltiple mejorando su calidad de vida.

Capítulo V: Materiales y método

5.1 Diseño propuesto

Ensayo Clínico Aleatorizado.

El diseño adecuado para responder a la pregunta de investigación es un Ensayo Clínico Controlado Aleatorizado (ECCA), ya que busca comparar los resultados en dos grupos los cuales serán asignados al azar. Existirá un grupo control donde se le aplicaría la terapia convencional más placebo de la estimulación tDCS y un grupo experimental al cual se les aplicará la terapia convencional complementado con la estimulación tDCS.

5.2 Población y muestra

5.2.1 **Población objetivo:** Pacientes adultos con esclerosis múltiple que presenten fatiga

5.2.2 **Población accesible:** Pacientes adultos con esclerosis múltiple que asistan al programa correspondiente a dicha patología en el Hospital Dr. Hernán Henríquez Aravena u otros centros de salud de la ciudad de Temuco.

5.3 **Tamaño de muestra:**

Para la estimación del cálculo de la muestra del proyecto, se basó en un estudio obtenido de la revisión sistemática de los autores Leigh E Charvet, Bryan Dobbs, Michael T Shaw, Marom Bikson, Abhishek Batta y Lauren B Krupp que lleva por nombre ‘‘Remotely

supervised transcranial direct current stimulation for the treatment of fatigue in multiple sclerosis: Results from a randomized, sham-controlled trial” el cuál fue publicado el 2017.

(39)

Este artículo fue seleccionado ya que al igual que este estudio, es un ensayo clínico y tiene aspectos metodológicos similares a este proyecto, por ejemplo: criterios de inclusión y de exclusión, rango etario de los participantes y aspectos de la intervención, como por ejemplo el tiempo e intensidad de la intervención.

La estimación se realizó con el software G-Power 3.1, versión en inglés.

Se introdujeron datos de comparación de 2 grupos, realizando una prueba de 2 colas, con un poder de 80%, un error α de 5% y un tamaño del efecto grande, de 0,8 a 1 para ver diferencias en un mes de entrenamiento de control y experimental.

El tamaño de la muestra entregado por el software es de 34 sujetos, al cual se le agrega un porcentaje de pérdida de 15%, dando un total de 39 pacientes a intervenir (Ilustración 1).

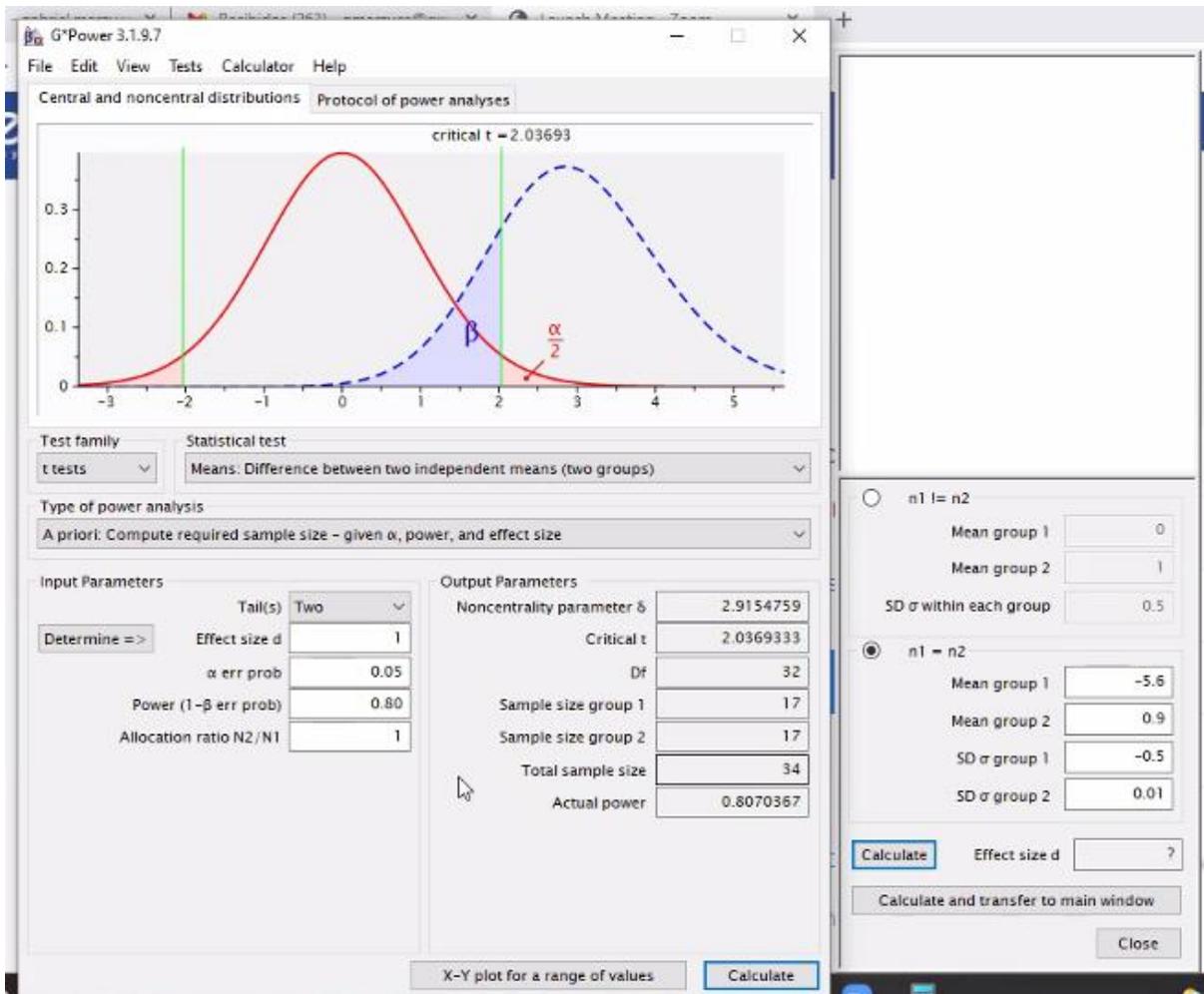


Ilustración 2. Tamaño de muestra

5.4 Criterios de elegibilidad

5.4.1 Criterios de inclusión:

- Población mayor de 18 años.
- Población con diagnóstico médico de Esclerosis Múltiple.
- Individuos que presenten síntoma de fatiga, descrita por el paciente según la escala modificada de impacto de fatiga (MFIS).
- Individuos que firmen el consentimiento informado para participar del estudio.

5.4.2 Criterios de exclusión:

- Individuos que presenten exacerbaciones dentro de los últimos 2 meses.
- Individuos que presenten un deterioro cognitivo, visual y auditivo que impida la correcta comprensión.
- Individuos que obtengan un puntaje > 6 según la escala EDSS.
- Mujeres embarazadas y/o en periodo de lactancia.

5.5 Reclutamiento

Se realizará la convocatoria del proyecto de investigación mediante difusión en redes sociales, afiches y por entrega de información en el Hospital H.H.A por un periodo de tiempo de un mes. Para así al mes siguiente hacer el reclutamiento de los sujetos que estén interesados en participar y poder finalmente hacer la selección de los pacientes que cumplen los criterios para ser partícipes de la investigación.

5.6 Enmascaramiento

La finalidad de incorporar el proceso de enmascaramiento en el proyecto de investigación es minimizar el riesgo de sesgo de confirmación. En esta oportunidad se hablará de un doble ciego, donde tanto el evaluador como los participantes no tendrán conocimiento de la asignación de los participantes en los distintos grupos.

5.7 Aleatorización

Se realizará una aleatorización para que la distribución de los grupos sea equitativa, es decir, para que cada participante tenga la misma probabilidad de pertenecer tanto al grupo control, como al grupo experimental. Con este método se busca conseguir que ambos grupos sean similares, compatibles y homogéneos.

En esta oportunidad, se realizará una aleatorización simple, en donde cada paciente sacará una bola con un número de una tómbola, el cual quedará registrado en la ficha de cada paciente.

Luego de la asignación, se realizará una aleatorización simple mediante el software estadístico Epidat versión 3.1, el cual nos asignará números al azar en dos grupos, los cuales serán los pacientes que pertenecerán a cada grupo (imagen).

```
[ 1] Asignación de sujetos a tratamientos
Número de tratamientos: 2
Tamaño de muestra:      39

Tratamiento: 1
Número de los sujetos seleccionados: 19
  2      4      5      10     11     12     13     14     15     16
 20     24     25     26     27     29     31     33     39

Tratamiento: 2
Número de los sujetos seleccionados: 20
  1      3      6      7      8      9     17     18     19     21
 22     23     28     30     32     34     35     36     37     38
```

Tabla 3. Aleatorización

5.8 Variables y mediciones

5.8.1 Variables de exposición

Variables	Escala	Clasificación
Estimulación transcranial de corriente directa	Efectos obtenidos de las variables de resultado	Independiente
Terapia convencional	Efectos obtenidos de las variables de resultado	Independiente

Tabla 4. Variables de exposición

5.8.2 Variables de control

Variables	Escala	Clasificación
Sexo	Cédula de identidad	Cualitativa - nominal dicotomica
Edad	Cédula de identidad	Cuantitativa – continua
Tipo de esclerosis	Certificado médico	Cualitativa – Nominal
Tiempo de evolución	Certificado medico	Cuantitativa - Continua
Nivel de discapacidad	Escala expandida del estado de discapacidad (EDSS)	Cuantitativa- Discreta

Tabla 5. Variables de control

5.8.3 Variables de resultado

VARIABLES DE RESULTADO	ESCALA DE MEDICIÓN	CLASIFICACIÓN
Fatiga	Escala modificada de impacto de fatiga (MFSI)	Cuantitativa - Discreta
Calidad de vida	Cuestionario de calidad de vida específico para Esclerosis Múltiple (MSQOL-54)	Cuantitativa – discreta

Tabla 6. Variables de resultado

5.8.4 Variables de monitorización

VARIABLES	ESCALA DE MEDIDA	CLASIFICACIÓN
Percepción del esfuerzo percibido	Escala de Borg	Cuantitativa
Presión arterial	Miligramos de mercurio	Cuantitativa continua
Temperatura	Grados Celsius	Cuantitativa – De intervalo
Frecuencia cardiaca	Latidos por minuto	Cuantitativa continua

Tabla 7. Variables de monitorización

5.9 Escalas de medición

5.9.1 Escala expandida de discapacidad para esclerosis múltiple (EDSS):

Esta versión es más completa que la Escala de discapacidad (EDS) a la hora de evaluar al paciente. Basa la cuantificación de la afectación de ocho sistemas funcionales que comprende: la función piramidal, cerebelar, tronco cerebral, sensibilidad, intestino y vejiga, visual, mental entre

otros. Se asignan puntuaciones de 0 a 10 con incrementos de 0,5 unidades que representan mayores niveles de discapacidad. (7) (41) (Anexo 3)

5.9.2 Escala modificada de impacto de fatiga (MFSI):

Es una escala multidimensional que consta de 21 ítems o situaciones distribuidos en 3 subescalas: cognitivos, físicos y psicosociales. Los pacientes deben indicar cuánto influyó la fatiga en esas 21 situaciones asignándoles la frecuencia de 1 (nunca) a 5 (casi siempre) durante las últimas 4 semanas. (42)(43) (Anexo 4)

5.9.3 Cuestionario de calidad de vida específico para esclerosis múltiple (MSOOL-54):

Es una medida multidimensional en la calidad de vida de salud específica para pacientes con EM. Instrumento que consta de 54 ítems distribuidos en subescalas de: actividades, dolor, salud en general, preocupación por los problemas de salud, función cognitiva, función sexual distribuida para hombre y para mujeres y finalmente calidad de vida en términos generales. (44) (Anexo 5)

5.9.4 Escala de Borg:

La escala de Borg de esfuerzo percibido mide la gama entera del esfuerzo que el individuo percibe al hacer ejercicio. El concepto del esfuerzo percibido es una valoración subjetiva que indica la opinión del sujeto respecto a la intensidad del trabajo realizado. Debe designar un número del 1 al 20 para representar la sensación subjetiva de la cantidad de trabajo desempeñado. (Anexo 6)

Capítulo VI: Protocolo de intervención

6.1 Fase 1: Explicación del proyecto y de evaluación inicial:

En primera instancia, se explicará la metodología del trabajo durante el proyecto, dando a conocer la información respectiva de la estimulación que se les aplicará y de la intervención que irán desarrollando de manera progresiva durante el transcurso del proyecto.

Una vez entregada la información, se procederá a firmar el consentimiento informado (Anexo 6), dejando una copia para el paciente y otra para la parte administrativa del proyecto.

Posteriormente, se aplicarán las respectivas escalas de evaluación, tanto de fatiga y de calidad de vida para dejar registro de los datos pre-intervención, las cuales serán evaluados mediante un kinesiólogo evaluador, capacitado y ciego que no sabrá a qué grupo permanecerán los pacientes.

Un punto importante a considerar es que si el participante durante la realización de este proyecto presenta una exacerbación será excluido, lo que se contará como porcentaje de posible pérdida del estudio.

6.2 Fase 2: Aplicación de la intervención:

Considerando el tamaño de muestra y la disponibilidad del electroestimulador se considera terminar la intervención en un plazo de 3 meses. Se les aplicará la intervención con una frecuencia de 3 días a la semana durante 4 semanas a ambos grupos, con una duración de aproximadamente 90 minutos cada sesión, distribuida en días intercalados para así tener al menos 24 horas de recuperación entre sesiones.

Los participantes serán citados por orden numérico de acuerdo a la asignación al azar

obtenida anteriormente en la aleatorización. Cabe destacar, que la única persona que tendrá conocimiento de quien recibirá la estimulación y de quien no, será el kinesiólogo encargado de aplicarla.

La sesión será distribuida de la siguiente manera:

- Evaluación inicial
- Aplicación de la estimulación transcraneal de corriente directa
- Aplicación de la terapia convencional
- Evaluación final y vuelta a la calma

La evaluación inicial de cada sesión consistirá en la medición de distintos parámetros como la presión arterial, temperatura y frecuencia cardiaca y la escala de Borg para resguardar la seguridad del paciente.

Una vez finalizada la evaluación, los sujetos ingresarán a la aplicación de la tDCS.

Los pacientes del grupo control recibirán la estimulación simulada, es decir, que no se activará el electroestimulador, recibiendo la terapia placebo. En cambio, el grupo experimental sí recibirán la corriente del electroestimulador. Ambos grupos, estarán en el electroestimulador durante 20 minutos. La estimulación se aplicará con una intensidad de 1Ma ya que está por debajo del umbral de daño tisular y los electrodos serán ubicados en la corteza dorsolateral prefrontal (DLPFC) izquierda. (45) (Ilustración 4).

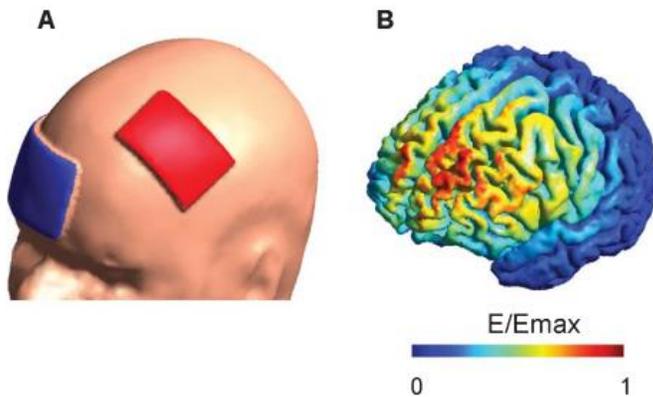


Ilustración 4. Ubicación de electrodos tDCS

El enfoque principal de la terapia convencional, se adaptará a las necesidades de cada individuo. La sesión comenzará con 10 minutos de calentamiento, donde se realizarán ejercicios de movilidad articular, con la finalidad de regular el tono y adaptar al paciente para posteriormente realizar actividades a una mayor intensidad. Luego, se realizará ejercicio aeróbico durante 20 minutos a una intensidad moderada, que oscilará entre una puntuación de 11 - 13 de la escala de Borg de 20 puntos. Se realizarán mediante cicloergómetro y caminadora. (46)

Adicional a esto, se realizarán 20 minutos que incluyen ejercicios funcionales, de transferencia, equilibrio y flexibilidad, para finalizar con 10 minutos de vuelta a la calma y evaluación final de los parámetros evaluados en el inicio.

6.3 Fase 3: Evaluación final

Una vez finalizadas las 12 sesiones de intervención, se realizará la evaluación final de los pacientes que cumplieron con todas las sesiones del proyecto de investigación, midiendo las variables de resultado, calidad de vida y fatiga. La evaluación final se llevará a cabo bajo las mismas condiciones de la evaluación inicial, mediante un kinesiólogo evaluador y ciego, que no sabrá a qué grupo pertenece el paciente que estará siendo evaluado.

6.4 Fase 4: Evaluación de seguimiento

Posterior a 3 meses finalizado el proceso de evaluación final, se realizará la evaluación de seguimiento a los pacientes que concluyeron las sesiones y que obtuvieron algún resultado beneficioso, para analizar si los resultados una vez finalizada la intervención aún perduran.

Capítulo VII: Propuesta de análisis estadístico

7.1 Hipótesis

Hipótesis:

Existe efectividad al complementar la estimulación transcraneal de corriente directa y la terapia convencional, respecto a la calidad de vida y fatiga en pacientes con Esclerosis Múltiple del programa de Esclerosis Múltiple del Hospital Hernán Henríquez Aravena.

Hipótesis nula:

No existe efectividad al complementar la estimulación transcraneal de corriente directa y la terapia convencional, respecto a la calidad de vida y fatiga en pacientes con Esclerosis Múltiple del programa de Esclerosis Múltiple del Hospital Hernán Henríquez Aravena.

7.2 Diseño estadístico

Una vez finalizado el estudio se realizará el análisis estadístico correspondiente de la totalidad de los individuos que lograron concluir el proceso. Se propondrá el análisis de los datos de forma descriptiva e inferencial.

Estadística descriptiva:

Un análisis descriptivo permite exponer información para describir, organizar y sintetizar los datos del estudio favoreciendo su posterior análisis.

Los datos estadísticos descriptivos que se analizarán serán los que tienen relación con las variables de control, en esta oportunidad calidad de vida y fatiga, los cuales fueron obtenidos en evaluaciones pre y post intervención.

Estos datos serán presentados con medidas de tendencia central como la media, desviación estándar, mediana y moda, según corresponda. Serán agrupados y organizados utilizando gráficos y tablas de distribución de frecuencia.

Estadística inferencial:

Un análisis inferencial permite tener la información requerida para realizar conclusiones y en la toma de decisiones en relación a la hipótesis y además considerar objetivamente los resultados de la intervención.

Lo primero que se realiza es identificar si los datos se distribuyen de manera normal o no, para eso en este caso se aplicará la prueba de Shapiro Wilk ya que nuestra población es menor de 50 sujetos y en caso de que fuera mayor se aplicaría la prueba de Kolmogorov Smirnov.

Si los datos se distribuyen de manera normal se aplicará una prueba paramétrica como T test, de lo contrario, si la distribución es anormal se realizará una prueba no paramétrica como la prueba U de Mann Whitney.

Cabe recordar, que los datos a comparar serán los pre y post a la intervención en las variables de fatiga y calidad de vida, en donde se aplican sus escalas correspondientes. (47)(48)

Capítulo VIII: Principios éticos

Tratar con seres humanos tanto en el área clínica como en el área de investigación de la salud, requiere tener en cuenta ciertas consideraciones como lo son los principios éticos. Estos principios nos guían para resguardar los derechos y perseguir el bienestar de los individuos que estén cursando algún tipo de enfermedad o expuestos a una intervención, como es el caso de este proyecto. (49)

No maleficencia

Este principio, sinónimo de ‘‘No dañar’’, hace referencia a la obligatoriedad de hacer el bien y no hacer el mal. (50).

Se ve aplicado en este proyecto, ya que no se expondrá al participante a sufrimiento con tal de generar nuevos conocimientos, ya que la intervención no es dañina y aun así se tomarán los resguardos necesarios para no generar daño de ningún tipo, ya sea físico, psicológico, etc.

Beneficencia

Este principio hace referencia a hacer el bien en todas y cada una de las acciones que se realizan, pues dañar no puede estar presente, de manera consciente, ni en la idea. Busca maximizar los beneficios y minimizar los riesgos. (50)

Dentro de este estudio la exposición de riesgo de los participantes no superará el beneficio que ellos tendrán con la intervención. Se procurará siempre no exponerlos a daños y asegurar su bienestar. Se establecerán las medidas de seguridad durante la terapia para evitar accidentes

Autonomía

Este principio se reconoce como la aceptación del otro como agente moral responsable y libre para tomar decisiones. El cual conlleva las notas de autenticidad e independencia, es decir, libertad de acción y motivos de acción propios; en resumen, de autodeterminación.(50)

En este proyecto los participantes tendrán la libertad de decidir sobre el ingreso y retiro al estudio. Se les entregará un consentimiento informado voluntario y junto a eso toda la información necesaria y detallada sobre los procesos que se llevarán a cabo dentro del estudio, resolviendo dudas que surjan de eso. Se les garantiza la confidencialidad de la información, asegurando la protección de sus datos.

Justicia

Se refiere a lo que muchos científicos denominan como ‘‘justicia distributiva’’, es decir, la distribución equitativa de bienes escasos en una comunidad.(50)

En este proyecto, todos los participantes que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión tendrán la misma posibilidad de ser seleccionados para ser partícipe de la investigación.

Durante el desarrollo, los participantes serán tratados de igual manera, no habrá discriminación de ningún tipo y bajo ninguna circunstancia.

Capítulo IX: Administración y presupuesto de estudio

9.1 Administración

Respecto al espacio físico donde se realizará la ejecución de la intervención del proyecto de investigación se realizará la solicitud a la Facultad de Medicina de la Universidad de la Frontera para la facilitación del gimnasio de Kinesiología del Centro de Habilidades Clínicas (CHC), ya que ese espacio cumple con los requisitos tanto de comodidad y de implementación para llevar a cabo el proyecto.

Para poder ejecutar la intervención se requerirá de varios elementos para realizar la terapia convencional, los cuales serán adquiridos en la solicitud del gimnasio del CAK, tales como: cicloergómetro, colchonetas, máquina multifuncional, mancuernas y bandas elásticas.

Por otra parte, para la aplicación de la estimulación transcraneal de corriente directa, se realizará la compra de la máquina en la empresa NEUREK. (Tabla 8)

Artículos	Cantidad	Valor unitario	Total
tDCS	1	7.467.031	7.467.031

Tabla 8. Presupuesto tDCS

9.2 Recursos humanos

Proceso evaluativo

Se requerirá de un kinesiólogo evaluador (Tabla 9) quien realizará la evaluación inicial, final y la evaluación de seguimiento del proyecto, que consistirá en la medición de las escalas de

fatiga y de calidad de vida. También el kinesiólogo evaluador estará acompañando en cada sesión y será quien realice la evaluación inicial, de toma de presión, glicemia, saturometría, temperatura y la escala de Borg.

Proceso de intervención

Se requerirá de dos kinesiólogos capacitados (Tabla 9), uno que realizará la aplicación de la estimulación y otro que estará a cargo de realizar la terapia convencional en el gimnasio.

Profesionales	Horas por día	Pago mensual	Total
Kinesiólogos evaluador (1)	8 cada uno	\$1.230.448	\$1.230.448
Kinesiólogos especializado (1)	8 cada uno	\$1.230.448	\$1.230.448
Kinesiólogos especializado (2)	8 cada uno	\$1.230.448	\$1.230.448
			Total: \$3.691.344

Tabla 9. Presupuesto recursos humanos

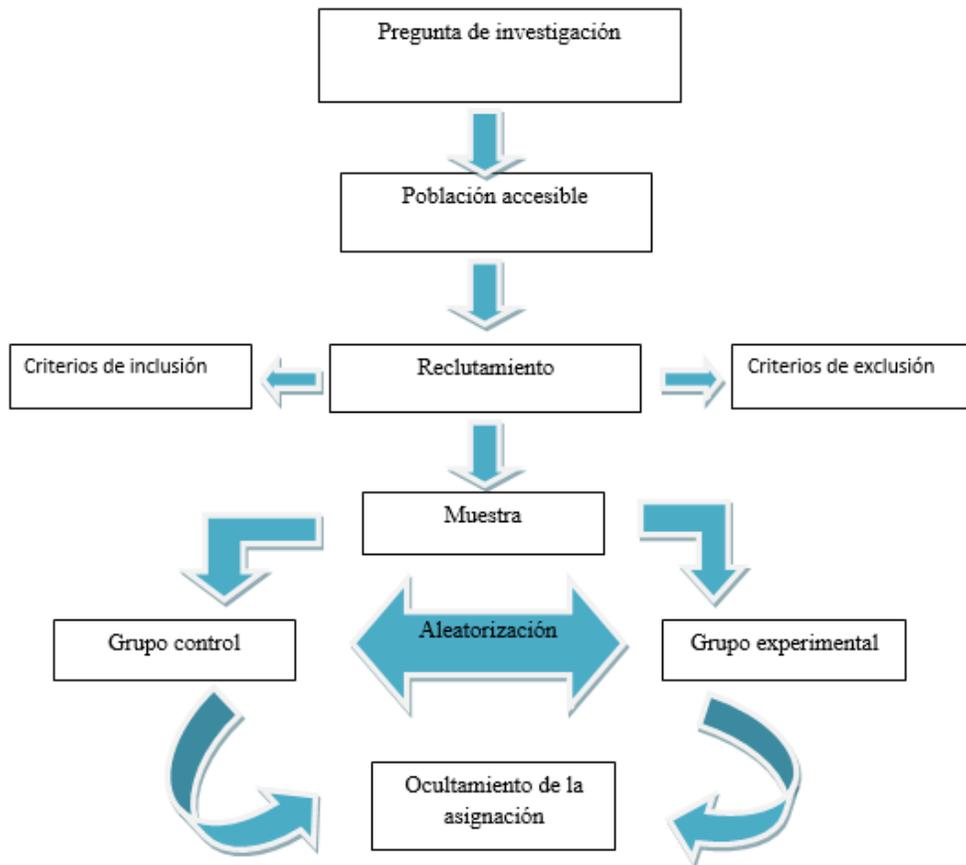
Finalmente, el presupuesto final del proyecto de investigación tendrá un total de \$11.158.375.

Para cubrir los gastos del estudio se espera concursar a fondos estatales como Fondo Nacional de Investigación y Desarrollo en Salud (FONIS) y fondos internos de la universidad.

Anexo 1: Búsqueda sistemática

Search	Actions	Details	Query	Results	Time
#10	...	>	Search: (("Multiple Sclerosis"[Mesh] OR "Multiple Sclerosis, Chronic Progressive"[Mesh]) AND ("Transcranial Direct Current Stimulation"[Mesh] OR "non invasive brain stimulation") AND ("Physical Therapy Modalities"[Mesh] OR "Complementary Therapies"[Mesh] OR "conventional physical therapy") AND ("Quality of Life"[Mesh] OR "Fatigue"[Mesh] OR "Muscle Fatigue"[Mesh] OR "health related quality life")) Filters: Humans	3	16:52:01
#9	...	>	Search: (("Multiple Sclerosis"[Mesh] OR "Multiple Sclerosis, Chronic Progressive"[Mesh]) AND ("Transcranial Direct Current Stimulation"[Mesh] OR "non invasive brain stimulation") AND ("Physical Therapy Modalities"[Mesh] OR "Complementary Therapies"[Mesh] OR "conventional physical therapy") AND ("Quality of Life"[Mesh] OR "Fatigue"[Mesh] OR "Muscle Fatigue"[Mesh] OR "health related quality life"))	3	16:51:47
#8	...	>	Search: "conventional physical therapy"	349	16:47:58
#7	...	>	Search: "health related quality life"	22	16:46:55
#6	...	>	Search: "non invasive brain stimulation"	1,642	16:46:19
#5	...	>	Search: "Fatigue"[Mesh] OR "Muscle Fatigue"[Mesh] Sort by: Most Recent	40,294	16:44:26
#4	...	>	Search: "Quality of Life"[Mesh] Sort by: Most Recent	211,908	16:43:40
#3	...	>	Search: "Physical Therapy Modalities"[Mesh] OR "Complementary Therapies"[Mesh] Sort by: Most Recent	369,283	16:38:32
#2	...	>	Search: "Transcranial Direct Current Stimulation"[Mesh] Sort by: Most Recent	3,195	16:37:02
#1	...	>	Search: "Multiple Sclerosis"[Mesh] OR "Multiple Sclerosis, Chronic Progressive"[Mesh] Sort by: Most Recent	61,800	16:35:44

Anexo 2: Secuencia del proyecto



Anexo 3: Escala expandida de discapacidad para esclerosis múltiple

Criterios de puntuación Escala Funcional (FS)

Piramidal

1. Normal.
2. Signos anormales sin incapacidad.
3. Incapacidad mínima.
4. Paraparesia o hemiparesia leve o moderada. Monoparesia grave.
5. Paraparesia o hemiparesia grave. Monoplejía o cuadriparesia moderada.
6. Paraplejía o hemiplejía. Cuadriparesia intensa.
7. Cuadriplejía.

Cerebelo

1. Normal.
2. Signos anormales sin incapacidad.
3. Ligera ataxia.
4. Moderada ataxia de los miembros o del tronco.
5. Ataxia intensa de todas las extremidades.
6. Incapaz de realizar movimientos coordinados por ataxia.
7. Añadir tras cada puntuación en caso de debilidad grado 3, que dificulte la prueba.

Tronco del encéfalo

1. Normal.
2. Solamente signos.

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

Sensibilidad

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

Vejiga e intestino

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

Vejiga

1. Función normal.
2. Ligero titubeo, urgencia o retención.
3. Moderado titubeo, urgencia o retención tanto del intestino como de la vejiga, o incontinencia urinaria poco frecuente
4. Incontinencia < semanal.
5. Incontinencia > semanal.
6. Incontinencia diaria.
7. Catéter vesical.

Intestino

1. Función normal.
2. Estreñimiento de < diario, sin incontinencia.
3. Estreñimiento de menos de a diario pero no incontinencia.
4. Incontinencia < semanal.
5. Incontinencia > semanal pero no a diario.
6. Ningún control intestinal.
7. Grado 5 intestinal más grado 5 de disfunción vesical.

Visión

1. Normal.
2. Escotoma con agudeza visual (corregida) superior a 20/30

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

Funciones mentales

1. Normal
2. Alteración del estado de ánimo únicamente (no afecta a la puntuación EDSS)
3. Ligera alteración cognitiva.
4. Moderada alteración cognitiva.
5. Marcada alteración cognitiva.
6. Demencia o síndrome cerebral crónico.

Expanded Disability Status Scale (EDSS)

0= Exámen neurológico normal (todos los ítems de FS son de cero).
1.0= Ninguna incapacidad, pero signos mínimos solamente en un apartado de la FS.
1.5= Ninguna incapacidad pero signos mínimos en más de un apartado de la FS
2.0= Incapacidad mínima en un apartado de la FS (al menos uno con puntuación de 2).

2.5= Incapacidad mínima (dos apartados de la FS puntuando 2).
3.0= Incapacidad moderada en un FS (un FS puntúa 3 pero los otros entre 0 y 1). El paciente deambula sin dificultad.
3.5= Deambula sin limitaciones, pero tiene moderada incapacidad en una FS (una tiene un grado 3), o bien tiene una o dos FS que puntúan un grado 2 ó bien dos FS puntúan un grado 3 o bien 5 FS tienen un grado 2 aunque el resto estén entre 0 y 1.
4.0= Deambula sin limitaciones, es autosuficiente, y se mueve de un lado para otro alrededor de 12 horas por día, pese a una incapacidad relativamente importante de acuerdo con un grado 4 en una FS (las restantes entre 0 y 1). Capaz de caminar sin ayuda o descanso unos 500 metros.
4.5= Deambula plenamente sin ayuda, va de un lado para otro gran parte del día, capaz de trabajar un día completo, pero tiene ciertas limitaciones para una actividad plena, o bien requiere un mínimo de ayuda. El paciente tiene una incapacidad relativamente importante, por lo general con un apartado de FS de grado 4 (los restantes entre 0 y 1), o bien una combinación alta de los demás apartados. Es capaz de caminar sin ayuda ni descanso alrededor de 300 metros.
5.0= Camina sin ayuda o descanso en torno a unos 200 metros; su incapacidad es suficiente para afectarle en funciones de la vida diaria, v.g. trabajar todo el día sin medidas especiales. Los equivalentes FS habituales son uno de grado 5 solamente, los otros entre 0 y 1, o bien combinaciones de grados inferiores, por lo general superiores a grado 4.

5.5= Camina sin ayuda o descanso por espacio de unos 100 metros; la incapacidad es lo suficientemente grave como para impedirle plenamente las actividades de la vida diaria. El equivalente FS habitual, es de solo grado 5, otros de 0 a 1, o bien una combinación de grados inferiores por encima del nivel 4.

6.0= Requiere ayuda constante, bien unilateral o de forma intermitente (bastón, muleta o abrazadera) para caminar en torno a 100 metros, sin o con descanso. Los equivalentes FS representan combinaciones con más de dos FS de grado 3.

6.5= Ayuda bilateral constante (bastones, muletas o abrazaderas) para caminar unos 20 metros sin descanso. El FS habitual equivale a combinaciones con más de dos FS de grado 3+

7.0= Incapaz de caminar más de unos pasos, incluso con ayuda, básicamente confinado a silla de ruedas y posibilidad de trasladarse de ésta a otro lugar, o puede manejarse para ir al lavabo durante 12 horas al día. El equivalente FS habitual son combinaciones de dos o más de un FS de grado 4+. Muy raramente síndrome piramidal grado 5 solamente.

7.5= Incapaz de caminar más de unos pasos. Limitado a silla de ruedas. Puede necesitar ayuda para salir de ella. No puede impulsarse en una silla normal pudiendo requerir un vehículo motorizado. El equivalente FS habitual son combinaciones con más de un FS de grado 4+.

8.0= Básicamente limitado a la cama o a una silla, aunque puede dar alguna vuelta en la silla de ruedas, puede mantenerse fuera de la cama gran parte del día y es capaz de realizar gran parte de las actividades de la vida diaria. Generalmente usa con eficacia los brazos. El equivalente FS habitual es una combinación de varios sistemas en grado 4.

8.5= Básicamente confinado en cama la mayor parte del día, tiene un cierto uso útil de uno o ambos brazos, capaz de realizar algunas actividades propias. El FS habitual equivale a combinaciones diversas generalmente de una grado 4+.

9.0= Paciente inválido en cama, puede comunicarse y comer. El equivalente FS habitual son combinaciones de un grado 4+ para la mayor parte de los apartados.

9.5= Totalmente inválido en cama, incapaz de comunicarse o bien comer o tragar. El equivalente FS habitualmente son combinaciones de casi todas las funciones en grado 4+.

10= Muerte por esclerosis múltiple.

Anexo 4: Escala modificada de impacto de fatiga

A causa de mi fatiga durante las cuatros últimas semanas	Nunca	Rara vez	A veces	A menudo	Casi siempre
1. He estado menos atento					
2. He tenido dificultades para prestar atención durante largos periodos de tiempo					
3. He sido incapaz de pensar con claridad					
4. He tenido torpeza y descoordinación					
5. He tenido que marcarme mi propio ritmo en las actividades físicas					
6. He tenido que marcarme mi propio ritmo en las actividades físicas					
7. He estado menos motivado para hacer cualquier actividad que requiera esfuerzo físico					
8. He estado menos motivado para participar en actividades sociales					

9. He estado limitado en mi capacidad para hacer cosas lejos de casa					
10. He tenido dificultades para mantener mi esfuerzo físico largos periodos de tiempo					
11. He tenido dificultad para tomar decisiones					
12. He estado menos motivado para hacer cosas que requerían pensar					
13. Mis músculos se han sentido débiles					
14. Me he sentido físicamente incómodo					
15. He tenido dificultades 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:

-Subescala física

Rango entre 0 y 36. Se suman los valores de las afirmaciones

$$- 4 () + 6 () + 7 () + 10 () + 13 () + 14 () + 17 () + 20 () + 21 ()$$

-Subescala cognitiva

Rango entre 0 y 40. Se suman los valores de las afirmaciones

$$- 1 () + 2 () + 3 () + 5 () + 11 () + 12 () + 15 () + 16 () + 18 () + 19 ()$$

-Subescala psicosocial

Rango entre 0 y 8. Se suman los valores de las afirmaciones

$$- 8 () + 9 ()$$

Total de puntuación del MFIS

Rango total entre 0 y 84. Se suman los valores de las tres subescalas

$$- \text{Física} () + \text{Cognitiva} () + \text{Psicosocial} ()$$

Anexo 5: Cuestionario de calidad de vida específico para Esclerosis Múltiple (MSQOL-54)

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

1. Excelente	2. Muy buena	3. Buena	4. Regular	5. Mala
--------------	--------------	----------	------------	---------

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

1. Mucho mejor ahora que hace un año	2. Algo mejor ahora que hace un año	3. Más o menos igual que hace un año	4. Algo peor ahora que hace un año	5. Mucho peor ahora que hace un año
--------------------------------------	-------------------------------------	--------------------------------------	------------------------------------	-------------------------------------

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
3. Esfuerzos intensos, tales como correr,	1	2	3

<p>levantar objetos pesados o participar en deportes agotadores</p>			
<p>4. Esfuerzos moderados, como mover una mesa, pasar la aspiradora, jugar a los bolos o caminar más de una hora</p>	1	2	3
<p>5. Coger o llevar la bolsa de la compra</p>	1	2	3
<p>6. Subir varios pisos por la escalera</p>	1	2	3

7. Subir un solo piso por la escalera	1	2	3
8. Agacharse o arrodillarse	1	2	3
9. Caminar un kilómetro o más	1	2	3
10. Caminar varios centenares de metros	1	2	3
11. Caminar unos 100 metros	1	2	3
12. Bañarse o vestirse por sí mismo	1	2	3

Durante las últimas 4 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	Sólo alguna vez	Nunca
--	---------	--------------	---------------	-----------------	-------

13. ¿Tuvo que reducir el tiempo dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas?	1	2	3	4	5
14. ¿Hizo menos de lo que hubiera querido hacer?	1	2	3	4	5
15. ¿Tuvo que dejar de hacer algunas tareas en su trabajo o en sus actividades cotidianas?	1	2	3	4	5

16. ¿Tuvo dificultad para hacer su trabajo o sus actividades cotidianas (por ejemplo, le costó más de lo normal)?	1	2	3	4	5
---	---	---	---	---	---

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	Sólo alguna vez	Nunca
17. ¿Tuvo que reducir el tiempo dedicado al trabajo o a sus	1	2	3	4	5

actividades cotidianas, por algún problema emocional?					
18. ¿Hizo menos de lo que hubiera querido hacer, por algún problema emocional?	1	2	3	4	5
19. ¿Hizo su trabajo o sus actividades cotidianas menos cuidadosamente que de costumbre, por algún problema emocional?	1	2	3	4	5

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?

1. Nada	2. Un poco	3. Regular	4. Bastante	5. Mucho
---------	------------	------------	-------------	----------

DOLOR

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

1. No, ningun o	2. Sí, mu y poc o	3. Sí, un poc o	4. Sí, moderad o	5. Sí, much o	6. Sí, muchísi mo
-----------------------	-------------------------------	--------------------------	------------------------	---------------------	-------------------------

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)?

1. Nada	2. Un poco	3. Regular	4. Bastante	5. Mucho
---------	------------	------------	-------------	----------

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	Sólo alguna vez	Nunca
--	---------	-----------------	------------------	--------------------	-------

23. Se sintió lleno de vitalidad?	1	2	3	4	5
24. Estuvo muy nervioso?	1	2	3	4	5
25. Se sintió tan bajo de moral que nada podía animarle?	1	2	3	4	5
26. Se sintió calmado y tranquilo?	1	2	3	4	5
27. Tuvo mucho energía?	1	2	3	4	5
28. Se sintió desanimado y deprimido?	1	2	3	4	5
29. Se sintió agotado?	1	2	3	4	5

30. Se sintió feliz?	1	2	3	4	5
31. Se sintió cansado?	1	2	3	4	5
32. Se sintió descansado al despertarse por la mañana?	1	2	3	4	5

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)?

1. Siempre	2. Casi siempre	3. Algunas veces	4. Sólo alguna vez	5. Nunca
------------	-----------------	------------------	--------------------	----------

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	2	3	4	5
35. Estoy tan sano como cualquiera	1	2	3	4	5
36. Creo que mi salud va a empeorar	1	2	3	4	5
37. Mi salud es excelente	1	2	3	4	5

PREOCUPACIÓN POR LOS PROBLEMAS DE SALUD

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

	Siempre	Casi siempre	Muchas veces	Algunas veces	Sólo alguna	Nunca
--	---------	--------------	--------------	---------------	-------------	-------

					vez	
38. Estuvo desanimado por sus problemas de salud?	1	2	3	4	5	6
39. Se sintió frustrado por su salud?	1	2	3	4	5	6
40. Fue su salud una preocupación en su vida?	1	2	3	4	5	6
41. Se sintió agobiado por sus problemas de salud?	1	2	3	4	5	6

FUNCIÓN COGNITIVA

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

	Siempre	Casi siempre	Muchas veces	Algunas veces	Sólo alguna	Nunca
--	---------	--------------	--------------	---------------	-------------	-------

					vez	
42. Le costó concentrarse y pensar?	1	2	3	4	5	6
43. Le costó mantener la atención en una actividad durante mucho tiempo?	1	2	3	4	5	6
44. Tuvo problemas de memoria?	1	2	3	4	5	6
45. Notaron otras personas, como familiares o amigos que tiene problemas de memoria y concentración?	1	2	3	4	5	6

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	2	3	4
47. Dificultad para conseguir o mantener la erección	1	2	3	4
48. Dificultad para tener un orgasmo	1	2	3	4
49. Capacidad para satisfacer sexualmente a su pareja	1	2	3	4

MUJER	Nada problemático	Un poco problemático	Bastante problemático	Muy problemático
46. Falta de interés sexual	1	2	3	4
47. Tener una lubricación vaginal insuficiente	1	2	3	4
48. Dificultad para tener un orgasmo	1	2	3	4
49. Capacidad para satisfacer sexualmente a su pareja				

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

1. Muy satisfecho	2. Algo satisfecho	3. Ni satisfecho ni	4. Algo insatisfecho	5. Muy insatisfecho
-------------------	--------------------	---------------------	----------------------	---------------------

		insatisfec ho		
--	--	------------------	--	--

	Nada	Un poco	Regular	Bastante	Mucho
51. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta que punto problemas intestinales (estreñimiento, etc) o urinarios han dificultado sus actividades sociales habituales con familiares, amigos, vecinos u otras personas?	1	2	3	4	5

52. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta que punto el dolor le ha limitado para disfrutar de la vida?	1	2	3	4	5
---	---	---	---	---	---

CALIDAD DE VIDA

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

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

1. Ho rri ble	2. I n fe li z	3. En gener al, insati sfec o	4. A veces satisf echo y a veces insati sfec o	5. En gen eral , sati sfec ho	6. Co nte nto	7. Enc anta do
---------------------	----------------------------	--	--	---	---------------------	----------------------

Anexo 6: Escala de borg

Rating	Descripción
6	Sin esfuerzo
7	Muy, muy suave
8	
9	Muy suave
10	
11	Bastante suave
12	
13	Algo duro
14	
15	Duro
16	
17	Muy duro
18	
19	Muy, muy duro
20	Máximo, extenuante

Escala de Borg
Español

Muy, muy ligero	6 7	
Muy ligero	10 11	
Ligero	12 13	
Pesado	14 15	
Muy pesado	16 17	
Muy, muy pesado	18 19 20	

Anexo 7: Consentimiento informado

Consentimiento Informado

Estimado Participante

La Facultad de Medicina de Salud de la Universidad de la Frontera y la carrera de Kinesiología, lo invitan a participar en una investigación científica, que lleva por título ‘Efectividad de la estimulación no invasiva como complemento a la terapia física convencional en relación a la fatiga y calidad de vida en pacientes adultos con esclerosis múltiple de la región de La Araucanía en los años 2022`. El investigador responsable es Juliana Bobadilla, Bárbara Figueroa y Yicel Urrutia, todas estudiantes de la Universidad de la Frontera y la docente Stephanie Vanneste.

Antes que usted decida participar en esta investigación, lea cuidadosamente este formulario y haga todas las preguntas que tenga, a fin de asegurar que entienda los procedimientos, riesgos y beneficios de tal forma que pueda decidir voluntariamente su participación. Si luego de leer este documento tiene alguna duda, sienta absoluta libertad para solicitar al investigador responsable o personal del estudio la asesoría necesaria. Ellos/as deberán proporcionar toda la información que usted necesite para su comprensión.

La coordinación de esta investigación estará a cargo de las estudiantes, Juliana Bobadilla, Bárbara Figueroa y Yicel Urrutia de la carrera de Kinesiología de la Universidad de la Frontera, Temuco.

Su participación en este estudio es libre y voluntaria. Para ayudarle a tomar la decisión se presentarán los aspectos básicos de este estudio, a partir de lo cual usted tendrá plena libertad de acceder o rechazar esta invitación:

- Si usted acepta participar de esta investigación será evaluado/a través de una escala de evaluación de fatiga y calidad de vida. Además se evaluará su nivel de discapacidad a través de una escala del Estado de Incapacidad Ampliada.
- Una vez enrolado en este estudio usted deberá facilitar documentación que acredite su estado de salud y tiempo de evolución.
- Se aplicará una electroestimulación no invasiva, consiste en ubicar electrodos en la zona prefrontal del cráneo. Es un procedimiento indoloro, la máquina de estimulación será aplicada por un profesional capacitado en el área por 20 minutos antes de la terapia física.
- La participación, en este estudio, no tiene ningún costo para usted.
- Usted podrá retirarse de la investigación en cualquier momento sin ninguna consecuencia.
- Usted no obtendrá un beneficio económico o pago por su participación.
- Una vez finalizado el proceso de evaluaciones usted recibirá un informe con los resultados obtenidos en las evaluaciones.
- Su identidad será protegida, con un código generado al azar, código que será conocido sólo por usted y por el investigador principal del estudio.
- Además de lo anterior, los resultados obtenidos serán analizados en conjunto con la de otros participantes
- Los datos obtenidos serán utilizados para generar reportes y artículos de investigación científica, sin embargo, su nombre o identificación nunca aparecerán en ninguno de estos reportes, medios de comunicación o redes sociales, resguardando en todo momento la privacidad de sus datos.
- Este protocolo de investigación ha sido revisado y aprobado por el Comité de Ética de la Universidad de la Frontera.

Usted podrá solicitar información relacionada con la investigación en el momento que estime conveniente al investigador responsable, Bárbara Figueroa, teléfono: 9-20564398, correo electrónico: b.figueroa05@ufromail.cl

Si en cualquier momento usted se siente vulnerado en sus derechos puede contactar al comité de ética de la Universidad de la Frontera, teléfono: 56-45 2734114 mail: cec@ufrontera.cl

Formulario de Consentimiento

Yo _____ RUT _____, por medio del presente documento acepto participar voluntariamente en este estudio para efectuar los procedimientos de evaluación que el kinesiólogo a cargo indique, de forma totalmente gratuita, a fin de cooperar con la realización de esta investigación.

Asimismo, declaro conocer y aceptar las evaluaciones contempladas en el estudio.

Por otra parte, absuelvo de responsabilidad a la Universidad de la Frontera frente a un eventual fracaso durante el proceso de investigación o cualquier imponderable derivado de esto.

Declaro haber leído los deberes como sujeto de estudio y acepto voluntariamente cumplir con las exigencias solicitadas.

Acepto colaborar voluntariamente en las evaluaciones SI
(mediciones físicas y encuestas)

NO

Firma usuario

Investigador responsable

Timbre

Temuco, ____/____/ 2022

Anexo 8: Carta Gantt

Etapas	Actividad	Meses																	
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Etapa 1	Redactar protocolo de investigación	■	■	■															
	Aprobación del comité de ética	■	■	■															
Etapa 2	Recaudar fondos				■														
	Buscar espacio				■														
	Reclutar el equipo de trabajo					■													
	Capacitación para el equipo de trabajo del equipo						■												
	Difusión del estudio							■											
Etapa 3	Reclutar pacientes							■											

	Seleccionar la muestra																	
	Firmar el consentimiento informado																	
Etapa 4	Aleatorización de los grupos																	
	Evaluación inicial																	
	Aplicación de la intervención																	
	Evaluación final																	
	Evaluación de seguimiento																	
Etapa 5	Ingreso de datos																	
	Análisis de datos																	
	Entrega y publicación de resultados																	

BIBLIOGRAFÍA

1. I NLD, Elisa M, Gálvez O, Ii MS. Esclerosis múltiple : aspectos generales y abordaje farmacológico Multiple sclerosis : general features and pharmacologic approach. 2009;43(2):1–14.
2. Yamout BI, Alroughani R. Multiple Sclerosis. Semin Neurol. 2018;38(2):212–25.
3. Minsal. PROTOCOLO 2018:Tratamiento de Segunda Línea Basado en Fingolimod o Natalizumab para la Enfermedad de Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente Refractaria a Tratamiento Habitual. 2018;20. Available from: <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2018/03/Protocolo-Esclerosis-Múltiple.pdf>
4. Ayache SS, Chalah MA, Kümpfel T, Padberg F, Lefaucheur JP, Palm U. Multiple sclerosis fatigue, its neural correlates, and its modulation with tDCS. Fortschritte der Neurol Psychiatr. 2017;85(5):260–9.
5. Zucchella C, Mantovani E, De Icco R, Tassorelli C, Sandrini G, Tamburin S. Non-invasive Brain and Spinal Stimulation for Pain and Related Symptoms in Multiple Sclerosis: A Systematic Review. Front Neurosci. 2020;14(November).
6. Sand IK. Classification, diagnosis, and differential diagnosis of multiple sclerosis. Curr Opin Neurol. 2015;28(3):193–205.
7. Ministerio de Salud Chile. Guía Clínica Esclerosis Múltiple. Ser Guías MINSAL [Internet]. 2010;1–60. Available from: <http://medcontent.metapress.com/index/A65RM03P4874243N.pdf>
8. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis – a review. Eur J Neurol. 2019;26(1):27–40.

9. Garg N, Smith TW. An update on immunopathogenesis, diagnosis, and treatment of multiple sclerosis. *Brain Behav.* 2015;5(9):1–13.
10. Garner Cruz O, Donaire Á, Ramírez Berlioz A, Wagner S, Rivera VM. Esclerosis múltiple: una revisión; el desafío en Honduras. *Rev Med Hondur* [Internet]. 2015;83(2):66–73. Available from: <http://www.bvs.hn/RMH/pdf/2015/pdf/Vol83-1-2-2015-16.pdf>
11. Fernández Fernández O, Fernández Sánchez VE. Esclerosis múltiple. concepto. etiopatogenia. fisiopatología. manifestaciones clínicas. Diagnóstico. historia natural. pronóstico. *Med - Programa Form Médica Contin Acreditado.* 2003;8(96):5185–95.
12. Carretero Ares JL, Bowakim Dib W, Acebes Rey JM. Actualización: Esclerosis múltiple. *MEDIFAM - Rev Med Fam y Comunitaria.* 2001;11(9):516–29.
13. Kamm CP, Uitdehaag BM, Polman CH. Multiple sclerosis: Current knowledge and future outlook. *Eur Neurol.* 2014;72(3–4):132–41.
14. Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Medicina. R. Revista de la Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México. *Rev la Fac Med UNAM* [Internet]. 1989;32(6):299–305. Available from: <http://biblat.unam.mx/en/revista/revista-de-la-facultad-de-medicina-unam/articulo/poliposis-familiar-multiple-que-es>
15. Sørensen TL, Ransohoff RM. Etiology and pathogenesis of multiple sclerosis. *Semin Neurol.* 1998;18(3):287–94.
16. Dinter H, Stock G, Perez HD. Multiple sclerosis: pathogenesis and models. *J Mol Med*

- (Berl). 1997;75(3):164.
17. Del C, Pr D. Esclerosis múltiple. :18–24.
 18. Latimer-Cheung AE, Pilutti LA, Hicks AL, Martin Ginis KA, Fenuta AM, MacKibbin KA, et al. Effects of exercise training on fitness, mobility, fatigue, and health-related quality of life among adults with multiple sclerosis: A systematic review to inform guideline development. *Arch Phys Med Rehabil* [Internet]. 2013;94(9):1800-1828.e3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.apmr.2013.04.020>
 19. Döring A, Pfueller CF, Paul F, Dörr J. Exercise in Multiple Sclerosis – An Integral Component of Disease Management. 2013;277–99.
 20. Bayraktar D, Guclu-Gunduz A, Yazici G, Lambeck J, Batur-Caglayan HZ, Irkeç C, et al. Effects of Ai-Chi on balance, functional mobility, strength and fatigue in patients with multiple sclerosis: A pilot study. *NeuroRehabilitation*. 2013;33(3):431–7.
 21. Soysal Tomruk M, Uz MZ, Kara B, Idiman E. Effects of Pilates exercises on sensory interaction, postural control and fatigue in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2016;7:70–3.
 22. Manríquez NE. Guía de ejercicios. *Contab Básica*. 2021;235–316.
 23. Dalgas U, Stenager E, Jakobsen J, Petersen T, Hansen HJ, Knudsen C, et al. Resistance training improves muscle strength and functional capacity in multiple sclerosis. *Neurology*. 2009;73(18):1478–84.
 24. Halabchi F, Alizadeh Z, Sahraian MA, Abolhasani M. Exercise prescription for patients with multiple sclerosis; potential benefits and practical recommendations. *BMC Neurol*.

- 2017;17(1):1–11.
25. Neuropsiquiatr R. Fatiga : historia , neuroanatomía y características psicopatológicas . Una revisión de la Literatura . 2018;81(3):174–82.
 26. Rottoli M, Gioia S La, Frigeni B, Barcella V. Expert Review of Neurotherapeutics Pathophysiology , assessment and management of multiple sclerosis fatigue : an update. Expert Rev Neurother [Internet]. 2017;0(0). Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/14737175.2017.1247695>
 27. Manjaly Z, Harrison NA, Critchley HD, Do CT, Stefanics G, Wenderoth N, et al. Pathophysiological and cognitive mechanisms of fatigue in multiple sclerosis. 2019;1–10.
 28. Chalah MA, Riachi N, Ahdab R, Créanget A, Lefaucheur JP, Ayache SS. Fatigue in multiple sclerosis: Neural correlates and the role of non-invasive brain stimulation. Front Cell Neurosci. 2015;9(NOV):1–15.
 29. León Ruiz M, Sospedra M, Arce Arce S, Tejeiro-Martínez J, Benito-León J. Current evidence on the potential therapeutic applications of transcranial magnetic stimulation in multiple sclerosis: A systematic review of the literature. Neurologia [Internet]. 2018; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2018.03.023>
 30. Gomez Fernandez L. Estimulación cerebral no invasiva en las enfermedades neurológicas y psiquiátricas. Rev Cuba Neurol y Neurocir [Internet]. 2019;8(2):1–17. Available from: <http://www.revneuro.sld.cu/index.php/neu/article/view/276/html>
 31. Palm U, Hasan A, Dehning S, Keeser D, Hummel I, Falkai P, et al. Bifrontal transcranial direct current stimulation for the treatment of schizophrenia. Nervenheilkunde.

2014;33(5):382–6.

32. Park C, Hyuk W, Park J, Shin Y, Tae S, Kim Y. Neuroscience Letters Transcranial direct current stimulation increases resting state interhemispheric connectivity. *Neurosci Lett* [Internet]. 2013;539:7–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2013.01.047>
33. Polanía R, Paulus W, Antal A, Nitsche MA. NeuroImage Introducing graph theory to track for neuroplastic alterations in the resting human brain : A transcranial direct current stimulation study. *Neuroimage* [Internet]. 2011;54(3):2287–96. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.09.085>
34. Stagg CJ, Best JG, Stephenson MC, Shea JO, Wylezinska M, Kincses ZT, et al. Polarity-Sensitive Modulation of Cortical Neurotransmitters by Transcranial Stimulation. *Neuroimage*. 2009;29(16):5202–6.
35. Clark VP, Coffman BA, Trumbo MC, Gasparovic C. Transcranial direct current stimulation (tDCS) produces localized and specific alterations in neurochemistry: A 1H magnetic resonance spectroscopy study. *Neurosci Lett* [Internet]. 2011;500(1):67–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2011.05.244>
36. Hunter MA, Coffman BA, Gasparovic C, Calhoun VD, Trumbo MC, Clark VP. Baseline effects of transcranial direct current stimulation on glutamatergic neurotransmission and large-scale network connectivity. *Brain Res* [Internet]. 2015;1594:92–107. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2014.09.066>
37. Ferrucci R, Vergari M, Cogiamanian F, Bocci T, Ciocca M, Tomasini E, et al. Transcranial direct current stimulation (tDCS) for fatigue in multiple sclerosis. *NeuroRehabilitation*. 2014;34(1):121–7.

38. Chalah MA, Riachi N, Ahdab R, Mhalla A, Abdellaoui M, Créange A, et al. Effects of left DLPFC versus right PPC tDCS on multiple sclerosis fatigue. *J Neurol Sci* [Internet]. 2017;372:131–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2016.11.015>
39. Soiza RL, Donaldson AIC, Myint PK. Vaccine against arteriosclerosis: an update. *Ther Adv Vaccines*. 2018;9(6):259–61.
40. Liu M, Fan S, Xu Y, Cui L. Non-invasive brain stimulation for fatigue in multiple sclerosis patients: A systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;36.
41. Kurtzke JF. On the origin of EDSS. *Mult Scler Relat Disord* [Internet]. 2015;4(2):95–103. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.msard.2015.02.003>
42. Castillo A; Selles V; Puerto A; Álvarez S; Regal R; Vázquez C; et al. Guia d'actualització en la valoració de fibromialgia, síndrome de fatiga crònica, sensibilitat química múltiple i electrosensibilitat. 2019;14–56.
43. Dolores M, Cejas C, Robles V, Borrueal N, Torrejón A, Navarro E. Cuestionarios de medida e impacto de la fatiga en la percepción de salud en la enfermedad inflamatoria intestinal. 2013;105:144–53.
44. Quality MS. Fecha de hoy : Cuestionario de Calidad de Vida específico de Esclerosis Múltiple MSQOL-54 Versión española del Multiple Sclerosis. 54.
45. Saiote C, Goldschmidt T, Timäus C, Steenwijk MD, Opitz A, Antal A, et al. Impact of transcranial direct current stimulation on fatigue in multiple sclerosis. *Restor Neurol Neurosci*. 2014;32(3):423–36.

46. Kim Y, Lai B, Mehta T, Thirumalai M, Padalabalanarayanan S, Rimmer JH, et al. Exercise Training Guidelines for Multiple Sclerosis, Stroke, and Parkinson Disease: Rapid Review and Synthesis. *Am J Phys Med Rehabil.* 2019;98(7):613–21.
47. Bautista-Díaz ML, Victoria-Rodríguez E, Vargas-Estrella LB, Hernández-Chamosa CC. Pruebas estadísticas paramétricas y no paramétricas: su clasificación, objetivos y características. *Educ y Salud Boletín Científico Inst Ciencias la Salud Univ Autónoma del Estado Hidalgo.* 2020;9(17):78–81.
48. Tests F, Distributions S, Should S. simétricas , ¿ qué estadístico utilizar ?* Goodness of Fit Tests for Symmetric Distributions ,. 2015;(1):245–54.
49. Emanuel E. Introducción. :83–96.
50. Ferro M, Molina Rodríguez L, Rodríguez G W. La bioética y sus principios. *Acta Odontológica Venez.* 2009;47(2):481–7.