



UNIVERSIDAD DE JAÉN
Facultad de Ciencias de la Salud

Trabajo Fin de Grado

FARMACOLOGÍA E INTERVENCIÓN FISIOTERÁPICA EN LA ENFERMEDAD DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Alumno: Fernández Lozano, Santiago

Tutora: Wangenstein Fuentes, Rosemary
Dpto: Ciencias de la Salud

Mayo, 2022

Resumen

La esclerosis múltiple (EM) es una neuropatía inflamatoria, autoinmune, degenerativa y desmielinizante del sistema nervioso central que tiende a la cronicidad. Afecta a más de 2.5 millones de adultos jóvenes en el mundo. Sus síntomas son muy dispares y variados, por lo que no existen dos pacientes con idénticas afecciones, aunque es igualmente incapacitante para cualquiera que la padece. La farmacología administrada en EM se orienta a la prevención en fases iniciales y al tratamiento paliativo en fases más avanzadas. La fisioterapia intenta ser un coadyuvante a la farmacología ofreciendo un tratamiento rehabilitador a base de ejercicios combinados de fuerza, resistencia y flexibilidad que cada vez están demostrando poseer más efectividad en la mejora de la calidad de vida en pacientes con EM.

Palabras clave

Esclerosis múltiple, farmacología, terapia física y calidad de vida

Abstract

Multiple sclerosis (MS) is an inflammatory, autoimmune, degenerative and demyelinating neuropathy of the central nervous system that tends to be chronic. It affects more than 2.5 million young adults in the world. Its symptoms are very disparate and varied, so there are no two patients with identical conditions, although it is equally disabling for anyone who suffers from it. The pharmacology administered in MS is oriented towards prevention in the initial phases and palliative treatment in more advanced phases. Physiotherapy tries to be an adjuvant to pharmacology by offering a rehabilitation treatment based on combined strength, resistance and flexibility exercises that are increasingly proving to be more effective in improving the quality of life in patients with MS.

Keywords

Multiple sclerosis, pharmacology, physical therapy and quality of life

ÍNDICE

1. <u>INTRODUCCIÓN</u>	4
1.1. <i>Historia</i>	4
1.2. <i>Epidemiología</i>	5
1.3. <i>Etiopatogenia</i>	6
1.4. <i>Clasificación</i>	6
1.5. <i>Características clínicas</i>	7
1.6. <i>Diagnóstico y pronóstico</i>	8
1.7. <i>Pruebas diagnósticas</i>	9
2. <u>METODOLOGÍA</u>	11
3. <u>TRATAMIENTOS</u>	12
3.1. <i>Farmacológico modificadores de la enfermedad</i>	12
3.2. <i>Farmacológico sintomático</i>	15
3.3. <i>Fisioterápico rehabilitador</i>	17
3.3.1. <u>Ejercicios de resistencia: tratamiento nustep y VO²</u>	18
3.3.2. <u>Ejercicios de fuerza: ai-chi y pilates</u>	19
3.3.3. <u>Ejercicios de flexibilidad: yoga</u>	19
3.3.4. <u>Ejercicios combinados</u>	20
4. <u>CONCLUSIONES</u>	20
5. <u>BIBLIOGRAFÍA</u>	21

1. INTRODUCCIÓN

1.1. *Historia*

Enfermedad desmielinizante, autoinmune e inflamatoria que ataca al sistema nervioso central (SNC); la esclerosis múltiple (EM) tiende a la cronicidad puesto que la pérdida de mielina que ocurre en las fibras nerviosas centrales es irreversible (ver figura 1). Su evolución y efectos en los enfermos son muy heterogéneos, ya que las vainas de mielina lesionadas no propagan los impulsos eléctricos neuronales con normalidad¹⁻².

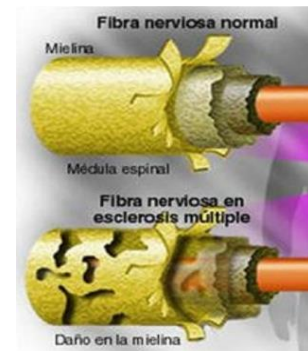


Figura 1: Desmielinización

Fuente: <http://m.efdeportes.com>

Atendiendo a su evolución y documentación histórica, existen manifiestos de sujetos de Escandinavia que demuestran que la esclerosis múltiple es una enfermedad que adolece la humanidad desde antes del siglo XI, por lo que con cierta probabilidad fueron los vikingos los causantes de su propagación a lo ancho y largo de Europa; hipótesis que se fundamenta en la descripción de distintos estudios en los que se evidencia que en las zonas de ocupación vikinga la prevalencia de esta enfermedad es bastante alta en la actualidad. Pero no es realmente hasta la baja edad media, allá por el siglo XIV, cuando se documentó con cierto rigor el debut de la enfermedad en una mujer holandesa²⁻³.

Cuatro siglos después, al inicio del siglo XVIII, también se llegó a documentar un caso aislado, pero habrá que esperar otro siglo más, ya en el siglo XIX, para que podamos encontrar una documentación más nutrida y de corte puramente clínico, debido a una mayor frecuencia de la enfermedad. Por lo que el descubrimiento, patológicamente hablando, de esta entidad patológica se enmarca en la primera mitad de este siglo, en 1838 concretamente, con las investigaciones independientes, pero de forma simultánea, de tres médicos: el francés Jean Cruveilhier, el americano Robert Carswell y el alemán Frerichs; investigaciones que dieron lugar a divulgaciones médicas a través de atlas de patología. Pero no es hasta 1868, en la segunda mitad de este siglo, cuando se fragua la concepción actual de la esclerosis múltiple, de la mano del neurólogo Jean-Martin Charcot y sus informes clínicos durante el tiempo que dirigió el hospital francés de Pitié-Salpêtrière. Sus principales aportaciones fueron que reconoció como entidad única a la enfermedad, descubriendo su etiología desmielinizante y los procesos de cronificación de recaída/remisión. Además, acuñó tres síntomas que formarían lo que clínicamente se conoce como la popular tríada de Charcot (temblor, ataxia y disartria), que son la base del cuadro sintomatológico de la esclerosis múltiple³.

Con el aporte actual de la funcionalidad cerebral que nos permite la caracterización fisiológica, el minucioso desarrollo en neurofisiología, farmacología y bioquímica y el avance de las técnicas microscópicas, la mayoría de trastornos neurológicos actuales, que afectan a un gran porcentaje de la humanidad, se han ido clasificando y clarificando.

1.2.Epidemiología

La EM es una de las principales patologías neurológicas y discapacitantes que adolecen comúnmente los adultos jóvenes. Frecuentemente, suele diagnosticarse alrededor de los 30 años, entre los 20 y 40 y solo se presenta en raras ocasiones tras los 60 años o en la pubertad, pese a que en cualquier etapa de la vida podría aparecer. Atendiendo ahora a cuestiones de género, las mujeres poseen un riesgo de padecer esclerosis múltiple 3 veces mayor que los hombres (proporción 2:1); además, respecto a las razas, es la blanca la que tiene mayor prevalencia de afectación respecto a las demás. A lo anterior, debemos sumarle que, en términos probabilísticos, la posibilidad de padecer EM fluctúa en función de la región geográfica y la latitud, mientras más alejados del ecuador, mayor probabilidad de sufrir EM. De lo que se desprende que existe una prevalencia más elevada en aquellos países ubicados en latitudes 60 y 40 grados sur y norte, la cual oscila entre cotas de los 50-200 enfermos por cada 100.000 personas. La prevalencia más elevada de la historia se alcanzó con cotas que reflejaron valores de 250 casos por cada 100.000 habitantes, en un pequeño archipiélago al norte de Escocia⁴⁻⁵⁻⁶.

España posee un riesgo medio/alto de padecer esta entidad patológica (ver figura 2), ya que encontramos entorno, a unas 47.000 personas que padecen EM en nuestro país (tasa prevalente de 50 enfermos por cada 100.000 personas). En Europa se alcanzan los 600.000 casos y se superan los 2,5 millones en todo el globo⁷⁻⁸.

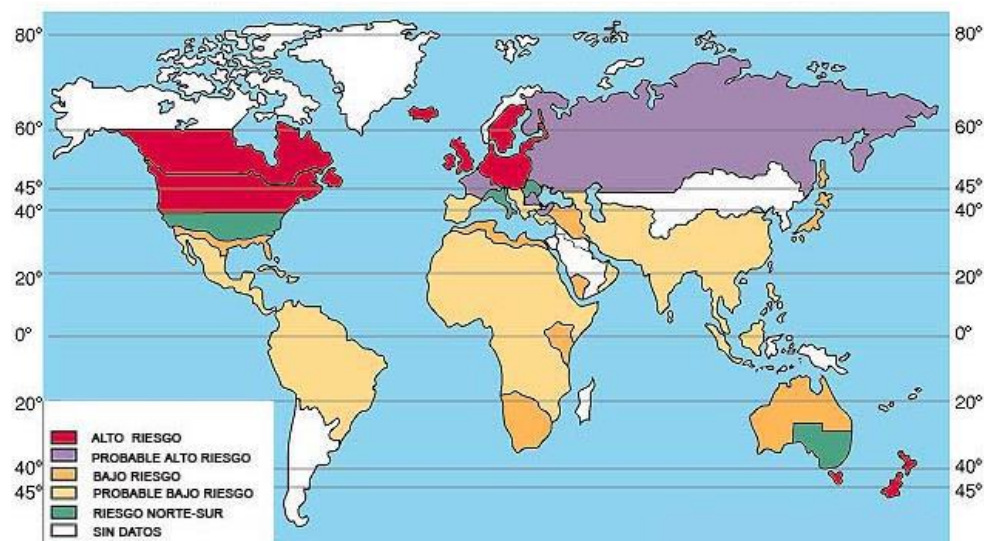


Figura 2: Distribución del riesgo de padecer EM en el mundo
Fuente: fundación FAEM

1.3.Etiopatogenia

Las etiologías por las cuales la EM puede llegar a desarrollarse en un sujeto, aún hoy se desconocen, si bien si que se conoce que es el funcionamiento anómalo del sistema inmune la causa central de la enfermedad, ya que este en vez de defender las células corporales de sustancias extrañas, las ataca¹⁻².

En cuanto a los factores de riesgo ambientales para la esclerosis múltiple, existen un conglomerado entre los cuales destacan¹⁻²⁻⁶⁻⁹:

- La exposición al virus Epstein Barr: de la familia de los herpesvirus y causa de la mononucleosis aguda infecciosa.
- El tabaquismo.
- Niveles bajos de vitamina D: que apoyaría la hipótesis de las latitudes. Ya que su escasez predispone a una mayor prevalencia de la enfermedad, puesto que en las latitudes más altas las horas de sol son menores y, por tanto, la radiación UVB, imprescindible para la síntesis de la vitamina D.

Por último, destacar que las teorías que más se aceptan en nuestros días son, o bien que existe un factor ambiental aún desconocido o que hay una predisposición genética todavía por descubrir, pero ni la una ni la otra pudo refutarse aún, ni en conjunto ni por separado¹⁻²⁻⁶⁻⁹.

1.4.Clasificación

Aunque existe una clasificación de esta entidad patológica acotada en 4 esquemas comunes, esta división no es invariable, ya que lo que empieza como un tipo de EM puede transformarse en otro patrón distinto con la progresión de la enfermedad⁸⁻¹⁰:

- EM recidivante/remitente (EMRR-ver figura 3): considerado el patrón más común, ya que en torno al 85% de los enfermos de EM debutan en él. En este esquema de EM se dan recidivas, en las que aparece el cuadro sintomatológico, y remisiones, en la que la recuperación es parcial, incluso total. Las recidivas tienen una duración de días o semanas pudiendo llegar a meses, su aparición es inesperada y tras remitir, la EM puede permanecer latente durante meses o años⁸⁻¹⁰.

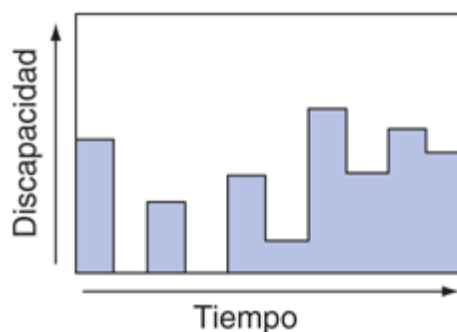


Figura 3: Curso de la EMRR
Fuente: Harrison: Principios de medicina interna

- EM progresiva secundaria (EMPS-ver figura 4): con el tiempo la mayor parte de los enfermos con EMRR se volverán paciente con EMPS. Dicho patrón alude a una incapacidad paulatina sin remisiones de la esclerosis múltiple. Se estima que en menos de una década, alrededor del 50% de los enfermos con EMRR pasará a desarrollar EMPS y el 80% de los enfermos la desarrollará en menos de dos décadas desde la debut de esta entidad patológica⁸⁻¹⁰.

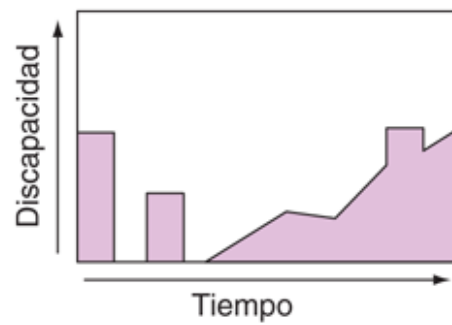


Figura 4: Curso de la EMPS
Fuente: Harrison: Principios de medicina interna

- EM progresiva primaria (EMPP-ver figura 5): en este esquema no existen periodos de recidivas/remisiones; su inicio es lento pero progresivo, por lo que el agravamiento sintomatológico es constante. La discapacidad que se acumula puede manifestarse durante años o estancarse. Este patrón lo padecen en torno al 10-15% de los enfermos de EM⁸⁻¹⁰.

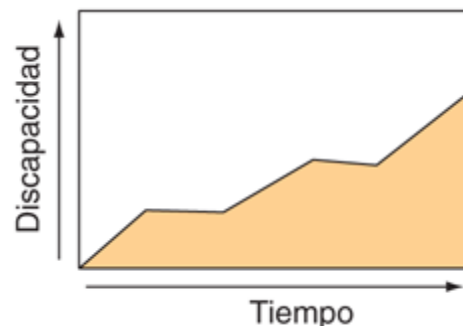


Figura 5: Curso de la EMPP
Fuente: Harrison: Principios de medicina interna

- EM benigna (EMB): considerada benigna si el cuadro sintomatológico que causan las recidivas es nulo, incluso remite tras un largo periodo (en torno a 15-20 años). Aunque es reseñable que no alude a una curación, sino que con el paso del tiempo, el paciente terminará tornándose padeciendo una EMPS⁸⁻¹⁰.

1.5. Características clínicas

La esclerosis múltiple (EM) es una patología autoinmune, crónica y degenerativa/desmielinizante del sistema nervioso central, la cual provoca dolencias inflamatorias que dan lugar a placas escleróticas en la sustancia blanca del encéfalo. Su principal característica es la degeneración de las células encargadas de sintetizar la mielina, sustancia que envuelve los axones neuronales y que hace que la propagación del impulso nervioso eléctrico sea más rápido a lo largo de todo el SNC. Estos axones están poco afectados en fases más precoces de la enfermedad, por el contrario, serán gravemente dañados conforme la enfermedad empeore con el tiempo, lo que desembocará en un daño irreversible para el paciente¹¹.

En cuanto a la evolución clínica de esta patología neurológica, se caracteriza por brotes recurrentes alternados con remisiones, que tienden a ir aumentando paulatinamente con el tiempo, e incluso hasta llegar a un empeoramiento en el que las remisiones desaparezcan; pudiendo aparecer las recidivas en distintos momentos temporales, además, de que la desmielinización puede surgir en distintos sitios del sistema nervioso central. Por lo tanto, es infrecuente que dos pacientes cursen con un cuadro sintomatológico similar¹².

De este modo, la sintomatología de la EM depende de las partes que estén dañadas del SNC así como del grado de daño que estas posean. Dicha sintomatología puede percibirse constantemente o desaparecer y aparecer en función de las recidivas/remisiones. En definitiva, la sintomatología más común en el debut de la EM y durante el curso de la enfermedad puede resumirse en¹³⁻¹⁴⁻¹⁵:

- Fatiga, síntoma que más influyente y limitante en enfermos de EM a lo largo de toda la evolución de su enfermedad.
- Las capacidades de discernir, resolver problemas y razonar se ven mermadas, se dan lapsus de memoria y la aparición de depresión es frecuente.
- Espasmos musculares corporales y faciales muy dolorosos, ardor y hormigueo en piernas y en brazos y sensación de picazón.
- Patologías visuales como visión borrosa, visión doble, nistagmo y neuritis óptica.
- Lenguaje alterado y enlentecido, además de dificultades en la deglución y la masticación.
- Problemas de coordinación y equilibrio al caminar con una o ambas piernas o brazos debilitados.
- Relaciones sexuales alteradas o inexistentes.
- Incontinencia urinaria, micciones frecuentes y estreñimiento.

1.6. Diagnóstico y pronóstico

Para efectuar un diagnóstico certero en esclerosis múltiple, debe realizarse una minuciosa historia clínica, respaldada por un examen neurológico exhaustivo, para determinar el grado de afectación del SNC. Por otra parte, para cerciorarse de que el diagnóstico es el adecuado, se aconseja guiarse por una serie de directrices, como los “criterios de McDonald”, que son los que más se usan hoy día¹⁶⁻¹⁷.

El diagnóstico de este trastorno neurológico según McDonald ha de cumplir¹⁶⁻¹⁷:

- Diagnóstico diferencial por descarte con otras enfermedades parecidas en sintomatología.
- Líquido cefalorraquídeo (LCR) alterado.
- Dos o más recidivas bien definidas y espaciadas en el tiempo; contrastadas a través de resonancia magnética (RM).

Si estos criterios diagnósticos se dan al unísono, ayudará a un diagnóstico certero, de no ser así, habrán de revisarse más síntomas de la enfermedad que McDonald adjunta en un anexo¹⁶⁻¹⁷.

De esta forma, vemos como definir un pronóstico conciso en esclerosis múltiple es tremendamente dificultoso debido a que la enfermedad presenta una gran variabilidad de síntomas. Ciertos estudios evidencian que si la EM debuta precozmente, el pronóstico podría ser más favorable; sin embargo, si la enfermedad inicia a una edad más madura, la evolución será más grave. Los enfermos que adolecen de esclerosis múltiple llevan una vida relativamente normal, sobre todo en los años iniciales tras ser diagnosticada la enfermedad. Pese a su variabilidad sintomatológica y las complicaciones que puede acarrear, no se la considera como una enfermedad mortal y/o terminal¹⁶⁻¹⁷.

1.7.Pruebas diagnósticas

A) Resonancia magnética (RMG)

Desde que empezó a usarse como método diagnóstico, la RMG se volvió una de las pruebas clínicas de diagnóstico fundamentales para corroborar la posible presencia de esclerosis múltiple en alguien. Además, sirve de apoyo para plantear un pronóstico en el periodo precoz de la enfermedad, permite entender el curso clínico de cada paciente y ayuda a evidenciar si los nuevos tratamientos son más o menos eficaces. Con esta prueba diagnóstica detecta las anomalías típicas de la EM en más del 95% de los enfermos, aunque es cierto que más del 90% de las anomalías evidenciadas son asintomáticas¹⁸⁻¹⁹.

Una de las consecuencias que acarrea la EM es el aumento en la permeabilidad vascular de la barrera hematoencefálica, esto se pone de manifiesto en las RMG debido a que, tras la administración intravenosa del contraste (gadolinio), se produce una fuga del mismo a la parte interna del parénquima encefálico. Esta fuga indica que existe inflamación y es típica de las fases más tempranas del curso evolutivo en las lesiones del SNC en EM¹⁸⁻¹⁹.

El gadolinio puede permanecer en el organismo alrededor de un mes, por lo que la placa esclerótica producida por la esclerosis múltiple se hace visible durante este periodo de tiempo, evidenciándose como una parte focal de hiperintensidad. Normalmente estas lesiones concuerdan con un signo de pérdida de mielina perivenosa, formándose de manera perpendicular a la parte más superficial de los ventrículos. En resumen, la RMG ayuda a¹⁸⁻¹⁹:

- Engrosar el conocimiento existente sobre los procesos típicos de la EM como: pérdida de mielina, inflamación, etc.
- Prever y anticiparse en el tiempo a las recidivas.
- Evidenciar los problemas de pérdida de mielina en enfermos de EM (75% en RMG cervicales y 95% en RMG craneales).
- Comprender el curso y el proceso de la EM.
- Diagnóstico diferencial por descarte con otras enfermedades parecidas en sintomatología.

B) Potenciales Evocados

Técnica no invasiva cuyo objetivo primordial es el estudio de la actividad neuronal eléctrica, con la intención de corroborar un funcionamiento normal de las vías eferentes o motoras y las aferentes o sensitivas (auditivo, táctil y visual). Son una técnica diagnóstica bastante fiable para mostrar la pérdida de mielina, por lo que en definitiva, permiten detectar las lesiones asintomáticas que durante una exploración son indetectables²⁰.

Pese a todo lo anterior, los potenciales evocados visuales han sido los únicos que han determinado ser de ayuda para prevenir a pacientes en riesgo de padecer esclerosis múltiple. Los potenciales somatosensoriales y auditivos, todavía no han demostrado evidencia alguna en el diagnóstico de EM²⁰.

C) Análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR)

Fluido orgánico en el que se encuentran inmersos la médula espinal y las estructuras encefálica, proporcionándoles protección. Su análisis ha demostrado ser una técnica de diagnóstico útil tanto en EM, como en otras neuropatías inflamatorias y desmielinizantes, ya que detecta características propias de dichas enfermedades²¹⁻²².

A un paciente con EM al que se le analiza el LCR, le aparecen aumentados la concentración de inmunoglobulina G (IgG) y linfocitos T. El resto de las proteínas y organismos celulares se encuentran dentro de las cotas normalmente establecidas. Además, existe

otra prueba diagnóstica relevante respecto al LCR y la EM, es la que se realiza mediante la prueba clínica denominada *recuento de bandas oligoclonales* (ver imagen 6), como ya hemos dicho, se puede observar que en enfermos de EM la producción intrarraquídea de proteínas inmunoglobulinas están aumentadas, síntoma característico en los procesos inflamatorios²¹⁻²².

En definitiva, podemos hablar de LCR predisponente de provocar EM en el sujeto, cuando existen unos niveles elevados de IgG o un recuento de 2 o más bandas oligoclonales²¹⁻²².

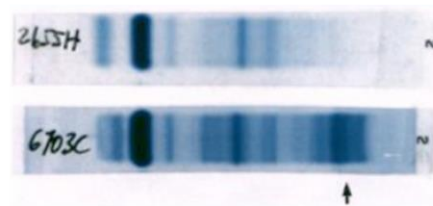


Figura 6: Bandas oligoclonales (flecha)
Fuente: Piedrabuena: EM una visión integral

2. METODOLOGÍA

En el presente documento se ha realizado una revisión narrativa o bibliográfica, empleándose los meses de abril y mayo de 2022 para la realización de la búsqueda en las bases de datos científicas: PEDro, Medline (PudMed), Scielo y ENFISPO.

La búsqueda bibliográfica se realizó usando una serie de términos MeSH (Medical Subjects Headings) y palabras clave en inglés, además de sus homónimos en castellano en las bases de datos que lo permitían:

- ✓ “physical therapy”
- ✓ “pharmacology”
- ✓ “multiple sclerosis”
- ✓ “quality of life”

Se usaron los siguientes criterios de exclusión-inclusión para seleccionar los artículos:

- De exclusión: estudios realizados en animales, anteriores a 2013, sin evidencia científica y que la muestra estuviese polimedicada (exceptuando los fármacos imprescindibles para la esclerosis múltiple).
- De inclusión: estudios con el objetivo de contrastar los beneficios de cualquier ejercicio físico en enfermos de EM y estudios en los que se comparasen la efectividad de dos tipos de tratamientos de ejercicios en pacientes de EM.

3. TRATAMIENTOS

Un abordaje interdisciplinar sociosanitario es clave para el tratamiento de esta neuropatía (fisioterapeutas, enfermeros, terapeutas ocupacionales, trabajadores sociales, psicólogos, logopedas y médicos rehabilitadores) para intentar que los enfermos con esclerosis múltiple tengan el mejor tratamiento holístico posible.

Los tratamientos utilizados se basan en la mejora de la calidad de vida a través de la neurorehabilitación que intenta, más que rehabilitar, mantener las facultades de los enfermos con EM. Por lo que un tratamiento de estas características no podría llevarse a cabo sin una evaluación interdisciplinaria, un seguimiento exhaustivo del enfermo y un programa por objetivos personalizado para cada paciente.

3.1. Farmacológico modificadores de la enfermedad

Su uso es especialmente eficaz en las primeras fases de la enfermedad, en las cuales las lesiones inflamatorias prevalecen sobre las neurodegenerativas, más características en brotes más avanzados en el tiempo sobre la evolución de la neuropatía. Por tanto, estos tratamientos farmacológicos de base inmunológica, van directamente orientados a paliar los procesos inmunológicos que se desencadenan en la esclerosis múltiple. De este modo, este tratamiento farmacológico posee más efectividad si su administración es temprana, ya que está encaminado, básicamente, para prevenir y/o tratar las recaídas y para que el curso de la enfermedad no prospere²³.

Es la “Food and Drug Administration” (FDA) americana la que ha evidenciado la efectividad de 9 fármacos que pueden englobarse dentro de la farmacología modificadora de la enfermedad de EM. Cada uno de los cuales puede administrarse tanto en el patrón secundario progresivo, en el cual los brotes son continuados, como en el patrón recurrente remitente, en el que los brotes desaparecen²³⁻²⁴⁻²⁵:

- Interferón Beta (IFN-β): medicamento inmunomodulador con características antivirales, como el aumento de citocinas reguladoras, inhibición de la síntesis de linfocitos T y disminución de citocinas inhibitorias, de la movilidad de células inflamatorias dentro del SNC y de la síntesis de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad que llevan a cabo el proceso antigénico. Se selecciona este fármaco para el patrón remitente-recurrente de la EM, ya que ha demostrado que disminuyen el número de recaídas y retrasan el debut de la EM en pacientes con alto riesgo de desarrollarla²³⁻²⁴⁻²⁵.

- IFN- β 1b (Extavia® y Betaferón®): fármaco de administración subcutánea cada 3 días a la dosis de 250 μ g. Conseguido a partir de la enterobacteria *Escherichia coli*, es, que a excepción de un aminoácido, posee la misma secuenciación proteica que el IFN- β natural²³⁻²⁴⁻²⁵.
- IFN- β 1a (Rebif® y Avonex®): el fármaco IFN- β 1a si es una proteína sintética, no glicosilada y recombinante que reproduce fielmente la idéntica secuenciación proteica del IFN- β natural. Se sintetiza a través células ováricas de hámster chino y posee dos marcas comercializadas: Avonex®, de administración intramuscular y semanalmente a dosis de 30 μ g y Rebif®, de administración subcutánea, 3 veces en semana a dosis de 44 o 22 μ g²⁴⁻²⁵.
- Acetato de Glatirámico (Copaxone®): medicamento que combina la síntesis de 4 aminoácidos: ácido I-glutámico, I-alanina, I-tirosina e I-lisina. Polipéptido sintético cuya efectividad radica en que convierte las respuestas inflamatorias Th1 en Th2, que son menos perniciosas. Esta conversión de Th1 a Th2 se conoce como “*bystander suppression*”, proceso mediante el cual la liberación de citocinas antiinflamatorias, evita que la expansión de células T por el SNC se produzca y por tanto no se ataque la mielina. De administración subcutánea, diaria a dosis de 20 mg. Ha demostrado que disminuye el número y la intensidad de las recaídas²⁴⁻²⁵.
- Natalizumab (Tysabri®): medicamento a base anticuerpos sintetizados monoclonales y humanizados (AcM), produce su efecto impidiendo la unión de la cadena α de la integrina VLA-4 a su ligando VCAM-1 (endotelio activado), para que se evite la extravasación de linfocitos T activados en la zona inflamatoria. Su administración es en perfusión intravenosa, una vez al mes a dosis de 300 mg. Frecuentemente tiene una alta tolerancias por los pacientes, aunque algunos pueden sufrir reacciones alérgicas o cualquier otra reacción vasomotora. Natalizumab disminuye el número de recaídas, de lesiones y estanca la evolución de la enfermedad. Indicado en las recaídas más agresivas o cuando el tratamiento farmacológico con interferón beta no es efectivo, por lo que debe adecuarse y personalizarse a cada paciente el riesgo/beneficio de la administración de este fármaco²³⁻²⁴⁻²⁵.

- Fingolimod (Gylenia®): el efecto de este fármaco es la supresión de S1P (lisofosfolípidoesfingosina 1 fosfato) para evitar la expansión por el SNC de los linfocitos T presentes en los órganos linfoides periféricos. En los patrones recidivantes/remitentes de la esclerosis múltiple, este fármaco ha demostrado que disminuye el número y la intensidad de las recidivas. Su administración es oral y diaria a dosis de 0,5 mg. Aunque suele tener buena tolerancia, se desaconseja que se siga administrando si aparece: disminución excesiva de linfocitos T, edema macular o bloqueos cardiacos/bradicardias; por eso a los pacientes en tratamiento con Fingolimod se les realizan, con frecuencia, monitorizaciones mediante electrocardiograma durante 6h²⁴⁻²⁵.
- Dimetilfumarato (Tecfidera®): aún hoy se desconoce con exactitud su mecanismo de acción, pero sus efectos antiinflamatorios se asocian a un efecto de potenciación de las citocinas antiinflamatorias y proinflamatorias. De administración oral cada 12h a la dosis de 240 mg, puesto que trascurridas 24h pierde su eficacia. Esto hecho hace que sea un tratamiento farmacológico que crea cierta incomodidad respecto a otros fármacos administrados en esclerosis múltiple. Aunque ha demostrado que disminuye el número y la intensidad de las recidivas. Como efectos secundarios más reseñables son: molestias gástricas que desaparecen una vez que se crea tolerancia al tratamiento, ligera elevación de las enzimas hepáticas y disminución en el número de linfocitos y neutrófilos²³⁻²⁴⁻²⁵.
- Teriflunomida (Aubagio®): este medicamento antiinflamatorio e inmunomodulador produce su efecto inhibiendo la proliferación rápida de linfocitos T y B, al bloquear la enzima mitocondrial dihidro-orotato deshidrogenasa. Al igual que el resto de fármacos mencionados con anterioridad ha demostrado que disminuye el número y la intensidad de las recidivas. Su administración es oral y diaria en dosis de 14 o 7 mg, por lo que es un tratamiento cómodo para los pacientes. Usualmente los enfermos de EM crean una buena tolerancia al fármaco y, a grandes rasgos, sus efectos secundarios más comunes son adelgazamiento del cabello y malestares gastrointestinales²⁴⁻²⁵.

- Mitoxantrona (Novantrone®): fármaco inmunosupresor e inmunomodulador, es una derivación sintética de la antraciclina, encargada de deshacer las uniones cruzadas de las cadenas del ADN. Su administración es intravenosa, cada 3 meses a dosis de 12 mg/m². Sus principales efectos secundarios son el riesgo de leucemias agudas y efecto adverso cardiotóxico. Indicado en los patrones primario recidivante/remitente y secundaria progresivo. Debido a que sus efectos secundarios son muy peligrosos, su uso ha disminuido exponencialmente en el tratamiento de la EM²³⁻²⁴⁻²⁵.
- Alemtuzumab (Lemtrada®): fármaco a base anticuerpos sintetizados monoclonales y humanizados (AcM) se adhiere a la glucoproteína CD52 de los linfocitos, agotándolos y por tanto inhibiéndolos. Su administración es intravenosa, anual y a dosis de 12 mg. Su administración anual hace de este medicamento uno de los más cómodos para los pacientes. Suele seleccionarse este fármaco para el patrón remitente-recurrente de la EM, fundamentándose en la información que nos proporcionan las RMG con contraste, ya que ha demostrado que disminuyen el número de recidivas y retrasan el debut de la EM en pacientes con alto riesgo de desarrollarla, pero no previene que la enfermedad evolucione. Al igual que ocurre con los efectos secundarios de trasfundir concentrados sanguíneos, sus principales efectos secundarios los provoca la administración intravenosa de un concentrado a base de anticuerpos²³⁻²⁴⁻²⁵.

3.2.Tratamiento farmacológico sintomático

Estos tratamientos van encaminados a paliar la sintomatología que afecta de forma pernicioso a las actividades de la vida diaria de los pacientes con EM.

- Espasticidad y espasmos. Para estos síntomas son existen una serie de medicamentos bastante útiles como: clorhidrato de ciclobenzaprina, diazepam, dantroleno, tizanidina y baclofén. Este último es el de uso más extendido por su alta prevalencia de efectividad; su función es agonista gabaérgico, por lo que inhibe las interneuronas espinales. Aunque su administración comienza por la vía oral a dosis de 120 mg/día como máximo, si los brotes de espasmos y espasticidad agudos, resulta muy efectiva su administración intratecal¹²⁻²⁴⁻²⁵.

- Ataxia y temblor. En la mayor parte de paciente estos síntomas no son tratables. No obstante, hay ciertos medicamentos que tienen cierta efectividad, ya que disminuyen este cuadro sintomatológico, aunque no llegan a hacerlo desaparecer. La primidona, el ondansetrón, el clonazepam y el propranolol, son los mejores ejemplos. Ni las talamotomías ni la estimulación cerebral profunda han evidenciado su efectividad, por lo que a parte de los fármacos mencionados, las tobilleras y las muñequeras poseen cierta efectividad aliviando el temblor¹²⁻²⁴.
- Debilidad. La administración de antagonistas de los canales han evidenciado ser un buen tratamiento de elección para la mejora de la debilidad en pacientes con EM, especialmente cuando este debilitamiento afecta a las piernas y a la movilidad. La FDA americana, para mejorar la debilidad de estos paciente, respalda el uso del medicamento 4-aminopiridina (dalfampridina®) vía oral, diariamente a dosis de 20mg/día para este síntoma. Este fármaco posee un efecto secundario peligroso: a dosis elevadas puede provocar convulsiones¹²⁻²⁴⁻²⁵.
- Dolor. Para paliar el dolor en pacientes con EM se utilizan 3 tipos de medicamentos: antiarrítmicos (mexiletina), antidepresivos (venlafaxina y amitriptilina) y anticonvulsivos (pregabalina y gabapentina). Si estos fuesen ineficaces, se recomienda la derivación del enfermo a unidades especializadas del dolor crónico para seguir un programa de tratamiento personalizado¹²⁻²⁵.
- Alteraciones excretoras. Si los problemas urinarios crean un cuadro sintomatológico irritativo, los medicamentos de elección son los anticolinérgicos (tolterodina y oxibutinina). Si los anticolinérgicos fracasan en su cometido, la estimulación sacro/neural es una posibilidad efectiva. En el caso de que el cuadro sintomatológico urinario sea de tipo obstructivo, los medicamentos de elección son los alfabloqueantes (fenoxibenzamina y tamsulosina). Si estos fármacos son ineficaces, la alternativa serían los sondajes intermitentes, solo de forma puntual y cuando el enfermo los precise; son una forma invasiva de mejorar la calidad de vida en los paciente. Por otra parte, en casos de estreñimiento lo más relevante es incrementar la ingesta de líquidos y llevar una dieta rica en fibra, si por el contrario los problemas son debidos a la incontinencia fecal, excluir de la dieta la fibra vegetal suele ser una alternativa eficaz²⁴⁻²⁵.

- Depresión. En el caso de que el paciente sufra este trastorno derivado de su EM, lo aconsejable es realizar terapia psicológica, utilizando la farmacología como adyuvante. Entre los fármacos de elección se encuentran los pertenecientes a 3 categorías: antidepresivos tricíclicos (nortriptilina, amitriptilina y desipramina), inhibidores de la recaptación de serotonina (sertralina y fluoxetina) y antidepresivos no tricíclicos (venlafaxina)¹²⁻²⁴.
- Alteraciones sexuales. Distinguiendo por géneros, en el hombre la sintomatología más común es la disfunción eréctil, que se intenta corregir mediante el uso, 1h o 2h antes del coito, de inhibidores de la enzima que cataboliza la GMP (tadalafilo, vardenafilo y sildenafil). Por parte de las mujeres, la sintomatología más común es la anorgasmia, para cuyo tratamiento se utilizan vía vaginal, los estrógenos y las prostaglandinas en formato de crema. Además, los lubricantes pueden ser un complemento que fomente la libido y la estimulación erótico-sexual, siendo en muchas de las ocasiones estos los productos que mejoran estas disfunciones sexuales en las mujeres.¹²⁻²⁴⁻²⁵.
- Síntomas paroxísticos. Estos síntomas mejoran mucho con el uso de anticonvulsivos (gabapentina, acetazolamida y carbamazepina)¹²⁻²⁴.
- Fatiga. Lo recomendable para este síntoma es un tratamiento fisioterápico y rehabilitador para mejorar la espasticidad y el sedentarismo, utilizando como coadyuvante productos como el modafinilo o el metilfenidato y medicamentos como la amantadina, por vía oral, diariamente a dosis de 200mg máximo¹²⁻²⁴⁻²⁵.

3.3.Tratamiento fisioterápico rehabilitador

La rehabilitación fisioterápica en pacientes con esclerosis múltiple, se ha demostrado que es el mejor coadyuvante del tratamiento farmacológico, ya que palia gran parte de sus síntomas tanto motores como sensoriales, además de ayudar a enlentecer el progreso de la enfermedad y de sus posibles efectos secundarios asociados. El tratamiento fisioterápico puede realizarse tanto en los gimnasios o habitaciones del hospital, como en el hogar de los pacientes, siempre con la ayuda y la supervisión directa del fisioterapeuta en cualquiera de los dos casos²⁶⁻²⁷.

Antes de iniciar el tratamiento, debe hacerse una evaluación exhaustiva del paciente, con la intención de adecuar y personalizar el tratamiento lo máximo posible. Esta evaluación es un compendio holístico de las facultades del paciente como: grado de dolor, calidad de la postura, manifestaciones neurológicas, movilidad de las articulaciones, tono muscular, equilibrio y estado de la visión. Tras la obtención de los resultados se iniciará el plan de tratamiento con el objetivo primordial de hacer llegar al paciente a unas cotas de independencia funcional aceptables que mejoren su bienestar tanto físico como psicológico y, por tanto, la calidad de su vida²⁶⁻²⁷.

Como ya hemos avanzado, el tratamiento rehabilitador que el fisioterapeuta llevará a cabo con el paciente de EM será a base de sesiones con ejercicios terapéuticos específicos e individualizados a cada paciente. Dichos ejercicios pueden englobarse en 4 amplias categorías, que son en su mayoría un conglomerado heterogéneo de técnicas y que parcelaremos y ejemplificaremos a continuación:

3.3.1. Ejercicios aeróbicos o de resistencia

Este tratamiento ayudará al paciente a mejorar: la capacidad aeróbica, la velocidad al caminar, la fatiga y la fuerza muscular de las extremidades, repercutiendo directamente en la calidad de su vida. Existen dos ejemplos ampliamente evidenciados en esta categoría²⁸⁻²⁹:

A) ENTRENAMIENTO NUSTEP: tratamiento paso a paso con el cuerpo en sedestación en máquinas tipo *NuStep T4/TRS 4000*. Este entrenamiento es muy seguro para los pacientes y su tolerancia al mismo es elevada, debido a que se realiza en sedestación en su totalidad²⁸⁻²⁹.

B) ENTRENAMIENTO VO²: consta de 3 series de ejercicios de resistencia superpuestos, con una duración de 5 minutos al 60-80% del ritmo cardiaco como máximo. Este tipo de entrenamiento resulta muy eficaz para mejorar la cantidad de oxígeno que el organismo es capaz de absorber, transportar y consumir (VO² máximo). Que en pacientes con EM repercute directamente en una mejoría notable de la capacidad motora y la fatiga, uno de los síntomas centrales de esta neuropatía²⁸⁻²⁹.

3.3.2. Ejercicios de fuerza

Este tipo de entrenamiento en pacientes con EM tiene como objetivos principales: el fortalecimiento muscular, la disminución de la debilidad, la mejora de las habilidades funcionales y el aumento de la coordinación. Encontrándose como objetivos secundarios: la mejora del sentimiento de bienestar percibido y la potenciación de un estado de ánimo positivo. En esta categoría de ejercicios se engloban dos de los tratamientos más efectivos en cuanto a rehabilitación fisioterápica en pacientes de EM se refiere³⁰⁻³¹⁻³²:

A) AI-CHI CLÍNICO: es una variedad especializada de terapia acuática que combina las disciplinas del Chi kung y el Taichi. Básicamente, el Ai-Chi en pacientes de EM usa técnicas de resistencia y respiración progresiva en el agua para fortalecer y relajar la musculatura corporal, mejorar la movilidad funcional, la fuerza, el equilibrio y la fatiga³⁰⁻³¹⁻³².

B) PILATES CLÍNICO: se centra en la interacción sensorial y el control postural a base de unas secuencias yuxtapuestas de ejercicios. Puede utilizarse como tratamiento efectivo de elección en la rehabilitación de enfermos de esclerosis múltiple ya que mejora la fatiga, el equilibrio, los problemas cognitivos y su calidad de vida. Además, de ser un método ampliamente popular, su uso ambulatorio es sencillo y seguro en pacientes con EM³⁰⁻³¹⁻³².

3.3.3. Ejercicios de flexibilidad

Esta batería de ejercicios en paciente de EM, les fomenta el estiramiento muscular, ya que pueden encontrarse retracciones y acortamientos en los músculos debido a la falta de ejercicio y la espasticidad³³⁻³⁴⁻³⁵⁻³⁶:

YOGA: técnica que, en la adaptación para pacientes de EM, se realizan sesiones 2/3 veces en semana, de 1h de duración, en las que se realizan posiciones durante 10-30 segundos con 30-60 segundos de descanso entre una posición y otra. El yoga tiene un gran respaldo en cuanto a efectividad en pacientes de EM se refiere ya que mejora: las parestesias, la depresión, la función física, la interacción social, la fatiga, el equilibrio, la longitud de paso, la velocidad al andar, etc³³⁻³⁴⁻³⁵⁻³⁶.

3.3.4. Ejercicios combinados

Esta última categoría es un conjunto de las 3 anteriores. Ya que en cualquier evaluación fisioterápica y holística que se precie, no encontraremos un solo patrón alterado, sino más bien lo contrario. Más aún en pacientes con EM donde con solo la historia clínica y la anamnesis, podremos cerciorarnos que la fuerza, la resistencia y la flexibilidad están alteradas. El hecho de realizar hidroterapia, acudir a masoterapia o hacer ejercicio en pacientes que tienen EM, ya supondrá una mejora considerable de su estado basal. Por tanto, es este apartado reseñaremos las combinaciones de ejercicios que los fisioterapeutas más suelen utilizarse en estos tipos de pacientes³⁷⁻³⁸⁻³⁹⁻⁴⁰⁻⁴¹.

A) FUERZA+RESISTENCIA: solo 40 minutos de ejercicios aeróbicos, realizados con regularidad, bastan para que la capacidad aeróbica se vea aumentada. En combinación con ejercicios de fuerza sencillos y ayudados con diferentes máquinas, conseguiremos un tratamiento rehabilitador fisioterápico muy efectivo para la sintomatología en pacientes de EM³⁷⁻³⁸⁻³⁹⁻⁴⁰⁻⁴¹.

B) FUERZA+FLEXIBILIDAD : la combinación de ejercicios calisténicos sencillos más un conjunto de ejercicios de flexibilidad orientados a las actividades de la vida diaria, se ha evidenciado como un tratamiento combinado de bastante efectividad en EM, ya que mejora el equilibrio, la marcha, la fuerza, la propiocepción, etc³⁷⁻³⁸⁻³⁹⁻⁴⁰⁻⁴¹.

C) FLEXIBILIDAD+MASOTERAPIA: estiramientos grupales de equilibrio, función motora y flexibilidad, combinados con masoterapia individual tras cada sesión, esta combinación ha reportado resultados beneficiosos a los pacientes con EM más que cada terapia de forma aislada por sí misma³⁷⁻³⁸⁻³⁹⁻⁴⁰⁻⁴¹.

4. CONCLUSIONES

Durante décadas la sociedad ha debatido sobre si es aconsejable o no que los pacientes con EM realicen algún tipo de ejercicio terapéutico y/o rehabilitador. Existiendo el mito en la conciencia colectiva de que el ejercicio empeora el estado en pacientes con esclerosis múltiple. Favoreciéndose en estos enfermos el sedentarismo, las posturas antiálgicas y el abuso de la farmacología. Gracias a la fisioterapia basada en la evidencia, cada vez es más nutrido el número de estudios que refuta este mito erróneo. Algunos fueron revisados para el presente documento, desprendiéndose 3 conclusiones:

- ✓ 1º En el tratamiento de la esclerosis múltiple el ejercicio terapéutico es eficaz.
- ✓ 2º Realizar cualquier tipo de ejercicio terapéutico mejora el cuadro sintomatológico de los pacientes con esclerosis múltiple, siendo los ejercicios combinados los que han demostrado ser más eficaces en cuanto a niveles de mejora.
- ✓ 3º El ejercicio terapéutico disminuye el síntoma central de la esclerosis múltiple (la fatiga) por lo que la calidad de vida en estos pacientes se ve altamente mejorada.

De esta forma, vemos como todos los estudios evidencian el beneficio que supone la realización de ejercicio terapéutico en pacientes con EM. No obstante, la posibilidad de recomendar un tipo de tratamiento como el más eficaz para esclerosis múltiple, no es posible por dos razones, la variabilidad de síntomas en cada paciente es muy amplia, por lo que cada tratamiento debe estar individualizado y adaptado para hacerlo óptimo a cada paciente concreto. Es decir, el tratamiento con mayor efectividad puede no ser adecuado para un paciente y, sin embargo, otro menos eficaz, puede ser el idóneo. En cualquier caso queda ampliamente contrastado que no es beneficioso, en ningún caso, la no realización de ejercicio físico.

Pese a estas alentadoras conclusiones, hay que tener en cuenta las limitaciones de los estudios: no distinguen entre las fases de la EM, usan un número reducido de participantes con una afectación de leve a moderada, la descripción de los entrenamientos es poco detallada y no recogen los efectos del ejercicio terapéutico a largo plazo. Por lo que concluimos asumiendo que aún son necesarias más investigaciones futuras que corrijan estas limitaciones, para poder aportar la suficiente evidencia al beneficio del ejercicio físico en pacientes con esclerosis múltiple.

5. **BIBLIOGRAFÍA**

1. OMS. Esclerosis múltiple. En: OMS. Trastornos Neurológicos, desafíos para la salud pública. Suiza: OMS; 2006. 95-106.
2. Tarakci E, Yeldan I, Huseyinsinoglu BE, Zenginler Y, Eraksoy M. Group exercise training for balance, functional status, spasticity, fatigue and quality of life in multiple sclerosis: a randomized controlled trial. Sept 2013;27(9): 813-822. Doi: 10.1177/0269215513481047
3. Torres, P. C. 2015. Introducción a la historia de la esclerosis múltiple. *Acta Neurol Colomb*, 31(1), 119-124.
4. Sangelaji B, Kordi M, Banihashemi F, Nabavi SM, Khodadadeh S, Dastoorpoor M. A combined exercise model for improving muscle strength, balance, walking distance,

- and motor agility in multiple sclerosis patients: A randomized clinical trial. Iran J Neurol. 6 Jul 2016;15(3): 111-120. PMCID: PMC5027145
5. Dehkordi AH. Influence of yoga and aerobics exercise on fatigue, pain and psychosocial status in patients with multiple sclerosis: a randomized trial. J Sports Med Phys Fitness. Nov 2016;56(11): 1417-1422. PMDI: 26223004
 6. WHO. Atlas Multiple Sclerosis Resources in the World. Suiza: Tushita Graphic Vision Sarl; 2008. ISBN 9789241563758
 7. Antonia Corso N.A, SoaresGondim A.P, Chagas Rocha D'Almeida P, de Freitas Albuquerque M.G. Nursing care systematization for outpatient treatment care of patients with multiple sclerosis. Rev Esc Enferm USP 2013; 47: 531-536
 8. Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J: *Harrison. Principios de medicina interna, 19 e. 2016. Capítulo 458: esclerosis múltiple y otras enfermedades desmielinizantes.*
 9. Arruti M, Castillo-Trivino T, Egues N, Olascoaga J.Tabaco y Esclerosis Múltiple. Rev Neurol 2015; 60: 169-178
 10. Nogales-Gaete J, Aracena R, Cepeda-Zumaeta S, Eloiza C, Agurto P, Díaz V, Labbé S, Martínez S, Flores J, Araya C. Esclerosis múltiple recurrente remitente en el sector público de salud de Chile. Descripción clínica de 314 pacientes. Chile. Rev Med Chile 2014; 142: 559-566.
 11. Carretero Ares J.L, Bowakim DIB* W, Acebes Rey J.M. Actualización: Esclerosis Múltiple. Medifam octubre/Noviembre 2001; 11: 516
 12. Douglas S, Stephen L. Esclerosis múltiple y otras enfermedades desmielinizantes. En: Longo D, editor. Harrison Principios de Medicina Interna. 18ª ed. México: McGraw-Hill; 2012. 3395-3409
 13. Ahmadi A, Arastoo AA, Nikbakht M, Zahedmejad S, Rajabpour M. Comparison of the Effect of 8 weeks Aerobic and Yoga Training on Ambulatory Function, Fatigue and Mood Status in MS Patients. Iran Red Crescent Med J. 05 Jun 2013;15(6): 449-454. Doi: 10.5812/ircmj.3597
 14. Tarakci E, Yeldan I, Huseyinsinoglu BE, Zenginler Y, Eraksoy M. Group exercise training for balance, functional status, spasticity, fatigue and quality of life in multiple sclerosis: a randomized controlled trial. Sept 2013;27(9): 813-822. Doi: 10.1177/0269215513481047
 15. Negahban H, Rezaie S, Goharpey S. Massage therapy and exercise therapy in patients with multiple sclerosis: a randomized controlled pilot study. Clin Rehabil. Dic 2013;27(12): 1126-1136. Doi: 10.1177/0269215513491586

16. Carnero E. Criterios diagnósticos para esclerosis múltiple: revisión de los criterios de McDonald 2010. *Neuril Arg.* Junio 2012;4(2): 102-104. Doi:
17. WHO. Atlas Multiple Sclerosis Resources in the World. Suiza: Tushita Graphic Vision Sarl; 2008. ISBN 9789241563758
18. Fernandes IR, Tilbery CP, Avelar MCQ. Validação das Condutas de Enfermagem na orientação de clientes com Esclerose Múltipla em uso de imunomoduladores. *Rev Neurocienc* 2011; 19: 68-76
19. Fernández O, Martin R, Rovira A, Llufríu S, Vidal-Jordana Á, Fernández Sánchez V.E, Álvarez-Cermeño J.C, Izquierdo G, Arroyo-González R, Rodríguez -Antigüedad A, Casanova-Estruch B, Montalbán X. Biomarcadores en la esclerosis múltiple: puesta al día 2014. *Rev Neurol* 2014; 58: 553-570.
20. Fernández V, Valls-Sole J, Relova J.L, Raguer N, Miralles F, Dinca L, Taramundi S, Costa-Frossard L, Ferrandiz M, Ramió-Torrentá LL, Villoslada P, Saiz A, Calles C, Antigüedad A, Álvarez- Cerdeño J.C, Prieto J.M, Izquierdo G, Montalbán X, Fernández Ó. Recomendaciones para la utilización clínica del estudio de potenciales evocados motores en la esclerosis múltiple. *ElsevierDoyma. Neurología.*2013; 28: 408-416.
21. Jarmi V, de Elias R, KienerÓ, Villate S, Vrech C, Barzón S. Bandas oligoclonales: aporte e interpretación en pacientes con sospecha de esclerosis múltiple. *Inmunología. Acta bioquímica clínica latinoamericana* 2015; 49: 257-265
22. Martinez-Altarriba M, Ramos-Campoy O, Luna-Calcaño I, Arrieta-Antón E. Diagnóstico y tratamiento. *SEMERGEN* 2015; 41: 324-328.
23. Fernández Fernández O, Saiz A. Enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central ;Cap 172. En: Farreras P, Rozman C, editores. *Medicina Interna.* 17ª ed. Elsevier 2012; 1353-1360
24. De Lorenzo-Pinto A, Rodríguez-González CG, Ais-Larigoitia A. Nuevos tratamientos para la esclerosis múltiple. *Medicina Clínica* 2013; 140: 76-82
25. Arcos Sánchez C, Salinas Vela FT, Olmedilla González MN. Nuevas perspectivas en el tratamiento de la esclerosis múltiple. *Sanid. mil.* 2011; 67: 108-114
26. EME. Informe del estudio: actividad física y deporte. Madrid: Real Patronato sobre Discapacidad; 2015. NIPO: 689-15-013-7
27. Gervasoni E, Cattaneo D, Jonsdottir J. Effect of treadmill training on fatigue in multiple sclerosis: a pilot study. *Int J Rehabil Res.* Mar 2014;37(1): 54-60. Doi: 10.1097/MRR.0000000000000034

28. Schmidt S, Wonneberger M. Long-term endurance exercise improves aerobic capacity in patients with relapsing-remitting Multiple Sclerosis: Impact of baseline fatigue. *J Neurol Sci.* 15 Ene 2014;336(1-2): 29-35. Doi: 10.1016/j.jns.2013.09.035
29. Pilutti LA, Paulseth JE, Dove C, Jiang S, Rathbone MP, Hicks AL. Exercise Training in Progressive Multiple Sclerosis. *Int J MS Care.* Sept-Oct 2016;18(5): 221-229. Doi: 10.7224/1537-2073.2015-067
30. Bayraktar D, Guclu-Gunduz A, Yazici G, Lambeck J, Batur-Caglayan HZ, 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): 431-437. Doi: 10.3233/NRE-130974
31. Küçük F, Kara B, Poyraz EÇ, İdiman E. Improvements in cognition, quality of life, and physical performance with clinical Pilates in multiple sclerosis: a randomized controlled trial. *J Phys Ther Sci.* Mar 2016;28(3): 761-768. Doi: 10.3233/NRE-130974
32. Soysal M, Uz MZ, Kara B, İdiman E. Effects of Pilates exercises on sensory interaction, postural control and fatigue in patients with multiple sclerosis. *Elsevier.* Mayo 2016;7: 70-73. Doi: 10.1016/j.msard.2016.03.008
33. Ahmadi A, Arastoo AA, Nikbakht M, Zahedmejad S, Rajabpour M. Comparison of the Effect of 8 weeks Aerobic and Yoga Training on Ambulatory Function, Fatigue and Mood Status in MS Patients. *Iran Red Crescent Med J.* 05 Jun 2013;15(6): 449-454. Doi: 10.5812/ircmj.3597
34. Dehkordi AH. Influence of yoga and aerobics exercise on fatigue, pain and psychosocial status in patients with multiple sclerosis: a randomized trial. *J Sports Med Phys Fitness.* Nov 2016;56(11): 1417-1422. PMID: 26223004
35. Razazian N, Yavari Z, Farnia V, Azizi A, Kordavani L, Bahmani DS, et al. Exercising Impacts on Fatigue, Depression, and Paresthesia in Female Patients with Multiple Sclerosis. *Med Sci Sports Exerc.* Mayo 2016;48(5): 796-803. Doi: 10.1249/MSS.0000000000000834
36. Guner S, Inanici F. Yoga therapy and ambulatory multiple sclerosis Assessment of gait analysis parameters, fatigue and balance. *J Bodyw Mov Ther.* Ene 2014;19(1): 72-81. Doi: 10.1016/j.jbmt.2014.04.004
37. Aydin T, Sariyildiz A, Guler M, Çelebi A, Seyithanoglu H, Mirzayev I, et al. Evaluation of the effectiveness of home based or hospital based calisthenic exercises in patients with multiple sclerosis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci [Internet].* 2014 [Acceso el 28/09/2017];18(8): 1189-1198. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24817294>

38. Kerling A, Keweloh K, Tegtbur U, Kück M, Grams L, Horstmann H, et al. Effects of a Short Physical Exercise Intervention on Patients with Multiple Sclerosis. *Int J Mol Sci.* 10 Jul 2015;16(7): 15761-15775. Doi: 10.3390/ijms160715761
39. Straudi S, Martinuzzi C, Pavarelli C, Charabati AS, Benedetti MG, Foti C, et al. A task-oriented circuit training in multiple sclerosis: a feasibility study. *BMC Neurology.* 7 Jun 2014;14(124): 1-9. Doi: 10.1186/1471-2377-14-124
40. Tarakci E, Yeldan I, Huseyinsinoglu BE, Zenginler Y, Eraksoy M. Group exercise training for balance, functional status, spasticity, fatigue and quality of life in multiple sclerosis: a randomized controlled trial. *Sept 2013;27(9): 813-822.* Doi: 10.1177/0269215513481047
41. Negahban H, Rezaie S, Goharpey S. Massage therapy and exercise therapy in patients with multiple sclerosis: a randomized controlled pilot study. *Clin Rehabil. Dic 2013;27(12): 1126-1136.* Doi: 10.1177/0269215513491586