

**UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE VILLA CLARA**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**HOSPITAL UNIVERSITARIO “ARNALDO MILIÁN CASTRO”**

**INTERVENCIÓN MULTIMODAL EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE**  
**REMITENTE-RECURRENTE**

**Tesis presentada en opción al grado científico de Doctor en Ciencias**  
**Médicas**

**Lázaro Aurelio Vázquez Gómez**

**Santa Clara**

**2022**

**UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE VILLA CLARA**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**HOSPITAL UNIVERSITARIO “ARNALDO MILIÁN CASTRO”**

**INTERVENCIÓN MULTIMODAL EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE  
REMITENTE-RECURRENTE**

**Tesis presentada en opción al grado científico de Doctor en Ciencias  
Médicas**

**Autor:** Dr. Lázaro Aurelio Vázquez Gómez, M.Sc.

**Tutor:** Prof. Tit., Dr. Carlos Hidalgo Mesa, Dr.C.

Prof. Tit., Lic. Yunier Broche Pérez, Dr.C.

**Asesor:** Prof. Tit., Lic. Luis Felipe Herrera Jiménez, Dr.C.

Prof. Cons., Lic. Omar Hernández Trimiño, M.Sc.

**Santa Clara, 2022**

**PENSAMIENTO**

# PENSAMIENTO

“La fe y la razón son como las dos alas con las cuales el espíritu humano se eleva  
hacia la contemplación de la verdad”.

Juan Pablo II

# **AGRADECIMIENTOS**

## **AGRADECIMIENTOS**

A mis tutores: por ser brújula, por las sugerencias certeras, el apoyo y el tiempo.

A Trimiño: por la mano extendida; por la tutoría extra.

Al Dr.C. Luis Felipe Herrera Jiménez no tengo palabras para expresar mi gratitud.  
Gracias por su apoyo en los momentos que más lo necesitaba.

A la Dr.C. Evelyn Fernández Castillo gracias por clarificar las dudas e interrogantes que surgían en la investigación.

A Tania y Teresita del Centro de Información de Ciencias Médicas por su apoyo en la labor de la búsqueda de información, y en el uso de los gestores bibliográficos.

A las profes Ada y Blanquita, por su lectura detallada del informe y esmerada asesoría en la culminación de esta investigación.

A mi esposa por su comprensión y ayuda.

A mis padres por su dedicación.

A mis alumnos ayudantes y residentes: por el esfuerzo, por la ayuda en los momentos necesarios.

A los pacientes: razón de ser de esta investigación.

# **DEDICATORIA**

## DEDICATORIA

A Dios: mi pastor, grande en misericordia, que siempre me protejan su amor y su verdad.

A mis padres: por su dedicación y amor.

A mi esposa: por su amor, ayuda, confianza y alegría.

A la memoria de la Dra. Ailin Pérez Valero†, por su apoyo y entrega para este proyecto y la dedicación a la asociación de pacientes con esclerosis múltiple en Villa Clara.

A mis pacientes: por su confianza y esperanza.

# **SÍNTESIS**

## SÍNTESIS

La investigación tuvo como objetivo desarrollar una intervención multimodal que potencie la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente. Se efectuó un estudio de innovación tecnológica, de intervención-mixta, de integración múltiple, en el Hospital Universitario Arnaldo Milián Castro, de Villa Clara, en el período de enero 2014 a diciembre de 2020. La muestra quedó conformada por 78 participantes los cuales integraron dos grupos equivalentes de 39 pacientes. En la primera etapa investigativa se realizó una caracterización sociodemográfica, clínica y por neuroimagen y se diagnosticaron las necesidades percibidas por los pacientes sobre conocimientos, preocupaciones y asistencia médica. La segunda etapa se orientó al diseño de una intervención multimodal y su valoración por el criterio de especialistas. En la tercera etapa se determinó la influencia de la intervención multimodal en la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes. Los datos obtenidos fueron analizados con el empleo de técnicas estadísticas incluidas en el paquete estadístico SPSS Versión 21.0. El enfoque terapéutico multimodal permitió potenciar las variables clínicas, de neuroimagen, el funcionamiento neuropsicológico, emocional y la calidad de vida relacionada con la salud.

# **TABLA DE CONTENIDOS**

# TABLA DE CONTENIDOS

PENSAMIENTO

AGRADECIMIENTOS

DEDICATORIA

SÍNTESIS

TABLA DE CONTENIDOS

SIGLAS

INTRODUCCIÓN	Pág.1
1. FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA	Pág.11
1.1 Características sociodemográficas, clínicas y de neuroimagen en la esclerosis múltiple	Pág.11
1.1.1 Formas clínicas en la esclerosis múltiple	Pág.13
1.1.2 Manifestaciones clínicas en la esclerosis múltiple	Pág.15
1.1.3 La resonancia magnética nuclear como biomarcador en esclerosis múltiple	Pág.17
1.1.4 La utilidad del estudio del líquido cefalorraquídeo y los potenciales evocados en la esclerosis múltiple	Pág.19
1.2 Intervención terapéutica de la esclerosis múltiple: alternativas farmacológicas y no farmacológicas	Pág.20
1.2.1 Fármacos modificadores de la enfermedad en esclerosis múltiple remitente-recurrente	Pág.20
1.2.2 Tratamiento neurorrehabilitador integral en pacientes con esclerosis múltiple	Pág.25

1.3 Aspectos neuropsicológicos en pacientes con esclerosis múltiple	Pág.29
1.3.1 Funcionamiento emocional: ansiedad y depresión	Pág.33
1.3.2 Intervención terapéutica de las alteraciones neuropsicológicas en esclerosis múltiple	Pág.34
1.4 Calidad de Vida relacionada con la salud en la esclerosis múltiple	Pág.36
1.5 Importancia actual de búsquedas de nuevas alternativas en la atención al paciente con esclerosis múltiple: intervención multimodal	Pág.39
2. DISEÑO METODOLÓGICO	Pág.46
2.1 Clasificación de la investigación	Pág.46
2.2 Población y muestra	Pág.48
2.3 Métodos e instrumentos utilizados para la obtención de la información	Pág.49
2.3.1 Instrumentos para la exploración de variables generales	Pág.50
2.3.2 Instrumentos para la exploración de variables clínicas	Pág.50
2.3.3 Instrumentos para la exploración de variables funcionales (actividades de vida diaria e impacto de la fatiga)	Pág.52
2.3.4 Instrumentos para la exploración de variables neuropsicológicas (actividades de la vida diaria)	Pág.53
2.3.5 Instrumentos para la exploración de la calidad de vida relacionada con la salud	Pág.56
2.3.6 Instrumentos para la exploración de variables emocionales: ansiedad y depresión	Pág.57
2.4 Operacionalización de variables	Pág.59
2.5 Procedimientos	Pág.59

2.6 Análisis de los datos de la investigación	Pág.65
2.7 Aspectos éticos relacionados con la investigación	Pág.65
3. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS	Pág.67
3.1. Resultados	Pág.67
3.1.1. Etapa I: Caracterización sociodemográfica, clínica y por neuroimagen de los pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente en Villa Clara. Diagnóstico de necesidades percibidas por los pacientes sobre conocimientos, preocupaciones y asistencia médica	Pág.67
3.1.2. Etapa II: Diseño de una intervención multimodal. Valorar por criterio de especialistas	Pág.70
3.1.3. Etapa III. Determinar la influencia de la intervención multimodal en la calidad de vida relacionada con la salud. Subetapa 1: Determinar los marcadores clínicos y de neuroimágenes de la respuesta al tratamiento con Interferón $\beta$ -1a	Pág.71
3.1.4. Etapa III: Determinar la influencia de la intervención multimodal en la calidad de vida relacionada con la salud. Subetapa 2: Determinar la influencia de la intervención multimodal en la función neuropsicológica, emocional y calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente	Pág.74
3.2. Discusión	Pág.77
3.2.1. Etapa 1: Caracterización sociodemográfica, clínica y por neuroimagen de los pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente en Villa Clara	Pág.77
3.2.2. Etapa III. Determinar la influencia de la intervención multimodal	Pág.82

en la calidad de vida relacionada con la salud. Subetapa 1: Determinar los marcadores clínicos y de neuroimágenes de la respuesta al tratamiento con Interferón  $\beta$ -1a

3.2.3. Etapa III: Determinar la influencia de la intervención multimodal en la calidad de vida relacionada con la salud. Subetapa 2: Determinar la influencia de la intervención multimodal en la función neuropsicológica, emocional y calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente Pág.88

CONCLUSIONES Pág.97

RECOMENDACIONES Pág.98

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANEXOS

# **SIGLAS**

## SIGLAS

AVD: actividades de la vida diaria.

BOC: bandas oligoclonales.

BDI-II: Inventario de Depresión de Beck.

BAI: Inventario de Ansiedad de Beck.

BHE: barrera hematoencefálica.

CVRS: calidad de vida relacionada con la salud.

DC: deterioro cognitivo.

DS: desviación estándar.

DIT: diseminación en tiempo (del inglés dissemination in time).

DIS: diseminación en espacio (del inglés dissemination in space).

EM: esclerosis múltiple.

EMCD: esclerosis múltiple clínicamente definida.

EMPP: esclerosis múltiple primaria progresiva.

EMPR: esclerosis múltiple progresiva recurrente.

EMRR: esclerosis múltiple remitente-recurrente.

EMSP: esclerosis múltiple secundaria progresiva.

EDSS: Escala Expandida del Estado de Discapacidad (Expanded Disability Status Scale).

EA: efectos adversos

Fig.: figura.

FME: fármacos modificadores de la enfermedad.

FLAIR: del inglés secuencia de inversion recovery

Gd: gadolinio.

IFN: interferones

INF  $\beta$ -1a: interferón  $\beta$ -1a.

IM: intervención multimodal

Im: intramuscular

IB: índice de Barthel

IgG: inmunoglobulina G

IgM: inmunoglobulina M

LCR: líquido cefalorraquídeo.

MSQOL-54: del inglés Multiple Sclerosis Quality of Life 54

MFIS: Escala de Impacto Diario de la Fatiga

NEDA: del inglés no evidence of disease activity

OR: del inglés odds ratio

PASAT: del inglés Paced Auditory Serial Addition Test.

PE: potenciales evocados.

RMN: resonancia magnética nuclear.

RS: Rio Score.

Sc: subcutáneo.

SDMT: del inglés Symbol Digit Modalities Test.

SB: sustancia blanca.

SG: sustancia gris.

SNC: sistema nervioso central.

SCA: síndrome clínico aislado.

STIR: del inglés short-TI inversión recovery.

TAB: tasa anualizada de brotes.

VPI: velocidad del procesamiento de la información.

# **INTRODUCCIÓN**

## INTRODUCCIÓN

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria y desmielinizante del sistema nervioso central (SNC), que después de presentar brotes se transforma en crónica, progresiva y neurodegenerativa.<sup>1</sup> Se caracteriza por la presencia de desmielinización del SNC debido a una respuesta inmune atípica equivocada dentro del organismo. Lo más característico en la enfermedad es el trastorno neurológico que afecta únicamente al SNC.<sup>2</sup>

La epidemiología de la EM cambia rápidamente en muchas partes del mundo.<sup>3, 4</sup> Su distribución geográfica se consideraba más frecuente en varias regiones de Europa y Estados Unidos, pero actualmente se extiende a otras latitudes del orbe y se convierte en un problema global.<sup>5</sup> Según la Federación Internacional de EM, actualmente existen 2,8 millones de personas afectadas, es decir, 1 de cada 3000 personas en el mundo vive con EM. En 2013 se estimó una cifra de 2,3 millones de pacientes, con un aumento de medio millón hasta 2020. Estas cifras implican que cada 5 minutos es diagnosticado un nuevo caso con EM en alguna parte del planeta.<sup>6</sup>

Mientras que en Europa la cifra se encuentra en torno a 700.000 casos,<sup>7</sup> en Latinoamérica se describe un gradiente latitudinal con preponderancia de la enfermedad en el norte de México y en los países del Cono Sur, con un descenso marcado de la incidencia en las poblaciones cercanas al Ecuador.<sup>8, 9</sup> En América Central la prevalencia estimada es de 10,1 casos por 100.000 habitantes; con un rango desde 0,9 en Nicaragua, hasta 77,7 en Puerto Rico. Panamá y Costa Rica reportan una prevalencia similar de 8,9 casos por 100.000 habitantes. En todos los países, la relación de la enfermedad mujer a varón fue, aproximadamente, de 3 a 1.<sup>10</sup>

En Cuba, el primer caso publicado de EM lo notificó Estrada en 1965<sup>11</sup> y la primera serie de casos la describieron Cabrera y Manero 10 años después en 1975.<sup>12</sup> Actualmente, no se dispone de información epidemiológica con representatividad nacional. Un estudio de captura y recaptura realizado en la provincia de Cienfuegos, estima una prevalencia de 10 y 25,5 casos por cada 100.000 habitantes.<sup>13, 14</sup> En el

caso de Villa Clara, en el año 2017, se realizó una estrategia de seguimiento multidisciplinario con 86 pacientes con esa condición.<sup>15, 16</sup>

En general, se identifica que la prevalencia de la enfermedad es más alta en mujeres que en hombres y la mayoría de los casos se diagnostican en el rango de edad de 20 a 40 años;<sup>17</sup> ocupa la posición principal de discapacidad entre los adultos jóvenes.<sup>18</sup> La EM cursa por diferentes formas clínicas de evolución, la esclerosis múltiple remitente-recurrente (EMRR) es la forma más frecuente, dado que presenta una tasa de prevalencia de 85 %.<sup>19</sup> Esta forma clínica es la que más prevalece en Cuba: se presenta entre el 59 % y 74 % de los casos;<sup>20</sup> y en Villa Clara también representa el 70 %.<sup>21</sup>

La EM es una enfermedad incurable y de curso progresivo, pero existen alternativas de tratamiento para su atención, las cuales pueden clasificarse en cuatro grandes grupos: I) fármacos modificadores de la enfermedad, II) tratamiento de las recaídas o brotes, III) tratamientos sintomáticos y IV) tratamientos rehabilitadores.<sup>22</sup>

Los fármacos modificadores de la enfermedad (FME) tienen la finalidad de reducir la frecuencia de brotes, retardar la progresión de la discapacidad, así como la aparición de nuevas lesiones en el SNC.<sup>23, 24</sup> El tratamiento del brote reduce el tiempo de evolución de los síntomas, el tratamiento sintomático corrige los síntomas asociados con la enfermedad y los tratamientos rehabilitadores se centran en la atención de las disfunciones parciales o permanentes relacionadas con la enfermedad.<sup>25, 26</sup>

Existen evidencias sobre la efectividad de cada uno de estos tratamientos de forma aislada, en la actualidad se reconoce que los mejores resultados se obtienen cuando los tratamientos integran, de forma sinérgica, varias acciones terapéuticas.<sup>27, 28</sup> El tratamiento tiene como meta el control y la disminución de la actividad inflamatoria para evitar así la aparición de recaídas y la discapacidad asociada a la enfermedad; así como la calidad de vida autopercibida.<sup>24, 29</sup>

Los FME, como el Interferón  $\beta$ -1a (IFN  $\beta$ -1a) son el tratamiento estándar de primera línea para los pacientes con EMRR, puesto que demuestra su capacidad para reducir la frecuencia de los brotes y enlentecer el progreso de la enfermedad.<sup>30</sup> Los interferones requieren la administración continua durante 6 meses para ser

efectivos,<sup>31</sup> sin embargo, la respuesta a IFN  $\beta$ -1a en pacientes con EMRR es muy heterogénea y una proporción significativa de ellos presenta una respuesta insuficiente. En los últimos años aparecen diferentes sistemas de puntuación para identificar, de la forma más precisa posible, los pacientes no respondedores. Uno de los criterios más difundidos es el denominado Rio Score (RS).<sup>32</sup>

La EM afecta el funcionamiento social cotidiano del paciente e impacta sustancialmente su calidad de vida.<sup>33</sup> Dentro de la asistencia integral de las personas con EM se incluye la realización de una valoración de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), la cual brinda información sobre las necesidades del paciente o complicaciones no detectadas muchas veces por el equipo de salud, elemento clave para evaluar el tratamiento y la necesidad de intervenciones adicionales.<sup>34</sup>

En general, los aquejados con EM muestran una notable reducción de la CVRS.<sup>35</sup> La presencia de una alta discapacidad física, los niveles de fatiga y depresión, la ansiedad y las características de la personalidad, muestran ser predictores de la CVRS. Diversas investigaciones lo asocian también al rendimiento cognitivo.<sup>36-40</sup>

Los pacientes con EM necesitan una intervención multimodal (IM), sin embargo existen pocos estudios en los que se valora el beneficio potencial de este tipo de integración; se desconoce si este enfoque es más beneficioso para el paciente que el tratamiento farmacológico aislado, donde las intervenciones no están integradas sino que se proponen a través de intervenciones específicas<sup>41</sup> y no se evalúa cómo brindar esta atención.<sup>42, 43</sup>

Dado que la EM provoca una alteración multidimensional, el apoyo que requieren los pacientes es interdisciplinar para contribuir a la mejora continua de su bienestar.<sup>44</sup> Un estudio prospectivo y aleatorizado en 2015 intentó evaluar la efectividad de un enfoque de tratamiento multimodal en estos pacientes. Los resultados mostraron que, contrariamente a sus expectativas, un enfoque integrado no resultaba más beneficioso en comparación con el tratamiento farmacológico en la CVRS.<sup>41</sup> En esta investigación el tratamiento multimodal solo incluía tratamiento no farmacológico, es decir, intervención de rehabilitación física, apoyo psicológico y

terapia ocupacional pero no evaluaba la eficacia de los tratamientos farmacológicos como los FME.

Una IM que evaluó la adopción y el cumplimiento de comportamientos de estilo de vida saludables en pacientes con EM, obtuvo como resultado que las modificaciones de los factores de riesgo del estilo de vida son factibles y sostenibles en el tiempo. En ella se realizaron actividades de ejercicios aeróbicos durante 45 minutos cinco veces a la semana, educación sobre hábitos dietéticos y meditación; pero no incluía otras esferas terapéuticas como los FME u otros tipos de tratamientos no farmacológicos.<sup>45</sup> Por otra parte, el entrenamiento multimodal fue eficaz para aumentar la resistencia a la marcha y la movilidad en personas con EM moderada a gravemente afectadas, en una intervención a través de la rehabilitación física, actividades cognitivas, durante cuatro semanas una vez al año, pero no medía la eficacia de los FME u otras intervenciones no farmacológicas como el trabajo social o la psicoterapia de apoyo.<sup>46</sup>

Otra intervención que incluía dieta paleolítica modificada, programa de ejercicios, estimulación eléctrica neuromuscular y atención del estrés pudo mejorar el estado de ánimo y los síntomas cognitivos para recuperar potencialmente la calidad de vida.<sup>47</sup> Esta IM que se menciona no propone un actuar farmacológico con el no farmacológico para el procedimiento terapéutico de esta entidad. Y las mencionadas de forma previa difieren entre sí en base a las esferas terapéuticas en las cuales intervienen.

Otra investigación demostró que el entrenamiento físico multimodal puede elevar el rendimiento de la marcha de resistencia y la velocidad de procesamiento cognitivo.<sup>48</sup> Un estudio proporcionó evidencia de los efectos de la IM sobre la fatiga, la calidad de vida y la forma de andar.<sup>49</sup> En Cuba existen pocos artículos publicados al respecto: una investigación realizada en Sancti Spíritus demostró la eficacia de un programa de rehabilitación para favorecer las funciones cognitivas y emocionales de los pacientes con EM y aumentar el índice de reserva cognitiva.<sup>50</sup> En Villa Clara, en el año 2017, el autor diseñó e implementó una estrategia de seguimiento a los pacientes con EM que posibilitó una mayor CVRS y se determinó su efectividad por

el logro de modificaciones satisfactorias en la puntuación relacionada con los componentes de la escala de CVRS.<sup>15, 16</sup>

La evaluación de calidad de vida es un fenómeno de suma importancia en el momento de afrontar la IM, ya sea porque favorece la adherencia al tratamiento del paciente, su persistencia en él, y porque es un área que refleja de manera tangible la eficacia de todo el proceso de atención integral.<sup>51</sup> Existen pocas publicaciones en el país, respecto al diseño e implementación de IM para favorecer la calidad de vida en pacientes con EM, como una alternativa innovadora que proporcione recursos para los especialistas en los centros de salud.<sup>52</sup>

La intervención actual de la EM no se concibe sin el tratamiento por un equipo interdisciplinario.<sup>53</sup> Un estudio sobre la eficacia de una propuesta de esta naturaleza analizó la utilidad de un programa que abordaba, desde una perspectiva integral, la atención al dolor como síntoma independiente que resultó eficaz.<sup>54</sup> En otra investigación se administró un programa de rehabilitación cognitiva a un grupo de pacientes con diagnóstico de EM.<sup>55</sup>

El estudio de la CVRS en la EM permite valorar el efecto del tratamiento y el impacto global de la enfermedad en los pacientes.<sup>56</sup> Estudios internacionales evalúan el efecto del INF  $\beta$ -1a en la CVRS de los pacientes con EM. En ellos observaron que varias dimensiones de la CVRS mejoraron<sup>57</sup> al igual que la rehabilitación integral, y con el objetivo de mejorar la calidad de vida disminuyeron las limitaciones en las actividades diarias.<sup>53</sup> Una revisión sistemática analizó 15 estudios que compararon los efectos de la rehabilitación cognitiva, donde concluyeron que existe evidencia de su efectividad en la memoria y en la calidad de vida.<sup>58</sup>

Estas intervenciones, al limitarse a la rehabilitación no farmacológica o intervenciones farmacológicas, no toman en cuenta otros factores clínicos, terapéuticos, psicológicos, sociales, socioculturales o la integración de todos ellos que pudieran conspirar contra la CVRS, y muchos no satisfacen las necesidades de los pacientes. La ciencia se enfrenta al desafío de promover una nueva mirada a las IM en la EM que integre varias formas de tratamiento farmacológico y no farmacológico a partir de experiencias y evidencias de intervenciones en estas y

otras poblaciones clínicas. Resultados de investigaciones en otras patologías sugieren que el enfoque integral y el tratamiento multimodal son fundamentales en enfermedades neurológicas debido a la diversidad de síntomas, además se proporciona el mejoramiento de la calidad de vida en pacientes con enfermedad de Parkinson y enfermedad cerebrovascular.<sup>59</sup>

En Cuba existen pocos estudios en la actualidad que describen la prevalencia y la evolución de la enfermedad, los resultados de estos pueden aportar un mejor entendimiento de su evolución respecto al deterioro funcional del paciente. A la vez no se dispone de marcadores clínicos y de neuroimágenes que permitan determinar la respuesta al tratamiento con INF  $\beta$ -1a. Existe poca evidencia de la demostración de la influencia de la IM en EM, ya que la mayoría de los estudios se focalizan en la fisioterapia o rehabilitación cognitiva sin lograr una integración de ellos o incluir otras alternativas de tratamientos como los FME.

Considerar el papel de una IM en la respuesta al tratamiento con INF  $\beta$ -1a, en la función neuropsicológica, emocional y CVRS, desde un enfoque integral, puede abrir las puertas a nuevos modelos teóricos y metodológicos centrados en el paciente y en el perfeccionamiento de los modelos de atención que permitan elevar su calidad de vida.

Desde la fundación de la Sociedad Cubana para el Tratamiento y la Rehabilitación de la Esclerosis Múltiple en el 2003, se diseñan las guías de práctica clínica cubanas en EM del 2009,<sup>14</sup> y comienzan a desarrollarse nuevos estudios y proyectos relacionados con la biotecnología y la neurorrehabilitación, organizados por varias filiales que están representadas por comités científicos y miembros de dicha asociación, distribuidas por todas las provincias del país.

El Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro, de Villa Clara, Cuba, cuenta con una consulta multidisciplinaria que desde 2013 desarrolla el programa nacional dirigido a pacientes con EM. Un estudio realizado por investigadores del centro diseñó y aplicó una estrategia de seguimiento multidisciplinario allí,<sup>15, 16</sup> la cual demostró su efectividad para mejorar la calidad de vida en adultos con EM, además, recomendó perfeccionar los contenidos integrados a los componentes del

programa de seguimiento, así como de las herramientas para la medición de su efectividad e influencia.

A partir de estos resultados, en el año 2014, comenzó a consolidarse en el centro un nuevo proyecto dirigido a determinar la influencia de una IM dirigida a elevar la CVRS en un grupo de pacientes con EMRR. Esta incluye un conjunto de modalidades de intervención farmacológica y no farmacológica para mejorar la calidad de vida de los pacientes.

La CVRS de los pacientes con EM se debe valorar desde un enfoque multidimensional e integral ya que afecta todas las esferas de la vida de la persona. Si se tiene en cuenta que la definición de salud cambia de un modelo centrado en la enfermedad a un modelo biopsicosocial, surge la necesidad práctica de realizar, por primera vez en Cuba, una IM que tenga en cuenta un tratamiento integral a pacientes con EM y por el valor científico-metodológico de los postulados anteriormente expuestos, surge el interés de abordar el siguiente problema científico:

- ¿Cómo potenciar la calidad de vida relacionada con la salud en los pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente mediante una intervención multimodal?

### **Objetivo general**

Desarrollar una intervención multimodal que potencie la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente.

### **Objetivos específicos**

- 1- Caracterizar sociodemográfica, clínica y por neuroimagen a los pacientes con diagnóstico de esclerosis múltiple remitente-recurrente.
- 2- Diseñar una intervención multimodal que potencie la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente.
- 3- Determinar la influencia de la intervención multimodal en la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente.

**Se formula la hipótesis siguiente:**

La intervención multimodal contribuye a potenciar la calidad de vida relacionada con la salud en un grupo de pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente si:

- La integración de la información clínica (nivel de discapacidad y brotes) con la obtenida por neuroimagen (lesiones que captan gadolinio –Gd- y lesiones nuevas) permite identificar la respuesta al tratamiento en los pacientes con INF  $\beta$ -1a.
- Favorece el incremento del grado de independencia en cuanto a las actividades de la vida diaria.
- Favorece la mejora del funcionamiento neuropsicológico y emocional.
- Favorece el incremento de la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes.

Dentro de las tareas concebidas para responder a los objetivos planteados se encuentran:

1. Tareas centradas en los supuestos teóricos:

- Sistematización de la evidencia existente sobre el tratamiento con INF  $\beta$ -1a y la influencia de una IM en pacientes con EM.
- Resumen de las principales hipótesis etiológicas, así como de la relación entre calidad de vida global y EM.

2. Tareas centradas en los aspectos metodológicos y de análisis de la información:

- Descripción de las herramientas empleadas para la evaluación clínica, neuropsicológica y CVRS, así como justificar su elección para su empleo en el presente estudio.
- Diseño y validación por criterio de especialistas de la propuesta de una IM en pacientes con EMRR.
- Exploración de las variables clínicas, sociodemográficas, de laboratorio y de neuroimagen que caracterizan la muestra, así como la descripción de los resultados alcanzados luego de la determinación de la influencia de la IM en la CVRS en pacientes con EMRR.

La **novedad científica** de la investigación radica en que se propone una IM en pacientes con EMRR que potencie su CVRS. La investigación adquiere novedad a partir de que el tratamiento de la EM en la actualidad se realiza a partir de intervenciones aisladas en cada una de las esferas del estado de salud que se ven afectadas en el paciente y la presente investigación propone una IM de la que se recogen escasos antecedentes en el estado del arte y resulta la primera de su tipo presentada, diseñada y evaluada en Cuba.

Se ofrecen datos novedosos al describir la prevalencia y evolución de la enfermedad, a la par aporta una IM que determina los marcadores clínicos y de neuroimágenes a la respuesta al tratamiento con INF  $\beta$ -1a. La investigación propone una intervención para el tratamiento de la EMRR con evidencias en cuanto al mejoramiento del funcionamiento neuropsicológico, emocional y la CVRS que combina un actuar farmacológico con el no farmacológico y aporta un enfoque novedoso en la atención terapéutica de esta entidad.

Desde el punto de vista **práctico-asistencial** el aporte de la intervención multimodal queda en evidencia por la pertinencia y suficiencia validadas en el propio contexto investigativo, dota a la asistencia y a los pacientes de una metodología de trabajo para su atención al paciente con EMRR, que permiten al individuo redimensionarse como una persona activa en el cuidado de su salud y reinsertarse en la sociedad, en función de potenciar su CVRS. Así se posicionan los resultados no solo como novedosos en el entorno nacional, sino también internacional. Considérese que la intervención terapéutica a la EM se reconoce como prioritaria en naciones con un alto grado de desarrollo por lo que el presente estudio evidencia los avances de la nación cubana en materia de asistencia médica.

En la actualidad no se dispone de biomarcadores que puedan predecir qué pacientes presentan una buena respuesta al tratamiento con FME. La detección precoz del fracaso terapéutico es fundamental para seleccionar los candidatos a recibir un tratamiento alternativo, dada la parcial eficacia del tratamiento con INF  $\beta$ -1a y la no disponibilidad de recursos más efectivos para identificar precozmente los pacientes que no responden adecuadamente a ellos. Con esta IM, por primera vez se determinan en Villa Clara los marcadores clínicos y de neuroimagen asociados al

tratamiento con INF  $\beta$ -1a, que permiten estimar el riesgo de actividad de la enfermedad.

Por otra parte, el estudio de la influencia de una IM en la función neuropsicológica, emocional y la CVRS que se presenta como parte de los resultados en esta investigación por primera vez en Cuba, explora la relación entre variables neuropsicológicas y clínicas. Entre sus objetivos terapéuticos más importantes está mejorar la plenitud de la vida dentro de los límites impuestos por la enfermedad; resulta necesario determinar las percepciones del paciente sobre la forma en que esta dolencia y su tratamiento afectarán diversos aspectos de su existencia, especialmente su bienestar biopsicosocial.

La **relevancia teórica** está en el valor de la sistematización de la influencia de las intervenciones farmacológica y no farmacológica disponibles para la atención de los pacientes con EM, lo que permite alcanzar un mayor grado de especificidad diagnóstica, efectividad terapéutica y CVRS de estos pacientes. Los resultados derivados podrían tener grandes implicaciones para el diagnóstico, tratamiento, seguimiento multidisciplinario, calidad de vida global y de asistencia médica a los pacientes con EM.

Desde un punto de vista formal, el informe de la investigación se estructura de acuerdo a los requerimientos habituales para estos fines. La fundamentación teórica comprende la sistematización de un grupo de categorías indispensables para la comprensión del objeto de estudio sobre el que se indaga. En el capítulo dedicado a la metodología se presenta la lógica considerada para lograr el acercamiento científico al objeto de estudio. El análisis de resultados se reserva para la exposición lógica de la información obtenida. En este caso se decidió organizarlo en correspondencia a las tres etapas realizadas.

En el informe se presentan las conclusiones y recomendaciones de la investigación. Los aspectos a recomendar se basaron en sus principales limitaciones y las áreas que no han sido suficientemente abordadas. Cierra el informe la relación de referencias bibliográficas organizadas de acuerdo con su aparición en el texto. Finalmente aparecen los anexos, apartados indispensables para la comprensión de aspectos contenidos en la tesis.

# **CAPÍTULO 1: FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA**

## CAPÍTULO 1. FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA

### 1.1 Características sociodemográficas, clínicas y de neuroimagen en la esclerosis múltiple

La EM es una enfermedad autoinmune crónica caracterizada por inflamación y desmielinización del SNC en la que ocurre el desarrollo de diversos grados de daño axonal y neuronal.<sup>60</sup> Es una enfermedad que provoca brotes de discapacidad en cualquier sistema funcional (visual, motor, sensitivo, de coordinación, lenguaje, control de esfínteres, entre otros). Se considera que tiene un origen multifactorial con pilares genéticos y ambientales. Es la enfermedad no traumática más incapacitante de la población adulta joven en el mundo.<sup>33, 61</sup>

No se conoce su etiología, pero se evidencia que existe una interacción importante entre los factores genéticos y ambientales, que al estar presentes en el individuo inducen la aparición de linfocitos autorreactivos y a una respuesta cruzada contra el sistema nervioso.<sup>62</sup> Se propone que estos tienen una amplia relación con la aparición y curso de la enfermedad ya que se cree que estimulan el infiltrado de células inmunes que alteran la mielina, y con ello favorecen el proceso inflamatorio, la gliosis y el declive neuronal.<sup>63</sup>

En los últimos años se percibe un aumento de la incidencia a nivel global. Algunas de las explicaciones de este fenómeno son: mezclas demográficas en los países a partir de migraciones múltiples, más personal de salud que conocen la enfermedad y que cuentan con las herramientas para su reconocimiento, así como la homogeneización internacional de los criterios para el diagnóstico.<sup>7, 64</sup> En general, se identifica que la prevalencia de la enfermedad es más alta en mujeres que en hombres y en la mayoría de los casos se diagnostica en el rango de edad de 20 a 40 años.<sup>17, 18</sup>

Como en otras enfermedades de etiología autoinmune, la EM afecta más frecuentemente a mujeres que a hombres, en una proporción de 2:1, y en algunas poblaciones como la canadiense, japonesa, finlandesa, e iraní han llegado a alcanzar una relación de 3:1 en las últimas décadas.<sup>65</sup> La prevalencia e incidencia de la EM varían ampliamente entre diferentes países y diversas áreas geográficas.

En Europa, América del Norte, Canadá y Australia se realizan muchos estudios epidemiológicos que determinan un aumento en la prevalencia de la enfermedad en esas regiones. En los Estados Unidos, se piensa que es de aproximadamente 100/100 000. Según los estudios de EM de América, Europa, Asia, África, Australia y Nueva Zelanda, la incidencia media estimada a nivel mundial fue de 5,2 por 100 000 persona-años, la prevalencia media estimada fue de 112 por 100 000 persona-años y el período promedio de enfermedad fue de 20,2 años.<sup>66</sup>

El curso de la enfermedad y la sintomatología son heterogéneos; por esta razón se reconocen varios subtipos o formas clínicas de acuerdo con los patrones generales en los que se da la aparición de los signos y síntomas.<sup>67</sup> La primera manifestación clínica es conocida como brote y se representa como la aparición de síntomas y signos de disfunción neurológica central de más de 24 horas de duración atribuibles a EM en ausencia de fiebre.<sup>68</sup> El brote puede quedar como un síndrome clínico aislado (SCA) o pasar a una forma de EMRR, subtipo más común que afecta a aproximadamente el 85 % de los pacientes caracterizados por un brote, seguido de un período de remisión o recuperación clínica.<sup>69</sup> Las recaídas coinciden con la inflamación focal del SNC y la pérdida de la mielina, las cuales se pueden determinar al utilizar imágenes de resonancia magnética nuclear (RMN).<sup>70</sup> Independientemente del tipo de presentación, la mayoría de los pacientes terminarán con algún grado de discapacidad.<sup>68, 70</sup>

La EM tiene un origen multifactorial y ante una predisposición genética y ciertos factores ambientales se podría propiciar el desarrollo de la enfermedad. Entre el 60 % y 70 % del riesgo total podría deberse a factores genéticos a los que se sumarían factores ambientales, aún no bien identificados entre los que se proponen el déficit de vitamina D, el tabaquismo, infecciones previas, entre ellas, la más estudiada es la del virus Epstein Barr, dietas ricas en sal y azúcar posiblemente por modificaciones epigenéticas como la metilación.<sup>71</sup>

El signo distintivo de diagnóstico de la EM es la presencia de grandes lesiones desmielinizadas confluentes en las sustancias blanca y gris del SNC, la característica más importante es la naturaleza selectiva y primaria de la desmielinización con la destrucción y pérdida de oligodendrocitos. Aunque la mielina se pierde por completo, los axones se conservan en gran medida y la cantidad de destrucción axonal es variable entre diferentes pacientes e incluso entre lesiones en el mismo paciente.<sup>72</sup> Se caracteriza por un estadio inicial inflamatorio y por desencadenar mecanismos inmunológicos primarios y secundarios que provocan lesiones reversibles o irreversibles de la mielina y de los axones del SNC. A medida que el proceso inflamatorio cede paulatinamente, se manifiestan secuelas degenerativas (atrofias) en diversas partes del SNC. Este último estado es el que produce la incapacidad permanente de los enfermos. El paciente, después de un brote, puede regresar a su estado natural en diversas etapas, puede provocar solamente cambios en la mielina o evolucionar rápidamente hacia el estado de atrofia del encéfalo y de la médula espinal.<sup>72, 73</sup>

Es necesario para la patogenia de la EM la presencia de linfocitos T pertenecientes a una población sin una adecuada regularización inmunológica que les permita reaccionar a autoantígenos, es decir, que sean autorreactivos. Para que los linfocitos T autorreactivos puedan acceder al SNC requieren la expresión de integrinas, las cuales les permiten unirse a moléculas de adhesión en la superficie endotelial, para luego degradar la matriz extracelular, el colágeno y la fibronectina con ayuda de enzimas llamadas metaloproteasas, las mismas que realizarán la proteólisis de los componentes de la mielina.<sup>74</sup>

### **1.1.1 Formas clínicas en esclerosis múltiple**

Con el fin de estandarizar la terminología en 1996 se realizó una encuesta internacional a diferentes expertos en EM y se llegó a un consenso según los resultados para definir los cursos clínicos más comunes de esta enfermedad. Así, la EM se clasificó en cuatro fenotipos clínicos distintos: EMRR, Esclerosis Múltiple Progresiva Secundaria (EMPS), Esclerosis Múltiple Progresiva Primaria (EMPP) y Esclerosis Múltiple Progresiva Recurrente (EMPR).<sup>75</sup>

Se estudian varios aspectos de la enfermedad y se nota que la clasificación tradicional no describe completamente su curso clínico, por esto, en 2013 se propusieron nuevas descripciones más específicas que se añaden a los fenotipos clínicos tradicionales y que agregan información acerca del estado de la EM. Se incluyen en la nueva categorización descripciones que otorgan información adicional acerca de la actividad de la enfermedad (basada en la evaluación clínica y series de imágenes) y la progresión de la discapacidad.<sup>63, 69, 76</sup> De este modo se citan los siguientes fenotipos en esta clasificación:

- EMRR: curso de la enfermedad que intercala periodos de exacerbación de déficit neurológico o brotes con periodos de recuperación total o con secuelas.
- EM progresiva: se definen así las formas de la EM en las que se da un acúmulo de la discapacidad. Dentro de esta definición se hace una división en EMPP si el acúmulo de discapacidad se presenta desde el inicio, y EMSP cuando la fase de acúmulo de discapacidad ha ido precedida de un curso remitente de la enfermedad.

A estos fenotipos globales hay que añadirles modificadores del curso evolutivo de la enfermedad como son la actividad y la progresión. La actividad de la enfermedad puede definirse de forma clínica o radiológica. La actividad clínica hace referencia a la presencia de episodios agudos o subagudos de disfunción neurológica, nueva o con incremento de la previa, seguidas de recuperación total o parcial, en ausencia de fiebre o infección. La actividad radiológica se define como aparición de lesiones que captan Gd+ o de nuevas lesiones (o aumento claro del tamaño de las lesiones preexistentes). Esta medida de la actividad de la enfermedad ha de hacerse en referencia a un periodo determinado de tiempo. La inclusión de la actividad como modificador de los fenotipos principales hace que en esta última revisión se elimine el fenotipo de EMPR ya que podría clasificarse como una EMPP con actividad. En el caso de las formas remitentes-recurrentes de la enfermedad, se utiliza el término “empeoramiento de la discapacidad” para referirse a un aumento en la disfunción neurológica o discapacidad.<sup>69, 76</sup> Esta nueva definición de 2013 sirve para ilustrar de forma más precisa el curso de la enfermedad en el paciente: clasificación utilizada en esta investigación.

La expresión clínica generalmente se manifiesta en forma de fenómenos agudos denominados brotes, o en forma clínica degenerativa lenta. El primero corresponde a la forma más frecuente llamada EMRR, supone entre el 85 % y el 90 % de formas de inicio y se caracteriza por iniciar la enfermedad en forma de brotes debida a una inflamación y desmielinización de forma aguda, potencialmente recuperable total o parcialmente (más rápida con el uso de corticoides). En dependencia de dónde se sitúe la inflamación, aparecerán unos síntomas u otros; cuando el daño axonal aparece por pérdida mantenida de la mielina se desarrollan los síntomas progresivos debido a una degeneración axonal y del soma neuronal; esta degeneración una vez desarrollada, es definitiva, no recuperable. De esta manera, una forma EMRR puede evolucionar a una forma EMSP. Entre el 10 % y el 15 % restante de los pacientes debuta con un fenotipo progresivo desde el inicio, sin brotes, sería la forma EMPP.<sup>77, 78</sup>

### **1.1.2 Manifestaciones clínicas en la esclerosis múltiple**

La sintomatología más visible de la EM es la que conduce a una discapacidad física o sensorial tal como el déficit motor o sensitivo, la incoordinación, las alteraciones esfinterianas o los trastornos visuales, pero la EM abarca un cúmulo de síntomas menos evidentes e igualmente limitantes: alteraciones cognitivas, fatiga y síntomas neuropsiquiátricos los cuales pueden desarrollarse de manera independiente a la discapacidad física.<sup>79</sup>

El deterioro cognitivo (DC) está presente entre el 40 % al 60 % del conjunto de pacientes con EM<sup>80</sup> desde etapas precoces de la enfermedad y se agravan con el transcurso del tiempo.<sup>81</sup> Su prevalencia es significativamente mayor en las formas progresivas que llega a afectar a más del 80 % de ellos.<sup>82</sup> La fatiga, concebida como la falta subjetiva y reversible de energía física y/o mental, es una de las quejas más habituales de las personas con EM. Afecta entre el 75 % y el 90 % de los pacientes en algún momento de la enfermedad, y más de la mitad la perciben como uno de sus peores síntomas.<sup>83</sup> Como consecuencia, la fatiga impacta directamente y negativamente a nivel personal, laboral y social, y merma de forma significativa la calidad de vida de los pacientes con EM.<sup>84</sup>

Las manifestaciones clínicas en pacientes con EMRR se clasifican según estén presentes en la fase inicial o establecida de la enfermedad. Un ejemplo de una manifestación inicial es la neuritis óptica la cual está presente en el 20 % de los casos. Entre las manifestaciones en fase establecida están los signos y/o síntomas motores presentados en un 89 %.<sup>85</sup> La característica clínica que mejor la define es la variabilidad. Así, es frecuente la aparición de parestesias, debilidad, diplopía, alteraciones de la visión, nistagmos, disartria, ataxia, alteraciones de la sensibilidad profunda, disfunción vesical, alteraciones emocionales y DC. El síntoma de comienzo más frecuente es la alteración de la sensibilidad. En la exploración existen diversas combinaciones, como la hipoestesia táctil, térmica o dolorosa.<sup>86, 87</sup>

Las alteraciones motoras, seguidas de las alteraciones sensitivas y de las cerebelosas son las más frecuentes una vez establecida la enfermedad. Se siguen de alteraciones en el tronco cerebral, del control de esfínteres, mentales y visuales. Existen diversas alteraciones clínicas que se presentan en la EM: la fatiga exacerbada por el aumento de temperatura, la atrofia muscular como manifestación secundaria a la afectación de motoneuronas en la EM; el dolor que se solapa de diversas maneras como una neuralgia del trigémino, convulsiones; disestesias que pueden remedar sensaciones "eléctricas", como el signo de L'hermitte, que los pacientes describen como una sensación de calambre eléctrico que desciende por la espalda a los miembros inferiores al flexionar el cuello, y que es bastante característico de la enfermedad.<sup>86-88</sup>

El establecimiento de un diagnóstico para la EM siempre supone un reto debido a la heterogeneidad de la presentación ya que no existe un único marcador o prueba que pueda determinar que un paciente sufre esta enfermedad. Los criterios diagnósticos de la EM evolucionan con el tiempo,<sup>89,90</sup> los últimos fueron publicados en el año 2017. El diagnóstico de la EM se basa en la demostración de la diseminación espacial y temporal de la enfermedad y debe hacerse sobre la base a criterios clínicos y radiológicos, y siempre tienen en cuenta que los criterios diagnósticos de la enfermedad no son útiles para distinguirla de otras posibles causas de déficit neurológico, sino para identificar la EM en pacientes que hayan

tenido una presentación típica de SCA cuando se han excluido otras posibles causas.<sup>91</sup>

### **1.1.3 La resonancia magnética nuclear como biomarcador en esclerosis múltiple**

Desde el punto de vista patológico, la EM se caracteriza por la formación de placas desmielinizantes<sup>92</sup> en el SNC, incluye el encéfalo, la médula espinal y el nervio óptico,<sup>93</sup> y el desarrollo de atrofia cerebral y espinal.<sup>94</sup> Esto es corroborado por la RMN, como biomarcador en la EM para el diagnóstico y pronóstico, particularmente al principio del curso de la enfermedad. La RMN se convierte en un marcador sustituto de la respuesta a la terapia y la actividad de la enfermedad en la práctica clínica. Son necesarias varias secuencias para evaluar las características de la lesión que pueden ayudar al diagnóstico o a la determinación de la progresión de la enfermedad.<sup>95-98</sup>

Las secuencias T1 son muy útiles antes y después del contraste para distinguir las lesiones nuevas o activas (hipercaptantes) de las antiguas. Las lesiones hipointensas T1 sin contraste demuestran áreas de daño nervioso permanente. Las secuencias T2 resaltan las lesiones de EM como focos de señal alta (hiperintensa). Las lesiones hiperintensas que encuentra esta secuencia tendrán una alta correlación con la actividad de la enfermedad y son extremadamente útiles al evaluar la respuesta al tratamiento.<sup>95, 99</sup>

Las lesiones activas son las lesiones que realzan con Gd, más las lesiones hiperintensas T2 nuevas y sustancialmente agrandadas en imágenes secuenciales, estas miden actividad de la enfermedad y se correlacionan con las tasas de recaída clínica; en consecuencia, los efectos de los FME sobre la actividad de la lesión, se correlacionan con sus efectos sobre las recaídas clínicas y la discapacidad acumulada; otras medidas son la estimación de la atrofia cerebral.<sup>95, 100, 101</sup>

Las lesiones hipercaptantes o activas son sitios de inflamación que generalmente duran de 2 a 6 semanas.<sup>94</sup> El contraste con Gd muestra sitios de ruptura o fuga de la barrera hematoencefálica (BHE) en la resonancia magnética;<sup>95, 97, 102</sup> visibles como hiperintensidades en T1 poscontraste. Las lesiones pueden ser nodulares,

puntiformes o en forma de anillo. El número de las lesiones observadas en T2 y el número de lesiones con realce de Gd predicen la progresión de la discapacidad.<sup>102</sup>

Las lesiones activas son indicadores aceptados de empeoramiento de la enfermedad y constituyen uno de los parámetros para determinar la presencia o ausencia de actividad de la enfermedad (NEDA, por sus siglas en inglés, No Evidence of Disease Activity)<sup>103</sup> en pacientes tratados con FME. Las secuencias de RM más utilizadas en EM son las ponderadas en T2 y T2-secuencia de Inversion Recovery (FLAIR) para estudio cerebral y secuencias ponderadas en T2 y STIR (del inglés, Short-TI Inversión Recovery) para estudios medulares. En ocasiones, estas secuencias se complementan con secuencias ponderadas en T1 tras la administración de Gd.<sup>104</sup> La aceleración de la atrofia cerebral puede ser provocada por la EM y es un predictor de DC y discapacidad.<sup>105-107</sup>

Actualmente hay cuatro pautas para la obtención de imágenes de EM por RMN, emitidas por tres organizaciones: del Consorcio de Centros de Esclerosis Múltiple; del Consenso Europeo de Imagenología por Resonancia Magnética en EM, y de la Academia Europea de Neurología.<sup>44, 95, 99, 108, 109</sup>

En los criterios diagnósticos de la EM de McDonald 2017<sup>110</sup> se especifica que la RMN es una prueba de apoyo al diagnóstico capaz de complementar los hallazgos clínicos en la determinación de diseminación espacial (lesiones desmielinizantes situadas en al menos dos localizaciones anatómicas diferentes) y diseminación temporal (al menos dos lesiones desmielinizantes detectadas en momentos temporales diferentes) en pacientes que hayan presentado un único brote (SCA). El uso de la RMN facilita el diagnóstico temprano<sup>111</sup> y abre la posibilidad de iniciar el tratamiento en fases iniciales. Además, esta prueba tiene un gran valor en el pronóstico de la enfermedad, en el seguimiento de los pacientes y en la evaluación y predicción del efecto de los FME.<sup>112, 113</sup>

Estudios longitudinales ponen de manifiesto lesiones de nueva aparición con una frecuencia 5 a 10 veces superior que los episodios de recurrencias clínicas y condicionan un aumento progresivo del volumen lesional total, que oscila entre el 5 % y el 10 % en pacientes con formas recurrentes-remitentes de la enfermedad. En EM, las lesiones afectan preferencialmente regiones periventriculares y yuxtaventriculares, cuerpo calloso, unión yuxtacortical y regiones infratentoriales; en la fosa posterior las lesiones típicas se ubican en el tallo cerebral especialmente el puente, pedúnculos cerebelosos medios y sustancia blanca cerebelar.<sup>114, 115</sup>

#### **1.1.4 La utilidad del estudio del líquido cefalorraquídeo y los potenciales evocados en la esclerosis múltiple**

Las bandas oligoclonales (BOC) en el líquido cefalorraquídeo (LCR) o un índice de inmunoglobulina G (IgG) elevado aportan evidencia de producción intratecal de inmunoglobulinas, y las BOC son frecuentes en la EM, aunque pueden producirse en infecciones o en otros procesos inmunomediados; la prueba carece de especificidad para la EM y posee una sensibilidad entre el 85 % y el 90 % en pacientes con una EM clínicamente definida. Las BOC de inmunoglobulina M (IgM) se presentan aproximadamente en el 40 % de los pacientes con EM, y constituyen un marcador de pronóstico desfavorable en esta patología. Las BOC de IgM se describen asociadas con una conversión temprana a EM clínicamente definida y a corto plazo con una mayor discapacidad. En la EMRR, el índice de IgM correlacionaba con carga lesional en T1 y T2 y atrofia cerebral central, y en la forma EMSP, con carga lesional periventricular.<sup>116</sup>

Los potenciales evocados (PE) constituyen técnicas que miden las modificaciones de la actividad eléctrica cerebral inducidas por la aplicación de un estímulo sensorial, adquieren cada vez mayor importancia como método de diagnóstico clínico, ya que permiten obtener indicadores confiables del estado anatómico y funcional del sistema nervioso.<sup>117</sup> Son técnicas diagnósticas de apoyo para encontrar lesiones en las vías sensitivas, ayudan a detectar lesiones y a clasificarlas según las causas, son métodos de control evolutivo de procesos ya conocidos. En ocasiones revelan signos de progresión o mejoría de una

enfermedad que no dan síntomas o problemas claros al paciente. Estos PE han sido uno de los métodos paraclínicos más útiles en el diagnóstico de la EM, la forma de realizarlos depende de la vía sensorial que se quiere explorar, por lo que hay distintos tipos de ellos. En casi todos se colocarán unos electrodos de registro en el cuero cabelludo, estos pueden ser superficiales, pegados con una pasta conductora o agujas muy finas que se colocan bajo de la piel. En dependencia del tipo de potencial también se puede poner electrodos en otros puntos del cuerpo. Los PE pueden ser visuales, auditivos o somato-sensoriales, según el estímulo aplicado para obtenerlos.<sup>117</sup> Existen referencias en la literatura de estudios que correlacionan los resultados de los PE motores con los hallazgos de las RMN en otras patologías, en los que se encuentra una estrecha relación entre ambas técnicas.<sup>118</sup>

## **1.2 Intervención terapéutica de la esclerosis múltiple: alternativas farmacológicas y no farmacológicas**

### **1.2.1 Fármacos modificadores de la enfermedad en esclerosis múltiple remitente-recurrente**

Actualmente no existe ningún tratamiento que tenga efecto sobre las lesiones ya establecidas ni que frene completamente la evolución de la EM. Los objetivos del tratamiento son: disminuir la frecuencia y número de brotes, reducir el volumen lesional cerebral (número de lesiones y su volumen) y de esta manera retrasar la progresión de la enfermedad y disminuir la acumulación de discapacidad.<sup>23</sup> Por ello es importante iniciar el tratamiento antes de que aparezcan discapacidades irreversibles. Se divide el tratamiento en varias categorías: tratamientos de brotes, modificadores de la enfermedad, sintomático y rehabilitadores.<sup>119</sup> Los FME aprobados en la actualidad demuestran ser eficaces en las formas remitentes, solo uno de ellos, el ocrelizumab tiene aprobación para el tratamiento de la EMPP. Esto es lo que se conoce como NEDA. El tratamiento precoz con interferones y acetato de glatirámico prueba que retrasa la progresión a una EM clínicamente definida;<sup>120, 121</sup> por otra parte, el tratamiento con teriflunomida de manera temprana puede reducir el número de brotes y lesiones objetivadas por RMN.<sup>122</sup>

La definición de “fallo de tratamiento” es fundamental a la hora de decidir si se mantiene o cambia un medicamento cuando los efectos terapéuticos deseados no se alcanzan. Existen distintas escalas que ayudan a medir la respuesta a un FME instaurado, una de las más extendida es la de RS que correlaciona el riesgo de recaídas y de progresión de la discapacidad en pacientes tras 12 meses de tratamiento con Interferón  $\beta$ 1a con distintas variables como la presencia de brotes, la progresión de la discapacidad o la presencia de nuevas lesiones en pruebas de imagen. Estas variables parecen tener valor al identificar pacientes con enfermedad activa.<sup>123</sup>

Los interferones (IFN) son moléculas que se producen en el organismo de manera natural, y que poseen actividad inmunomoduladora.<sup>124</sup> Existen dos tipos: el IFN tipo 1 representado por el IFN alfa y el IFN beta; y el IFN tipo 2, representado por el IFN gamma. En el tratamiento de la EMRR se utilizan los IFN beta recombinantes INF  $\beta$ -1a e IFN beta-1b. Los efectos inmunológicos atribuidos a los IFN son variados:<sup>125</sup> inhiben la proliferación de los linfocitos T, además de que reducen la capacidad de migración de los linfocitos T a través de la BHE. Actualmente se dispone del IFN $\beta$ -1a subcutáneo (Sc) e intramuscular (Im), el IFN beta-1b Sc. En el año 2014 se autorizó la comercialización del IFN beta-1a pegilado Sc, con una eficacia similar a la del IFN  $\beta$ -1a Sc, pero este último permite espaciar las administraciones.<sup>126</sup>

Con respecto al perfil de seguridad, estas moléculas se consideran bastante seguras. Los efectos adversos (EA) más frecuentes recogidos en los distintos ensayos clínicos son: el síndrome pseudogripal, la alteración de las enzimas hepáticas y las reacciones en el lugar de inyección.<sup>127</sup> El inicio del tratamiento en la EM incluye los síndromes clínicos aislados con alto riesgo de conversión a EM,<sup>128</sup> y la EM con un nivel de discapacidad menor de 6,5. El objetivo terapéutico más ambicioso es conseguir la NEDA, lograda en el 12 % de los pacientes tratados con Interferón a los cinco años.<sup>129</sup>

Los estudios iniciales realizados con interferón mostraron que luego de 15 años de seguimiento, la presencia de al menos dos lesiones que realzan Gd durante los primeros dos años de tratamiento, son altamente predictivos de un peor curso de

la enfermedad.<sup>130, 131</sup> Por lo anterior se recomienda la pronta optimización del tratamiento, pues se traduce en una reducción de la discapacidad y el número de brotes, en especial dentro de los dos primeros años de enfermedad o cuando la discapacidad aún es baja.<sup>31, 132</sup>

Los FME en EM se agrupan en dos: terapias de primera línea o de moderada eficacia y terapias de segunda línea o de alta eficacia.<sup>31</sup> Hay presentaciones de EMRR que cursan con poca actividad, por lo que se pueden controlar adecuadamente con las primeras opciones terapéuticas que tienen una eficacia menor al 50 % en el control anual de brotes, aunque sus efectos adversos son transitorios y poco severos que son bien tolerados generalmente. En contraparte, presentaciones de EM con mayor actividad o que fracasan a la terapéutica inicial requieren drogas de alta eficacia, que disminuyen hasta en 70 % el número anual de brotes, pero los efectos adversos pueden ser severos como la encefalopatía multifocal progresiva secundaria al virus John Cunningham.<sup>122</sup>

El tiempo requerido para que las drogas inicien el proceso de control de la enfermedad, medido a través de un menor número de brotes o progresión de discapacidad, es de tres a seis meses.<sup>31</sup> Los IFN, por ejemplo, requieren la administración continua durante seis meses para ser efectivos, antes de ello se podría considerar al paciente “desprotegido” y no se podría atribuir que los brotes presentados sean por falla del tratamiento. En cambio las drogas de segunda línea ofrecen mejores resultados de una forma más precoz, el fingolimod muestra reducción del riesgo de progresión de discapacidad desde los tres meses de tratamiento.<sup>130</sup> A su vez, el alemtuzumab refiere mejores resultados e inclusive mejoría clínica al compararse con interferón, siendo significativa la diferencia desde el tercer mes de uso.<sup>133</sup>

Por otra parte, no toda falla terapéutica es secundaria a una alta actividad de la enfermedad, pero una alta actividad sí se puede acompañar de una mala respuesta terapéutica a las drogas de primera línea. Por tanto, son los especialistas quienes deben valorar no solo la respuesta terapéutica y anticiparse a una falla al tratamiento, sino también el equilibrio entre la eficacia terapéutica y sus efectos adversos y elegir la mejor opción según la necesidad del paciente

dada la presentación de su enfermedad, con el fin de disminuir los riesgos y mejorar la calidad de vida.<sup>134</sup>

El inicio de la terapia con IFN ha sido y es el primer paso en el tratamiento de muchos pacientes con EM, pero la respuesta de ellos a dicha medicación es variable y muchos presentan respuestas subóptimas a un incremento irreversible de discapacidad antes de que se pueda decidir un cambio a otros agentes terapéuticos;<sup>126</sup> mantener una terapia ineficiente debido al fracaso terapéutico tiene implicaciones sobre los costes de salud que deben tenerse en cuenta.<sup>135</sup>

La persistencia de la actividad biológica de la enfermedad a pesar del tratamiento se manifiesta por la aparición de nueva actividad clínica (nuevos brotes o progresión de la discapacidad) y de nueva actividad en la RMN (presencia de nuevas lesiones o lesiones que realzan con Gd).<sup>136</sup> En la actualidad no se dispone de biomarcadores que predicen con precisión qué pacientes tendrán una buena respuesta a los FME, por lo que se hace necesario la detección precoz del fracaso terapéutico.<sup>137</sup>

En un estudio basado en pacientes que recibían tratamiento con IFN durante más de un año, los autores propusieron una versión más cuantitativa de la respuesta. El nuevo sistema de puntuación implicó la evaluación combinada al término de un año desde el inicio de la presencia de recaídas clínicas, incremento de la discapacidad y lesiones activas en la RMN. Se encontró que los pacientes que fueron positivos para al menos dos de los tres criterios analizados (presencia de al menos un brote, incremento de al menos un punto en la Escala Expandida del Estado de Discapacidad -Expanded Disability Status Scale- (EDSS) confirmado a los seis meses y presencia de al menos tres lesiones activas) después del primer año con IFN tenían un riesgo significativo de experimentar progresión de la discapacidad o nuevos brotes durante los siguientes dos años. Estos individuos eran, por lo tanto, candidatos a modificarlo. Este sistema de puntuación es el que se denominó “escala de Rio”.<sup>123</sup>

En EM los biomarcadores se clasifican en cuatro grupos: predictivos, diagnósticos, de actividad de la enfermedad y de respuesta a tratamiento. Los de respuesta a tratamiento se miden en pacientes que lo reciben para evaluar si la respuesta falla con el fin de poder establecer una terapia individualizada.<sup>138</sup>

En un estudio multinacional realizado en 1998, aleatorizado a dos años, con 560 pacientes con EMRR, se mostró que el INF  $\beta$ -1a redujo la tasa de brotes en un 27 % y en un 33 % a los dos años. El INF  $\beta$ -1a, de inyección Sc tres veces por semana, en comparación con la administración intramuscular (Im) semanal, confirmó una disminución en la tasa anual de recaídas comparado con el grupo control, una disminución de las lesiones en T2 activas y una reducción de la discapacidad.<sup>139</sup> Este y otros estudios ratifican las ventajas del uso del INF  $\beta$ -1a en el tratamiento de la EM, aunque las limitaciones del efecto a largo plazo han hecho necesario el desarrollo de nuevos medicamentos.<sup>140</sup>

La EM es una enfermedad que en la actualidad no tiene cura y debido a que afecta tanto al SNC como al sistema inmunológico -dos sistemas encargados de la vigilancia y regulación del organismo- se dificulta su asistencia y atención terapéutico. El tratamiento tiene como meta el control y la disminución de la actividad inflamatoria, evita así la aparición de recaídas y la discapacidad asociada a la enfermedad,<sup>24, 29, 141</sup> por esto es importante el inicio temprano del tratamiento ya que logra prevenir la producción de lesiones irreversibles del SNC.<sup>27, 140</sup>

El escalamiento terapéutico se basa en administrar FME seguros con baja o moderada eficacia como los IFN, el acetato de glatiramer, la teriflunomida o el dimetil fumarato y en caso de pacientes con efectos adversos intolerables ante un medicamento, analizar la posibilidad de cambiar a otro FME de primera línea.<sup>142</sup>

En el paciente que presenta nuevas recaídas o lesiones nuevas evidenciadas en las IRM se considera el posible cambio a un FME con mayor efectividad, ya sea en terapias de segunda o tercera línea.<sup>143</sup>

Estudios internacionales sobre respuesta al INF en pacientes con EM, Rio et al,<sup>144</sup> en el año 2002, evaluaron la capacidad predictiva de cuatro definiciones diferentes de fallo de tratamiento basadas en la progresión de la discapacidad (por EDSS) en una cohorte prospectiva de 252 pacientes que se iniciaron y se mantuvieron con

INF durante al menos dos años. El criterio que con más precisión fue capaz de predecir el acúmulo de discapacidad a los cuatro años coincidió con el incremento en un punto confirmado a los seis meses durante los dos primeros años.

En el año 2009, Rio y colaboradores,<sup>123</sup> estudiaron el valor de distintas variables de respuesta (brotes, progresión y lesiones activas por RMN según las definiciones previas), evaluadas al primer año de tratamiento con interferón para predecir el fallo terapéutico durante los siguientes dos años (progresión, definida como el incremento en al menos un punto en la escala EDSS confirmado a los seis meses, o nuevos brotes).

En el año 2014, Prosperini y coautores<sup>145</sup> evaluaron el umbral óptimo de actividad por RM tras el primer año de tratamiento con IFN para definir un posible fallo terapéutico (progresión en un punto en la escala EDSS confirmado a los seis meses, 1,5 si la puntuación basal era 0, o brotes). El criterio: presencia  $\geq 1$  lesión que realizaba con Gd o  $\geq 2$  nuevas lesiones en T2 en la RMN tras el primer año de tratamiento con INF, mostraba una sensibilidad del 61 %, una especificidad del 83 % y una precisión del 70 % para identificar a los pacientes que presentarían una mala respuesta.

A continuación se mencionan los resultados de dos metanálisis sobre respuesta al tratamiento con INF: en el primero, que incluía variables clínicas y por RM, se concluyó que los criterios con mayor precisión diagnóstica son la presencia de nuevas lesiones en secuencias potenciadas en T2 y presentar un RS  $\geq 2$ ,<sup>146</sup> en el segundo, que analizó solo criterios basados en RM, se confirmó que presentar  $\geq$  dos lesiones nuevas en secuencias potenciadas en T2 o  $\geq 1$ , lesión con realce tras administrar Gd, incrementa de forma significativa el riesgo de brotes y/o progresión en el futuro.<sup>147</sup>

### **1.2.2 Tratamiento neurorrehabilitador integral en pacientes con esclerosis múltiple**

La neurorrehabilitación es un proceso activo por medio del cual los individuos con alguna lesión o enfermedad alcanzan la recuperación integral más óptima posible que les permita su desarrollo físico, mental y social de la mejor forma, para integrarse a su medio ambiente de la manera más apropiada.<sup>59</sup> Es una

intervención terapéutica que se centra en la estimulación del sistema nervioso, para que forme nuevas conexiones neuronales después de haber sufrido una lesión neurológica. Consiste en realizar una atención integral y personalizada al paciente que sufre alguna afectación derivada de esta lesión.<sup>148</sup> Su objetivo es recuperar funcionalmente y neurológicamente al paciente. La finalidad de la neurorrehabilitación es mejorar su calidad de vida; para conseguirlo se basa en el trabajo de las funciones motoras y cognitivas.<sup>59</sup>

Se fundamenta la definición de plasticidad neuronal por el cual todo daño neurológico es tratable. Las neuronas y el cerebro poseen la capacidad de adaptarse a cambios y recuperar las funciones perdidas. Gracias a esta plasticidad neuronal, las intervenciones de neurorrehabilitación consiguen modular las funciones neurológicas.<sup>149</sup> La neurorrehabilitación adaptada al paciente es fundamental en numerosas enfermedades neurológicas. Esto implica la rehabilitación desde el inicio de la enfermedad (enfermedad cerebrovascular o traumatismo craneoencefálico), así como la rehabilitación multimodal flexible en enfermedades crónicas como la enfermedad de Parkinson o la EM.<sup>150</sup>

La neurorrehabilitación en la EM se centra en los déficits funcionales de movilidad, paresia, espasticidad, ataxia, disfunción de la vejiga, fatiga, síntomas cognitivos, depresión y dolor. La neurorrehabilitación integral y multimodal comprende entrenamiento aeróbico en grupos específicos de EM e intervenciones dirigidas a los déficits individuales. El entrenamiento neuropsicológico, las sesiones individuales y grupales de afrontamiento y adherencia a la terapia, así como el asesoramiento en temas sociales y la evaluación de la situación laboral complementan las opciones terapéuticas. La temprana edad de aparición de la enfermedad a menudo provoca una pronta restricción de la participación en la vida laboral, por ello la restauración y el mantenimiento de la capacidad laboral es un objetivo esencial de la rehabilitación neurológica, así como la organización de los cuidados posteriores y la introducción de servicios de rehabilitación vocacional.<sup>151</sup>

El objetivo principal de la neurorrehabilitación es mejorar la calidad de vida, disminuyendo las limitaciones en las actividades de la vida diaria, así como la restricción en la participación social. Debe hacerse mediante un tratamiento

integral e interdisciplinar basado en los problemas derivados de la enfermedad que encuentra el paciente día a día, se trata de conseguir que la recuperación neurológica vaya siempre acompañada de la recuperación funcional. En este sentido la atención actual de la EM no se concibe sin la intervención de un equipo multidisciplinario efectivo desde el aspecto clínico, rehabilitador, psicológico y social.<sup>53</sup>

El enfoque integral que proporciona un equipo rehabilitador multidisciplinar es hoy el principal soporte terapéutico para el tratamiento de la discapacidad y minusvalía que origina la EM. Hay que resaltar el hecho de que la heterogeneidad de los distintos cuadros clínicos, su multifactorialidad y las limitaciones de las medidas de valoración en EM hacen que sea complicado y difícil el estudio y la demostración de la efectividad de los distintos tratamientos en rehabilitación habitualmente aplicados.<sup>152</sup>

El tratamiento neurorrehabilitador integral mejora la discapacidad y la minusvalía en los enfermos con EM, si bien no se demuestra que produzca, *per se*, una recuperación del déficit.<sup>153, 154</sup> Los principales objetivos del referido tratamiento en la EM son: prevenir las complicaciones, tratarlas cuando aparezcan, disminuir la discapacidad, promover la independencia funcional y aumentar la calidad de vida.<sup>155</sup>

Se han de tratar y compensar los déficits que ocasiona el progreso de la EM y la discapacidad secundaria que conlleva, la National Multiple Sclerosis Society<sup>156</sup> recomienda la valoración y tratamiento de déficits de movilidad como limitaciones del balance articular y muscular, alteraciones del tono muscular, de la coordinación, el equilibrio y de la deambulación, también las alteraciones de las actividades básicas de la vida diaria, de la deglución, el habla y el lenguaje, así como las alteraciones cognitivas y psicológicas, por lo cual resulta fundamental el control y la evaluación periódica de los enfermos con EM, tanto por la variabilidad evolutiva característica de la enfermedad como por la duración de los efectos del tratamiento rehabilitador.<sup>152</sup> Se ha sugerido que los beneficios en la discapacidad se mantienen aproximadamente seis meses, en tanto que la mejoría de la calidad de vida lo hacía por 10 meses.<sup>157</sup>

Distintos estudios evalúan la efectividad de los diferentes tratamientos que componen las intervenciones de neurorrehabilitación integral en EM y resaltan los beneficios positivos que pueden brindar la fisioterapia, el uso de la terapia ocupacional, la rehabilitación cognitiva, el tratamiento mediante logopedia de las alteraciones de la deglución, del habla y el lenguaje y el uso de ejercicios de suelo pélvico en el caso de incontinencia; aunque se deben realizar más estudios de calidad para evaluar la efectividad real de los distintos componentes del tratamiento rehabilitador,<sup>152</sup> enfocados en mejorar o mantener la funcionalidad del paciente, y por ende, mejorar su calidad de vida.<sup>120</sup>

Actualmente son escasos los estudios que refieren una mejoría en la rehabilitación, donde el programa de intervención se basa en tratar exclusivamente el síntoma,<sup>158</sup> es importante que un programa considere las características particulares del paciente y se oriente en torno a los sistemas funcionales afectados como tarea fundamental, con el único fin de que regrese a su medio social normal y a su actividad social y laboral.<sup>159</sup>

De esta forma resulta más beneficioso aplicar un programa de entrenamiento cognitivo combinado con ejercicios de fuerza<sup>160</sup> o el aeróbico, en el caso del estudio de Jiménez-Morales y colaboradores<sup>161</sup> o el equilibrio y la marcha, en el de Sosnoff y coautores,<sup>162</sup> cabe destacar que Gutiérrez-Cruz y colaboradores<sup>160</sup> solo recogen los resultados dentro del grupo intervención y no analizan estadísticamente las diferencias entre el grupo control y el grupo intervención. Es necesario subrayar que el entrenamiento de fuerza, combinado con el ejercicio aeróbico, mejoran variables psicológicas como la depresión, la calidad de vida; y generan cambios en la capacidad funcional y fuerza muscular de los participantes. En relación con el contexto del ejercicio físico varias publicaciones refieren la misma conclusión: el ejercicio supervisado muestra resultados mejores que los protocolos no supervisados.<sup>163, 164</sup> Estos serían los programas de entrenamiento más efectivos para aplicar a pacientes con EM ya que el nivel de evidencia los coloca como la mejor elección.

El enfoque integral que proporciona una intervención multimodal es el principal soporte terapéutico para el tratamiento de la discapacidad que origina la EM. Muchos de los estudios se focalizaban al principio en la fisioterapia, pero centrados en el análisis del rol del equipo rehabilitador multidisciplinar en EM, tanto en su conjunto como en cada uno de los distintos componentes que lo forman.<sup>153, 165</sup> La rehabilitación integral hospitalaria puede producir beneficios a corto plazo en los niveles de actividad (discapacidad) y participación de pacientes con EM. En este sentido se hace necesario la realización de ensayos controlados aleatorios de alta calidad y otros diseños cuando sea apropiado, que evalúen la efectividad de las intervenciones específicas de rehabilitación (y sus componentes), así como el impacto del tratamiento sobre los pacientes.<sup>165</sup>

El tratamiento neurorrehabilitador disminuye la discapacidad y mejora la calidad de vida. En la EM tiene efectos positivos sobre los costes económicos totales del proceso a corto y largo plazos. Se deben realizar más estudios de alta calidad para evaluar la efectividad real de los distintos componentes del tratamiento rehabilitador y concretar las características de su aplicación.<sup>166</sup> Son evidentes las mejorías en los pacientes con este padecimiento después de intervenciones de neurorrehabilitación integral, independiente de la modalidad definida de presentación para el inicio de sus terapias y la evolución de la EM, evaluados en su condición física y con factores relacionados con su calidad de vida.<sup>53</sup>

### **1.3 Aspectos neuropsicológicos en pacientes con EM**

La necesidad de una valoración integrada en pacientes con EM es importante, dada su incidencia y su frecuente aparición, sobre todo en la población más joven. Por el enorme impacto, tanto en la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes, como la de su familia, la exploración neuropsicológica puede resultar muy útil para predecir su integración a la sociedad: tarea ardua pero de enorme repercusión humana.<sup>167</sup>

La neuropsicología es una rama del conocimiento científico, surgida a partir de la Neurología clásica, se ha desarrollado con el aporte de las Neurociencias y de la Psicología Contemporánea, con el objetivo de estudiar las relaciones existentes entre la actividad cerebral y las funciones psicológicas superiores (gnosias,

praxias, lenguaje, memoria).<sup>168</sup> La labor rehabilitadora dentro de la neuropsicología moderna se debe en gran medida a la teoría propuesta por primera vez por el neurólogo Jackson y adaptada luego por el eminente neuropsicólogo soviético AR Luria (1902-1977), quien dió una nueva concepción a la ciencia a partir de la teoría de la organización sistémica de las funciones de la corteza cerebral.<sup>169</sup>

Luria, con su novedosa exploración cualitativa y funcional del SNC, en el diagnóstico topográfico y localización hemisférica de las lesiones focales del cerebro y en la valoración de la dinámica cortical general, obtuvo resultados correlacionales con los diagnósticos aportados por el estudio clínico-neurológico, la electroencefalografía clásica y los más actuales medios de diagnóstico tales como el electroencefalograma cuantitativo, la tomografía axial computarizada y la RMN. Sus trabajos constituyen un primer intento de relacionar los conocimientos de la psicología con los desórdenes neuropsicológicos que luego servirían de base a la creación de estrategias de rehabilitación.<sup>158</sup>

La localización dinámica de las funciones psíquicas formulada por LS Vigotsky y desarrollada por Luria se opone a la idea de localizar estrictamente los procesos psíquicos en áreas limitadas de la corteza cerebral, por tanto su tarea es el análisis de qué grupo de zonas de trabajo concertado es responsable de la ejecución de la actividad compleja y en qué sentido cada una contribuye al desarrollo del sistema funcional y al trabajo concertado del cerebro en la realización de la actividad mental compleja en las distintas etapas de su desarrollo.<sup>170</sup>

Debido al impacto que el DC tiene sobre las actividades de la vida diaria en pacientes con EM es muy importante realizar un estudio neuropsicológico completo, y con los resultados efectuar adaptaciones en el trabajo así como establecer programas de estimulación cognitiva que permitan generar estrategias compensatorias para mejorar las funciones alteradas.<sup>39</sup>

Las alteraciones cognitivas son uno de los principales síntomas de la EM: afectan entre un 43 % y el 65 % de los pacientes valorados en los servicios de atención socio-sanitaria<sup>171,172</sup> y pueden surgir desde etapas tempranas de la enfermedad.<sup>173</sup>

Este DC y neuroconductual tienen en su base las lesiones difusas en el cerebro<sup>174</sup> y producen gran impacto en la vida diaria de los pacientes en el ámbito personal, laboral y social.<sup>175</sup> En el perfil de alteración cognitiva en la EM los rasgos reconocidos más destacados son: enlentecimiento de la velocidad del procesamiento de la información, las alteraciones en la atención, la memoria y las funciones ejecutivas.<sup>172</sup> Las alteraciones en las funciones visoespaciales y en el lenguaje se presentan con menor prevalencia.<sup>176</sup>

*Velocidad del Procesamiento de la Información (VPI):* El enlentecimiento de la velocidad de procesamiento se considera como la principal alteración en EM. Distintos trabajos demuestran que la lentitud generalizada de la VPI en estos pacientes se debe a diferencias en el tiempo de decisión y no a diferencias en el tiempo de reacción, el procesamiento de la información es algo más que la mera velocidad de respuesta hacia un estímulo.<sup>177, 178</sup> El impacto de las dificultades en la VPI en las actividades diarias son evidentes para seguir una conversación debido a los problemas que presentan para mantener y procesar el flujo de información; también se hace difícil seguir una lectura o una película, así como procesar la información que se acaba de ver cuando la actividad ya cambia.<sup>177</sup>

Se ha sugerido que el ejecutivo central -un componente que se localiza anatómicamente en el lóbulo frontal- podría afectar a pacientes con EM y ser el responsable de las alteraciones en la VPI que afecta de manera secundaria otras funciones.<sup>179</sup> La disminución de la velocidad del procesamiento en estos enfermos se demuestra entre otros instrumentos de evaluación como el Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT), el Symbol Digit Modality Test (SDMT) o el Test de Stroop.

*Atención:* Las alteraciones en los procesos atencionales a menudo son unas de las primeras manifestaciones neuropsicológicas en EM. Según algunos estudios las alteraciones atencionales estarían en relación con cambios inflamatorios transitorios. Generalmente los pacientes suelen poseer afectación en procesos atencionales específicos y no de manera global.

Se pueden distinguir distintos procesos atencionales, entre ellos la atención focalizada (o respuesta básica a un estímulo), la sostenida durante un período

prolongado y continuo, la selectiva (o capacidad de no distraerse durante la realización de una tarea determinada) y la dividida (o habilidad para responder a dos tareas a la vez). Diversos trabajos reflejan una especial prevalencia de déficit en atención sostenida en pacientes de EM.<sup>177, 180</sup>

*Memoria:* La memoria es una función muy sensible al daño cerebral, lo que hace que sea uno de los procesos cognitivos más estudiados en pacientes con EM. Las alteraciones de la memoria son frecuentes en fases iniciales de la enfermedad, con escasa presencia de discapacidad física y deberse a otras afectaciones en la atención o en la VPI.<sup>171, 177</sup> Habitualmente el proceso mnésico más afectado en la EMRR es la memoria episódica, mientras que otros sistemas de la memoria como la memoria semántica, la implícita y la memoria a corto plazo están preservados. Del mismo modo se expone que la memoria a corto plazo está afectada en pacientes con formas progresivas.<sup>181</sup>

Tradicionalmente se plantea que las alteraciones de la memoria en pacientes con EM se deben principalmente a dificultades en la recuperación de la información almacenada a largo plazo y que los procesos de registro, codificación y reconocimiento se encuentran conservados; otros autores defienden que dichas afectaciones se deben a problemas en los procesos de adquisición, codificación y no a los de recuperación.<sup>182</sup> Los déficits en la codificación, como responsable principal de las dificultades de la memoria en los pacientes con EM, son objeto de debate y controversia. En cuanto a la memoria visoespacial, los resultados son contradictorios y escasos los estudios que la abordan. La mayoría de los trabajos informan un rendimiento inferior en pacientes con EM. Tanto los procesos de adquisición como los de recuperación se encuentran afectados a corto y a largo plazos.<sup>183</sup>

*Funciones ejecutivas:* Algunas investigaciones examinan cómo varios componentes del funcionamiento ejecutivo, a menudo, están afectados en los pacientes con EM, alteradas desde un 15 % a un 20 %. Su afectación se manifiesta como dificultades en tareas que requieran razonamiento abstracto, solución de problemas, flexibilidad de pensamiento o planificación;<sup>177</sup> demuestran que estos pacientes son menos eficientes y presentan mayores errores en la

habilidad para planificar acciones,<sup>184</sup> además poseen alteraciones en la capacidad para tomar decisiones y solucionar problemas.<sup>185</sup>

Se describe que en la EM la conectividad estructural del cerebro está afectada por el daño en las fibras de sustancia blanca y las estructuras de sustancia gris y que el rendimiento de la atención y las funciones ejecutivas se relacionan con redes frontoparietales, núcleos de sustancia gris profunda y la ínsula. Estos hallazgos apoyan la idea de la importancia de una integridad de las redes para mantener unas habilidades cognitivas óptimas.<sup>186</sup> La presencia de alteraciones disejecutivas se manifiestan mediante el Test de Stroop (imposibilidad para inhibir respuestas) o las pruebas que evalúan la fluencia verbal (tanto fonética como semántica).

### **1.3.1 Funcionamiento emocional: ansiedad y depresión**

El deterioro cognitivo en la EM está influido por diferentes variables clínicas: curso, número de brotes, años de evolución, tratamiento, grado de incapacidad, fatiga; además de otras variables de tipo psicológico y psiquiátrico, como la ansiedad, depresión.<sup>187, 188</sup> Diferentes estudios muestran el efecto de algunos factores clínico-psicológicos como la forma clínica de la enfermedad, la fatiga, la ansiedad, la depresión y la reserva cognitiva sobre el funcionamiento neuropsicológico.<sup>172</sup> La forma clínica de la EMRR, frente a formas progresivas es la variable más relacionada con la función cognitiva.<sup>189</sup> Por otra parte, a nivel psicológico se observa que los trastornos más comórbidos son la ansiedad y la depresión, esta última considerada como el trastorno psicológico más frecuente en EM, con una prevalencia de 37 % a un 54 % y un riesgo de aparición del 50 % en comparación con el intervalo del 10 % al 15 % que se da en la población que no padece la enfermedad. En rasgos generales, la relación puede deberse a la interacción de múltiples factores dentro de los cuales intervendrían sistemas neuronales que afectan la regulación emocional y otras variables como la incertidumbre respecto a la enfermedad y el deterioro en la calidad de vida.

A diferencia de la depresión, la comorbilidad con ansiedad no ha sido tan estudiada, se señala una relación entre ansiedad y sintomatología de la EM como la fatiga o el dolor crónico. La ansiedad en estos pacientes afecta la vida de la persona y se suele dar en el inicio, lo cual puede estar asociado a la incertidumbre

respecto a la enfermedad, a la fatiga o a experimentar alteraciones de sus funciones cognitivas.<sup>190</sup> Los pacientes con ansiedad con frecuencia se preocupan, lo que puede disminuir sus recursos cognitivos y reducir su capacidad para procesar la información. Un estudio encontró una relación entre la ansiedad y el déficit de memoria en EM.<sup>191</sup> Del mismo modo, otro estudio en Cuba determinó que los altos niveles de ansiedad y depresión pueden ser un predictor de la variabilidad en el control inhibitorio, la flexibilidad cognitiva, la solución de problemas práctico-constructivos y la fluencia verbal.<sup>192</sup>

Por otra parte, se confirma que la fatiga repercute significativamente en los dominios mentales y físicos de la CVRS, diversos investigadores argumentan el impacto de la depresión y la fatiga sobre el funcionamiento cognitivo.<sup>192, 193</sup> Se plantea que esta relación es compleja y amerita gran atención en la literatura científica dirigida a estudiar la interacción y causalidad entre fatiga, depresión y los trastornos cognitivos. Una de las formas de intervenir ante el funcionamiento emocional es a través de la psicoterapia de apoyo -una técnica que utiliza una serie de recursos destinados a restituir o reforzar las defensas del yo, en pacientes cuyo marco de referencia perceptivo se encuentra mal integrado, enseñándoles a enfrentar con éxito sus problemas emocionales-.<sup>194</sup>

### **1.3.2 Intervención terapéutica de las alteraciones neuropsicológicas en esclerosis múltiple**

Las alternativas terapéuticas no deben centrar sus esfuerzos solo en la rehabilitación de dominios cognitivos específicos, sino valorar el empleo de estrategias de intervención multimodal con el propósito de minimizar los factores que intervienen en la salud cognitiva de los pacientes con EM.<sup>25, 26</sup>

Los pacientes pueden tener compromiso cognitivo desde estadios tempranos de la enfermedad;<sup>177</sup> de ahí la importancia de realizar intervenciones terapéuticas para reducir el impacto de las condiciones que son incapacitantes, y permitir a los pacientes alcanzar un nivel óptimo de integración social que mejore su calidad de vida. Como parte del tratamiento de las alteraciones cognitivas está el tratamiento no farmacológico, y dentro de él, la rehabilitación cognitiva que es una intervención diseñada para reentrenar las funciones cognitivas con la finalidad de

mejorar su funcionalidad. Existen datos contradictorios respecto a la eficacia de esta intervención en pacientes con EM. Una revisión sistemática analizó 15 estudios que compararon los efectos de la rehabilitación neuropsicológica con otra intervención, o ninguna intervención, y se concluyó que existe evidencia para apoyar la efectividad de esta en la memoria y la calidad de vida.<sup>58</sup>

La rehabilitación neuropsicológica incluye tres enfoques fundamentales:<sup>195</sup>

- a) *Enfoque restaurador*: focaliza la rehabilitación del deterioro que subyace a un problema cognitivo. Con frecuencia se basa en el uso de ejercicios repetitivos dirigidos a procesos cognitivos específicos, con el objetivo de promover nuevas conexiones neuronales y la recuperación funcional.
- b) *Enfoque compensatorio*: promueve la adaptación de la persona a su situación incapacitante y facilita la mejoría de sus funciones a través de la compensación. Para ello se emplean estrategias internas y/o externas.<sup>196</sup> Las estrategias internas o centradas en la persona son aquellas en la que el sujeto pone en práctica alguna técnica aprendida previamente y que dependen únicamente de él (estrategias nemotécnicas, de visualización, etc.). Las estrategias externas o centradas en el entorno son aquellas en las que la persona depende de objetos o dispositivos físicos externos (agendas, cuadernos de notas, asistentes personales electrónicos, alarmas, etc.). El propósito de este entrenamiento es ayudar a la persona a compensar un problema cognitivo, aunque este persista; el objetivo final es reducir su impacto funcional en la vida diaria.
- c) *Enfoque holístico*: las estrategias de restauración y compensación se utilizan de forma combinada en el contexto de la rehabilitación neuropsicológica<sup>195</sup> y tienen como objetivo ayudar a las personas a recuperarse del daño cerebral. Las técnicas a emplear son una decisión que dependerá de las necesidades de cada paciente. Normalmente se utilizan de modo combinado para recuperar el daño cerebral. Es importante resaltar que, aunque se haga referencia indistintamente en la bibliografía al término de rehabilitación cognitiva, el enfoque holístico integra el tratamiento de las funciones cognitivas, afectivas, conductuales y psicosociales.

Las diferentes formas de intervención en EM derivan de la articulación de las definiciones de “estimulación cognitiva” y de “rehabilitación neuropsicológica” como nominaciones semánticas equivalentes y documentan que hay una confusión terminológica de definiciones. La rehabilitación cognitiva se entiende como un enfoque individualizado que se construye sobre la base de las fortalezas de la persona con el fin de potenciar su independencia en las actividades de la vida diaria. Desde esta posición se establecen una serie de procedimientos diseñados para proporcionar a los pacientes un repertorio de conductas y estrategias de compensación necesarios para resolver problemas y minimizar el déficit cognitivo.

La rehabilitación neuropsicológica va más allá del entrenamiento y la estimulación cognitiva. Implica además, el restablecimiento de la situación del paciente al nivel más alto que sea posible, en términos de adaptación física, psicológica y social.<sup>197</sup> En EM, la mayoría de los estudios optan por programas de rehabilitación centrados únicamente en dominios cognitivos (enfoque restaurador y/o compensatorio) y carecen de la combinación de estrategias orientadas a la afectividad, la conducta y al funcionamiento en la vida diaria.<sup>198</sup>

#### **1.4 Calidad de vida relacionada con la salud en la esclerosis múltiple**

La calidad de vida es una definición multidimensional que traduce el grado de bienestar de la persona en base a su estado físico, psicológico y social influido por los hábitos de vida, creencias, relaciones sociales, entorno y grado de independencia, entre otros.<sup>199, 200</sup> La Organización Mundial de la Salud la definió en 1966 como: “... la percepción del individuo de su posición en la vida, el contexto cultural y el sistema de valores en relación con sus metas, expectativas, estándares y preocupaciones”.<sup>199</sup>

La CVRS determina el nivel de bienestar de una persona sobre la base de la percepción de su salud, recaba aspectos objetivos y subjetivos. Dicho indicador es ideal para la evaluación y el pronóstico de las enfermedades crónicas. Su medición se realiza mediante encuestas individualizadas, adaptadas a la enfermedad y tiene en cuenta las dimensiones ya mencionadas.<sup>199, 200</sup> Con todo

ello, la CVRS aplicada a la práctica sanitaria permite la planificación de políticas sanitarias al traducir en costes su impacto sobre la salud.<sup>201</sup>

La EM es una enfermedad del sistema nervioso que afecta el área neurológica y el funcionamiento social cotidiano del paciente e impacta sustancialmente en su calidad de vida.<sup>33</sup> Los pacientes con EM de diversos países muestran una notable reducción de la CVRS.<sup>202, 203</sup> Un estudio de las variables demográficas y clínicas relacionadas con este indicador en EM permitió identificar un perfil vulnerable de pacientes en riesgo de padecer una disminución en él. La presencia de una alta discapacidad física, fatiga y depresión, predice la CVRS en un alto porcentaje.<sup>204, 205</sup> La ansiedad y las características de la personalidad también mostraron ser predictores de CVRS en pacientes con EM<sup>38</sup> así como tener una red social apropiada.<sup>206</sup>

El rendimiento cognitivo ha probado estar asociado con la CVRS en diversas investigaciones<sup>36</sup> aunque algunos estudios fallaron en determinar una relación significativa entre parámetros cognitivos y CVRS.<sup>207, 208</sup> El deterioro cognitivo asociado a la EM ha sido ampliamente documentado en las últimas décadas y continúa como objeto de estudio.<sup>39, 40</sup> Algunos autores evalúan el efecto del interferón beta en la CVRS de los pacientes con EM. Ellos refieren que varias dimensiones de la CVRS mejoraron.<sup>57</sup> El cambio de paradigma que se realiza en el ámbito de la discapacidad a nivel general, favorece la CVRS de las personas con EM.<sup>209</sup> Esto demuestra que la evaluación de la CVRS es importante. Se conoce el impacto que provoca la enfermedad en la CVRS y es mayor que en ninguna otra enfermedad crónica. La valoración periódica en pacientes con EM permitirá identificar posibles cambios y optimizar el tratamiento.<sup>210</sup> En estos pacientes la evaluación de la CVRS es de vital importancia dado que los avances en el diagnóstico y su tratamiento reflejan hechos como una notable disminución del número de los brotes y un aumento de la esperanza de vida media, actualmente de 77,2 años en mujeres y 72,2 años en varones.<sup>211</sup> La EM es considerada una enfermedad con un alto impacto social y sanitario por su frecuencia, su tendencia a producir discapacidades en el adulto joven, su repercusión laboral, las elevadas necesidades de cuidados y los costes del tratamiento.<sup>120, 212</sup>

La “funcionalidad” de la persona con EM es una definición más amplia que abarca no solo sus capacidades para el desempeño de actividades físicas y la ambulación, sino también todos aquellos aspectos que afectan su calidad de vida disminuida por la fatiga, el dolor, el deterioro cognitivo, la alteración de las emociones o el deterioro de su vida social.<sup>213</sup>

En este sentido la calidad de vida de las personas que padecen EM se ve afectada de manera drástica ya que es una enfermedad que puede llegar a ser completamente incapacitante. Si no se lleva a cabo un tratamiento oportuno que busque mejorar la calidad de vida, puede generar niveles elevados de ansiedad y depresión que alteran el bienestar integral de la persona.<sup>214</sup>

Dentro de la asistencia integral de las personas con EM se incluye la realización de una valoración de la CVRS, que brinde información sobre las necesidades del paciente o complicaciones no detectadas muchas veces por el equipo de salud, como elemento clave para la evaluación del tratamiento y la necesidad de intervenciones adicionales.<sup>34</sup>

Por otra parte, el efecto de la enfermedad y la discapacidad en la calidad de vida de estos pacientes, a veces discrepa con lo reportado por sus médicos y familiares;<sup>215</sup> su satisfacción con la vida no se correlaciona exactamente con la alteración en variables biomédicas,<sup>216</sup> incluso se habla de la “paradoja de la discapacidad” consistente en la alta calidad de vida que reportan personas con enfermedades crónicas y severas limitaciones funcionales.<sup>217</sup> La discrepancia entre aspectos clínicos y lo informado por los pacientes reafirma que la CVRS debe abordarse desde la perspectiva de estos y no desde la del médico, en tanto desde su subjetividad construyen una valoración particular para su vida y sus problemas de salud.

El Multiple Sclerosis Quality of Life 54 (MSQOL-54) es uno de los cuestionarios genéricos para medir cambios en la CVRS de los pacientes con EM<sup>210</sup> y presenta ventajas frente a otros cuestionarios específicos como son: la comprensión, sencillez y rapidez de administración, que pueden evitar la posibilidad de tasa de respuesta baja. En la actualidad el MSQOL-54 es el cuestionario de evaluación de la CVRS más utilizado en pacientes con EM.<sup>218, 219</sup>

En la práctica clínica de la EM los cuestionarios específicos son más apropiados debido a una mejor capacidad para identificar las diferencias de calidad de vida más que cuestionarios genéricos, para evaluarla relacionada con la salud en la población general y en subgrupos específicos; resulta útil comparar la carga de diversas enfermedades, detectar los beneficios en la salud producidos por un amplio rango de tratamientos diferentes y valorar el estado de salud de pacientes individuales.<sup>220</sup> Existen evidencias de cómo una intervención multimodal mejora la CVRS en pacientes con EM. Los diferentes tratamientos tanto farmacológicos como de neurorrehabilitación muestran formas de aportar y tratar de potenciar la calidad de vida de la persona con EM y la combinación de estas intervenciones le ayudan a alcanzar y mejorar las capacidades físicas, psicológicas, sociales, vocacionales.<sup>152, 221</sup>

Un estudio reciente demostró cómo una IM unida a electroestimulación craneal no invasiva fue eficaz en la mejora de la calidad de vida, las intervenciones se realizaron durante dos semanas, cinco días a la semana, con una duración de 20 minutos diarios; y se obtuvieron mejorías en las puntuaciones de los instrumentos (MSQOL-54), el equilibrio (posturografía dinámica computarizada, Escala de Berg, Test de Tinetti) y la marcha (10 Meter Walking Test, Timed Up and Go, 6 Minutos Marcha).<sup>222</sup>

Se pudo evidenciar que no se encuentran suficientes artículos que evalúen la calidad de vida de las personas diagnosticadas con esta enfermedad, lo que muestra la importancia de realizar más investigaciones que contribuyan a la atención de estas personas; de modo que se brinde una asistencia de manera más integral para evitar consecuencias negativas a nivel físico, emocional, psicológico, económico y laboral.<sup>152, 221, 222</sup>

### **1.5 Importancia actual de búsquedas de nuevas alternativas en la atención al paciente con esclerosis múltiple: intervención multimodal**

En la actual investigación se asume la definición de IM como el uso concurrente de intervenciones terapéuticas separadas con diferentes mecanismos de acción dentro de una disciplina, es decir, utiliza varias formas validadas de intervenir en un mismo problema de salud.<sup>223</sup> Actualmente se utiliza en las ciencias médicas en

diferentes enfermedades. Un ejemplo de su uso es en los trastornos por déficit de atención e hiperactividad donde se aplican intervenciones basadas en la evidencia científica y el tratamiento farmacológico está dirigido al control de los síntomas nucleares (inatención, hiperactividad e impulsividad) y el psicológico y psicopedagógico se centran en los problemas de conducta y aprendizaje como consecuencia de estos síntomas. Su objetivo es ayudar al paciente y su familia a manejar los síntomas nucleares, aumentar el autocontrol, mejorar la socialización y gestionar la frustración que sienten.<sup>224</sup>

Otro ejemplo de su uso actual es en la analgesia multimodal como alternativa en la atención del dolor posoperatorio, de tal forma que contribuya a mejorar los protocolos ya establecidos del tratamiento del dolor e incrementar la seguridad y calidad en la atención del paciente posquirúrgico. La analgesia multimodal surge como una iniciativa para obtener un control adecuado del dolor posoperatorio, el objetivo principal es utilizar el efecto aditivo y sinérgico de distintos analgésicos a bajas dosis para reducir los eventos adversos y obtener una efectividad aceptable, así como el uso de técnicas de bloqueo regional, infiltración de planos musculares, aponeuróticos, analgesia peridural continua y disminución de la transmisión nociceptiva.<sup>225</sup>

Los modelos actuales de tratamiento para la depresión resaltan la efectividad de la medicación y la psicoterapia, los enfoques de intervención actual en salud proponen tratamientos de elección en cada una de las alteraciones, pero el uso de métodos combinados muestra mayor efectividad. En la clínica psiquiátrica actual, como en todos los sectores de la medicina contemporánea gana fuerza la visión sistémica y holística del paciente, lo cual hace suponer y comprender al enfermo en toda su constelación de factores biológicos, psicológicos y sociales que tienen determinación en el diagnóstico, tratamiento y evolución posterior de la enfermedad. Así lo confirma una investigación realizada en el Hospital Militar “Manuel Fajardo”, de Villa Clara, Cuba, donde el tratamiento multimodal que incorporó la terapia farmacológica, la psicoterapia interpersonal, la terapia cognitiva-conductual y la hipnosis dirigida a las necesidades del paciente, resultó ser efectivo para la atenuación del estado depresivo en pacientes con trastornos de adaptación.<sup>223</sup>

Lo expuesto refuerza la idea de que hay enfermedades de otros sistemas como los trastornos neurológicos que son un gran desafío para la medicina moderna. Este grupo de enfermedades constituye la segunda causa de muerte a nivel mundial; la mayoría de los pacientes no tiene acceso a ningún posible tratamiento efectivo y estandarizado después de ser diagnosticados y quedan ellos y sus familias desamparados. Esta es la razón por la que se pone tanto énfasis en el desarrollo de nuevos métodos más efectivos para tratar a los pacientes neurológicos.<sup>226</sup>

La lesión del sistema nervioso conduce a una cascada de eventos que finalmente termina con pérdida neuronal y disfunción aguda o crónica. Dichos procesos pueden ser causados por neurodegeneración (esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Alzheimer), reacciones autoinmunitarias (EM) e isquemia (enfermedad cerebrovascular). Todas ellas imponen serias cargas económicas y financieras a los pacientes, a sus familias, y a la sociedad en su conjunto.<sup>227, 228</sup> Gracias a investigaciones recientes la visión actual del SNC incluye un sistema que es relativamente capaz de recuperarse. Dado que muchas enfermedades y lesiones del sistema nervioso aún no se pueden tratar o no se pueden curar de manera eficiente con las prácticas médicas y farmacéuticas estándares,<sup>226</sup> las alternativas que incluyen la IM podría superar las barreras existentes.

Dentro de los trastornos neurológicos, -como la enfermedad de Parkinson- se demuestra cada vez más que un enfoque multimodal es beneficioso: mejora los síntomas motores, la depresión y la calidad de vida. En Alemania, el tratamiento multimodal de la enfermedad de Parkinson para pacientes hospitalizados es un enfoque bien establecido y frecuente. Las investigaciones comprueban que los pacientes con un nivel de discapacidad predominantemente moderado se beneficiaron en términos de CVRS, síntomas motores y síntomas no motores (depresión). Se encontraron mejoras significativas en los dominios de apoyo social, bienestar emocional y malestar corporal.<sup>229</sup>

La EM también es una enfermedad caracterizada por multiplicidad sintomatológica debido a que son diversas las áreas comprometidas a lo largo de su evolución

(visión, motricidad, sensibilidad, salud mental, función vesical, función intestinal, etc.), es necesario poner a disposición del paciente un tratamiento integral que dé adecuada cobertura a cualquier problemática que se pueda presentar. Son muchos los autores que proponen la necesaria actividad multimodal en la atención terapéutica de estos pacientes.<sup>41</sup>

Un metanálisis realizado por un grupo de investigadores, en el que se reportan conclusiones a partir de múltiples análisis de eficacia del tratamiento multimodal integral para la EM, en contraste con los procedimientos convencionales, indicó un aumento significativo de la participación del paciente en su proceso terapéutico y una mejoría general en su calidad de vida, hubo pruebas de recuperaciones en los síntomas, la discapacidad y la participación en actividades sociales.<sup>230</sup>

Una revisión de la literatura con el propósito de valorar antecedentes concretos, muestra evidencias sobre procedimientos terapéuticos multimodales para pacientes con EM diseñados y llevados a cabo en entornos hospitalarios. En un estudio reciente sobre la eficacia de una propuesta de esta naturaleza se analizó la utilidad de un programa que abordaba, desde una perspectiva integral, la atención al dolor neuropático o musculoesquelético como síntoma independiente y se obtuvo como resultado que las personas con EM pueden beneficiarse de la participación en programas multimodales de rehabilitación y lograr reducir el dolor y la depresión que conducen directamente a mejoras en el funcionamiento diario. Se requiere el uso de un tratamiento multifacético para pacientes con deficiencias funcionales y psicológicas graves, con conciencia y atención a los factores implicados en el dolor.<sup>231</sup> Este estudio referido carecía de evaluar la eficacia del tratamiento con FME.

Otro estudio sobre el tema analiza la eficacia del tratamiento multidisciplinar a pacientes con sintomatología severa y amplias limitaciones funcionales en diversas áreas de relevancia, que realizaron colaborativamente neurólogos, enfermeros, urólogos, logopedas, fisioterapeutas, psicólogos y que resulta ser una herramienta muy valiosa para mejorar la calidad de vida de los pacientes con este grado de afectación.<sup>232</sup> Al igual que el anterior no se evalúa como objetivo primario la eficacia de los FME sobre la CVRS.

Se mostró recientemente que un enfoque de IM en personas afectadas por EM mejora las capacidades funcionales de estos pacientes en las actividades diarias. El propósito del estudio fue evaluar el efecto de una IM de rehabilitación en todo su cerebro por medio de imágenes de resonancia magnética funcional, cuyos resultados revelaron una reducción significativa en la actividad de las áreas del cerebro relacionadas con redes específicas de tareas, así como la activación de regiones cerebrales que normalmente no están involucradas en redes relacionadas con tareas específicas como el área prefrontal medial, fueron conclusiones aportadas en la investigación del efecto de dicho tratamiento en la reorganización cerebral.<sup>233</sup> Esta intervención evalúa el efecto de la rehabilitación multidimodal en pacientes con EM, pero no utiliza de forma combinada un actuar farmacológico con el no farmacológico.

En otra investigación reciente se administró un programa de rehabilitación cognitiva a un grupo de pacientes con diagnóstico de EM y se compararon los resultados postratamiento con los de un grupo que recibió el protocolo de intervención habitual, es decir, sesiones con el equipo multidisciplinar sin rehabilitación cognitiva, como resultado el funcionamiento ejecutivo mejoró significativamente desde el inicio hasta los cuatro y siete meses en ambos grupos.

Las mejoras en el bienestar psicológico y los aspectos psicológicos de la CVRS ocurrieron solo en el grupo de intervención. Se concluyó que la rehabilitación cognitiva multimodal administrada en el contexto de la rehabilitación multidisciplinaria puede mejorar el bienestar psicológico y los aspectos psicológicos de la CVRS.<sup>55</sup> Esta IM carece de la evaluación de la influencia de los FME como parte de la terapéutica en conjunto con otras intervenciones como la rehabilitación cognitiva y así potenciar de forma holística la CVRS en los pacientes con EMRR.

En el año 2016 se realizó una búsqueda sistemática de investigaciones basadas en la evidencia para el tratamiento de la fatiga relacionada con la EM. Se identificaron un total de 24 revisiones (17 no farmacológicas, 5 farmacológicas, 2 combinadas con ambas), que contenían 339 estudios sobre intervenciones diseñadas. Se obtuvo que la educación (conservación de energía y atención de la

fatiga) y el ejercicio tenían evidencia de apoyo para reducir la fatiga en la EM. Las revisiones que consideraban intervenciones psicoconductuales tenían información limitada sobre la efectividad. Una que combinó estrategias físicas y cognitivas mostró resultados efectivos.<sup>234</sup> Todo ello demuestra la efectividad de las intervenciones farmacológicas y no farmacológicas para el tratamiento de la EM relacionada con la fatiga.

Las guías del National Institute for Health and Care Excellence sobre la asistencia a pacientes con EM hacen recomendaciones sobre la coordinación asistencial ligada a la evidencia científica de que el cuidado de los pacientes con EM ha de realizarse a través de un equipo coordinado multidisciplinario que debe incluir al neurólogo, profesionales de enfermería especializados en EM, psicoterapeutas y terapeutas ocupacionales, logopedas, psicólogos, trabajadores sociales, urólogos y médicos de la atención primaria.<sup>235</sup> El tratamiento de la EM se vuelve cada vez más multimodal y comprende no solo una variedad de fármacos modificadores de la enfermedad con diferentes mecanismos de acción, sino también una amplia gama de terapias sintomáticas. Es obvio que los términos de desempeño de las diferentes unidades de atención de la EM variarán según las regiones y deben equilibrarse con la práctica clínica de acuerdo con las condiciones locales, aunque el objetivo principal para el establecimiento será ofrecer al paciente un tratamiento correcto de la enfermedad para aumentar su satisfacción y calidad de vida, incluso puede ser rentable para la sociedad al mantener la capacidad de trabajo y reducir los costos de la ayuda domiciliaria y la atención de custodia al mantener activas a las personas con EM.<sup>44</sup>

La American Academy of Neurology ha publicado recientemente los resultados de un grupo de trabajo multidisciplinario para la creación de nuevas medidas de calidad destinadas a la mejoría de los cuidados y resultados de pacientes con EM. Estos indicadores son útiles para medir la provisión de la atención más que para valorar resultados clínicos, dado que solo tres aspectos valoran resultados clínicos.<sup>236</sup> La EM provoca una alteración multidimensional, el apoyo que requieren los pacientes es interdisciplinar. La coordinación de todos los especialistas implicados es esencial para la atención adecuada del paciente a fin de contribuir a su mejora continua.<sup>44</sup>

En Europa, en el año 2005, se estimó que el coste global de la enfermedad fue de 12,5 billones de euros entre gastos directos e indirectos.<sup>237</sup> El compromiso inherente de diferentes profesionales de la salud en el proceso de neurorrehabilitación estableció que la intervención multimodal a los pacientes es de mayor efectividad desde el espectro biomédico y psicosocial en el proceso de atención integral.<sup>238</sup> Evaluar la calidad de vida es un fenómeno de suma importancia al afrontar la neurorrehabilitación en enfermedades crónicas, ya sea porque favorece la adherencia al tratamiento del paciente y su familia, su persistencia y ser un área que refleja de manera tangible la eficacia de toda neurorrehabilitación.<sup>239</sup> El tratamiento eficaz de enfermedades crónicas multisintomáticas como la EM requiere de un enfoque multimodal.<sup>240</sup>

Por lo tanto, se puede concluir que se asume una IM en pacientes con EMRR como el uso concurrente de intervenciones terapéuticas separadas con diferentes mecanismos de acción dentro de una disciplina, es decir, utiliza varias formas validadas de intervenir en un mismo problema de salud. El autor de la tesis apunta la necesidad de desarrollar IM en pacientes con EM que combine un conjunto de tratamientos farmacológicos y no farmacológicos, donde la propuesta brinda características particulares que pueden diferenciarla de otras a nivel nacional e internacional. Se manifiesta la necesidad de instrumentar intervenciones que contribuyan a situar a la EM al mismo nivel de atención que otras enfermedades crónicas no transmisibles, partiendo de un enfoque más integral, con énfasis en la CVRS.

## **CAPÍTULO 2: DISEÑO METODOLÓGICO**

## CAPÍTULO 2. DISEÑO METODOLÓGICO

La investigación clasifica como de innovación tecnológica, de intervención-mixta, de integración múltiple;<sup>241</sup> se realizó en el Hospital Universitario Arnaldo Milián Castro, de Villa Clara, con pacientes con diagnóstico de EMRR en el período comprendido de enero de 2014 a diciembre de 2020.

Para la mejor comprensión de la metodología utilizada en esta investigación se describe está por separado según cada una de las tres etapas del estudio. Para garantizar la comprensión del algoritmo metodológico utilizado en la tesis, garantía de la replicabilidad de este diseño, el autor confeccionó un esquema, que se expone en la Figura 1 en el anexo 1. La clasificación de los tipos de estudio se realiza con la nomenclatura propuesta por Röhrig.<sup>242</sup>

### 2.1. Clasificación de la investigación por etapas

**Etapla 1.** Caracterización sociodemográfica, clínica y por neuroimagen. Diagnóstico de necesidades percibidas por los pacientes sobre conocimientos, preocupaciones y asistencia médica.

- Caracterización sociodemográfica, clínica y por neuroimagen de los pacientes con EMRR en Villa Clara.

*Tipo de estudio:* estudio descriptivo y transversal.

- Diagnóstico de las necesidades percibidas por los pacientes sobre conocimientos, preocupaciones y asistencia médica.

*Tipo de estudio:* estudio con enfoque mixto secuencial.

*Contextualización:* el estudio se realizó con pacientes atendidos en la consulta multidisciplinaria de EM en el Hospital Universitario Arnaldo Milián Castro, de Villa Clara, con diagnóstico de EMRR en el período comprendido de enero de 2014 a diciembre de 2020.

**Etapla 2.** Diseño de una intervención multimodal. Valorar por criterio de especialistas.

- Diseño de una intervención multimodal: se utilizó el método sistémico-estructural que permitió la organización sistémica de la propuesta.

- Valorar por criterio de especialistas: método de criterio de especialistas.

*Contextualización:* el estudio se realizó en el Hospital Universitario Arnaldo Milián Castro, de Villa Clara, en el período comprendido de enero de 2014 a diciembre de 2020.

**Etapa 3.** Determinar la influencia de la intervención multimodal en la calidad de vida relacionada con la salud

**Etapa 3. Subetapa 1:** Determinar los marcadores clínicos y de neuroimágenes de la respuesta al tratamiento con INF  $\beta$ -1a.

*Tipo de estudio:* se realizó un estudio observacional de casos y controles, de tipo longitudinal. El seguimiento temporal se llevó a cabo durante tres años.

*Contextualización:* se trabajó con dos grupos. El primero quedó conformado por los pacientes con EMRR que recibían tratamiento con INF  $\beta$ -1a, mientras que los del segundo grupo no recibían tratamiento con FME de la enfermedad. Todos los participantes formaban parte de la “Estrategia para el seguimiento multidisciplinario de los pacientes con esclerosis múltiple del Hospital Universitario Arnaldo Milián Castro de Santa Clara”,<sup>16</sup> en el período comprendido de enero del 2014 a diciembre del 2020. La Tabla 1 en el anexo 2 muestra la línea temporal del estudio, así como los instrumentos utilizados para realizar las mediciones de las variables de interés.

**Etapa 3. Subetapa 2:** Determinar la influencia de una intervención multimodal en la función neuropsicológica, emocional y calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes con EMRR

*Tipo de estudio:* se realizó un estudio cuasiexperimental con dos grupos (estudio y control). Estos estudios se caracterizan por la ausencia de aleatorización de los participantes a las condiciones de la intervención.<sup>243, 244</sup>

*Contextualización:* todos los participantes formaban parte de la “Estrategia multidisciplinaria para el seguimiento de los pacientes con esclerosis múltiple del Hospital Universitario Arnaldo Milián Castro de Santa Clara”,<sup>16</sup> en el período comprendido de enero de 2014 a diciembre de 2020.

## 2.2. Población y muestra

La delimitación de la población se ajustó a los criterios de diagnóstico y temporalidad. Se incluyeron todos los pacientes con criterios diagnósticos de EMRR atendidos en el Servicio de Neurología del Hospital Universitario Arnaldo Milián Castro en el periodo comprendido entre 2014 y 2020. Se establecieron criterios adicionales para la conformación de los dos grupos de estudios, los cuales se relacionan a continuación. En este sentido el muestreo en la presente investigación se clasifica como no-probabilístico.

Criterios de inclusión para el grupo de estudio de pacientes con EMRR, se consideraron los siguientes:

- Pacientes con diagnóstico de EMRR. (Criterios Diagnósticos McDonald 2010,<sup>90</sup> McDonald 2017<sup>110</sup>). (Ver cuadros 1 y 2 respectivamente en el anexo 3)
- Pacientes que mostraran voluntad a participar en el estudio a través de la firma del consentimiento informado. (Ver anexo 4)
- Iniciar o haber iniciado tratamiento con INF  $\beta$ -1a Sc a dosis de 44  $\mu$ g administrado 3 dosis semanales; completar o haber completado 12 meses de tratamiento con buena adherencia a él y disponer de un seguimiento mínimo de tres años.
- Pacientes mayores de 18 años.

Criterios de inclusión para el grupo de control en lista de espera de pacientes con EMRR, se consideraron los siguientes:

- Pacientes con diagnóstico de EMRR. (Criterios Diagnósticos McDonald 2010,<sup>90</sup> McDonald 2017<sup>110</sup>) (ver cuadros 1 y 2 respectivamente en el anexo 3)
- Pacientes que mostraran voluntad a participar en el estudio en el grupo de control en lista de espera a través de la firma del consentimiento informado. (ver anexo 5)
- Pacientes con EMRR que no tienen ni han tenido tratamiento con INF  $\beta$ -1a, pero sí tratamiento sintomático, psicológico, rehabilitador que fueron atendidos en la consulta de EM, durante el período de estudio y forman

parte también al igual que el primer grupo de la Estrategia para el seguimiento multidisciplinario de los pacientes con EM del Hospital Universitario Arnaldo Milián Castro de Santa Clara.<sup>15, 16</sup>

- Pacientes mayores de 18 años.

El grupo de control en lista de espera: es un grupo de participantes que no reciben el tratamiento experimental (IM) y sí el tratamiento físico-convencional, pero que se ponen en una lista de espera para recibir la intervención después de que lo hace el grupo de estudio. Proporciona una comparación para determinar si el tratamiento tuvo un efecto. Permite a los participantes en la lista de espera la oportunidad de obtener la intervención en una fecha posterior. Su uso está referido en estudios previos de intervención con pacientes con EM.<sup>245, 246</sup>

Criterios de exclusión para ambos grupos:

- Pacientes afectados con otras formas clínicas de la enfermedad (SCA, EMPP y EMSP).
- Haber presentado un brote de la enfermedad durante los últimos 30 días previos al inicio del estudio.
- Presentar alteraciones a nivel psicótico o urgencia médica que interfirieran con la participación en el estudio.

Criterios de salida:

- Pacientes que manifestaran su deseo por abandonar el estudio.
- Pacientes que no completaran todas las sesiones de evaluación.
- Pacientes que presentaran brotes o conversión hacia otras formas clínicas.

La muestra quedó conformada por un total de 78 participantes los cuales integraron dos grupos equivalentes de 39 pacientes cada uno. La Figura 2 en el anexo 6 muestra el diagrama de flujo de la muestra participante en el estudio.

### **2.3. Métodos e instrumentos utilizados para la obtención de la información**

Los instrumentos que se describen a continuación se clasifican en *generales, clínicos, funcionales, neuropsicológicos, de calidad de vida y de funcionamiento emocional*.

### 2.3.1. Instrumentos para la exploración de las variables generales

*Revisión de la historia clínica:* permitió la extracción de la información relacionada con los pacientes, así como el registro de su seguimiento durante todas las etapas del proceso de investigación.

*Cuestionario sociodemográfico y clínico (ver anexo 7):* se trata de un cuestionario breve en el que se registran variables cuantitativas como la edad, edad de inicio, años de evolución, el grado de discapacidad según la escala EDDS y otras variables de interés: género, origen étnico, manifestaciones clínicas y alteraciones del cuerpo calloso.

Grupo focal con los pacientes de EMRR (ver anexo 8): posibilitó obtener información sobre su estado funcional, emocional, CVRS y necesidades percibidas sobre conocimientos, preocupaciones y control de la enfermedad.

Entrevista estructurada (ver anexo 9): aplicada de forma individual a los pacientes con EMRR que proporcionó información sobre sus necesidades percibidas sobre conocimientos, preocupaciones y control de la enfermedad.

Encuesta para criterio de los especialistas (ver anexo 10): La encuesta se aplicó para identificar las valoraciones de los especialistas respecto a la propuesta de la IM diseñada. El cuestionario estuvo constituido por 7 indicadores que dirigieron la exploración de la estructura, pertinencia, suficiencia y calidad de la IM propuesta.

### 2.3.2. Instrumentos para la exploración de variables clínicas

**Escala de Estado de Discapacidad Expandida (Expanded Disability Status Scale-EDSS-).** (Ver anexo 11)

*Objetivo:* establecer el grado de discapacidad de los pacientes. *Descripción:* fue introducida por Kurtzke (1983) y constituye el método de cuantificación de la discapacidad física de la EM universalmente empleado. Su cuantificación está basada en la afectación de ocho sistemas funcionales (visual, afectación de tronco cerebral, motor, sensitivo, cerebelo vestibular, vesicoesfinteriano y sexual, mental y otros), pero su puntuación está muy condicionada por la capacidad de deambulación.<sup>247</sup>

*Interpretación:* sus puntuaciones oscilan desde un mínimo de 0 (ninguna anomalía en la exploración) a 10 (muerte debido a una complicación directa de la enfermedad), con incrementos de 0,5 puntos conforme aumenta la discapacidad neurológica. Con el objetivo de simplificar globalmente su interpretación, a continuación, se describen las puntuaciones EDSS agrupadas en función de un grado similar de discapacidad y establecidas a partir de puntuaciones especialmente relevantes.

- EDSS: 0-1,5: representa los pacientes sin ningún grado de discapacidad, reflejan una exploración neurológica sin ninguna alteración (EDSS: 0) o mínimas alteraciones clínicas (EDSS: 1-1,5).
- EDSS: 2-3,5: refleja una discapacidad mínima (EDSS: 2-2,5) o leve (3-3,5). El paciente es completamente ambulante.
- EDSS: 4-5,5: a partir de una EDSS de 4 el paciente, aunque ambulante, puede necesitar ayuda a partir de una determinada distancia (500 metros o más). Una puntuación de 5 refleja la presencia de limitaciones importantes en la vida diaria. Representa una discapacidad moderada.
- EDSS: 6-10: representa una discapacidad grave. Una puntuación EDSS=6 refleja la necesidad de apoyo para caminar (bastón) y una puntuación EDSS=7 representa a los pacientes en silla de ruedas. Una puntuación de 8,0 = básicamente limitado a la cama o a una silla, de 9,0 = paciente inválido en cama, puede comunicarse y comer. Una puntuación de 10 = muerte por esclerosis múltiple.

**Rio Score.** (Ver anexo 12)

*Objetivo:* identificar a pacientes con EM con un mayor riesgo de desarrollar actividad clínica o progresión de la discapacidad durante el tratamiento con interferón beta, es decir, es útil para determinar respuesta al tratamiento.

*Descripción:* propuesta por Rio y colaboradores <sup>123</sup> como criterios para la respuesta al tratamiento con INF  $\beta$ -1a. Este sistema puntúa a los pacientes de 0 a 3 basándose en la presencia de brotes, el incremento de al menos un punto en la EDSS o la presencia de lesiones activas en la RMN durante el primer año de tratamiento con INF  $\beta$ -1a. Su uso es validado por varias investigaciones en

cohorte de pacientes de forma amplia, independiente y multicéntrica, tratados con ese fármaco.<sup>32</sup>

*Interpretación:* cada paciente puede ser positivo para brotes, incremento de la EDSS o actividad de la RMN. Positivo para brotes indica que los pacientes tienen al menos un brote durante el primer año de tratamiento; positivo en el incremento de EDSS indica un incremento de al menos un punto en esa escala durante el primer año de tratamiento y positivo para la actividad de la RMN indica presencia de más de dos lesiones activas (ya sean nuevas o lesiones que mostraban captación de contraste) en la RMN realizada tras un año de terapia.

### **2.3.3. Instrumentos para la exploración de variables funcionales (actividades de vida diaria e impacto de la fatiga)**

**Índice de Barthel (IB).** (Ver anexo 13)

*Objetivo:* medir la capacidad de una persona para realizar las actividades de la vida diaria (AVD) consideradas como básicas, permite obtener una estimación cuantitativa de su grado de independencia. *Descripción:* medida genérica que valora el nivel de independencia del paciente con respecto a la realización de algunas AVD. Asigna diferentes puntuaciones y ponderaciones según la capacidad del sujeto examinado para llevar a cabo estas actividades.<sup>248, 249</sup> Mide la capacidad de la persona para su independencia o dependencia en su realización.<sup>250</sup> Las actividades básicas de la vida diaria incluidas en el índice son diez: comer, trasladarse entre la silla y la cama, aseo personal, uso del retrete, bañarse/ ducharse, desplazarse (andar en superficie lisa o en silla de ruedas), subir/bajar escaleras, vestirse/desvestirse, control de heces y control de orina.

El IB de cada paciente se evalúa al principio y durante el tratamiento de rehabilitación, así como al momento del alta (máximo avance). De esta manera es posible determinar cuál es el estado funcional del paciente y cómo ha progresado hacia la independencia;<sup>248, 249</sup> también está relacionado con la respuesta a los tratamientos de rehabilitación: aquellos pacientes con mayores puntuaciones (menor grado de discapacidad) presentan mejor respuesta a la rehabilitación.<sup>251</sup>

*Interpretación:* el rango de posibles valores del IB está entre 0 y 100, con intervalos de 5 puntos: a menor puntuación, más dependencia; a mayor

puntuación, más independencia. Los puntos de corte sugeridos por algunos autores para facilitar la interpretación son: I) 0-20 dependencia total; II) 21-60 dependencia severa; III) 61-90 dependencia moderada; IV) 91-99 dependencia escasa y V) 100 total independencia.

**Escala de impacto diario de la fatiga (MFIS-Modified Fatigue Impact Scale-).**  
(Ver anexo 14)

*Objetivo:* analizar los diferentes aspectos de la fatiga mediante la evaluación del impacto en el funcionamiento físico, cognitivo y psicosocial. *Descripción:* la Escala de Impacto Diario de la Fatiga (MFIS) es una adaptación de la escala de impacto de fatiga, instrumento utilizado para mensurar y cuantificar la fatiga en todas aquellas condiciones médicas en la que la fatiga constituye un síntoma prominente, incluida la EM.<sup>252</sup> En el estudio se ha empleado la adaptación española validada por el grupo de Martínez-Martín,<sup>253</sup> que ya ha sido empleada con anterioridad en estos pacientes y ha demostrado su validez y fiabilidad.<sup>254</sup>

Esta adaptación está diseñada específicamente para valorar la fatiga existente en un mismo día, con el objeto de reflejar los cambios diarios del síntoma. La puntuación final se obtiene al sumar la puntuación individual de cada ítem, que presenta 5 posibles respuestas, que abarcan desde: 0 = ningún problema hasta el 4 = problema extremo. Las puntuaciones más altas reflejan una fatiga más severa. *Interpretación:* se considera como punto de corte para determinar la presencia de fatiga una puntuación  $\geq 38$ .<sup>255, 256</sup>

#### **2.3.4. Instrumentos para la exploración de variables neuropsicológicas**

**Symbol Digit Modalities Test (SDMT).** (Ver anexo 15)

*Objetivo:* explorar los procesos de atención y velocidad del procesamiento de la información. *Descripción:* el test neuropsicológico fue creado por Smith en 1982, en sustitución a la forma de dígitos y signos de Wechslers.<sup>257</sup> La validación española y actualizada del SDMT es una conocida prueba neuropsicológica focalizada en la valoración de determinados dominios neurocognitivos: la memoria de trabajo, la velocidad del procesamiento de la información, la atención (sostenida, focalizada y selectiva) y la función visoespacial. El objetivo del test consiste en identificar nueve símbolos con diferentes formas geométricas, que se

corresponden con los números del 1 al 9. A continuación, se debe cubrir a mano una serie de casillas en blanco, situadas bajo una figura geométrica y escribir el número correspondiente.

*Interpretación:* tras un periodo de prueba en el que se le permite ayudar al sujeto a cubrir las 10 primeras casillas, se cronometran 90 segundos durante los cuales se debe cubrir el mayor número de casillas posible. La puntuación obtenida representa el número de respuestas correctas del sujeto.<sup>258</sup>

### **Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT).** (Ver anexo 16)

*Objetivo:* evaluar la velocidad de procesamiento, la memoria de trabajo, la flexibilidad cognitiva, así como el cálculo y la estabilidad de la estrategia (funciones ejecutivas). *Descripción:* es una medida de atención mantenida, atención dividida (número de cosas que se pueden manejar a la par), inhibición de respuesta y velocidad de procesamiento. Se instruye al participante para que sume pares de dígitos, de modo que cada uno se sume siempre al que precede y diga el resultado en voz alta; por ejemplo, en la secuencia 2, 3, 5 el participante debería sumar el 2 y el 3 y responder 5; a continuación, sumar el 3 y el 5 y responder 8 y así sucesivamente.

*Interpretación:* la prueba consta de dos partes, cada una con 60 dígitos, con un pequeño descanso entre partes. En la primera parte o forma lenta, los números se presentan cada tres segundos. En la forma rápida, el intervalo entre números es de dos segundos. Se contabiliza el número de aciertos en cada parte.<sup>259</sup>

### **Test de Fluidez Verbal Fonética y Semántica.** (Ver anexo 17)

*Objetivo:* se empleó para la evaluación del control ejecutivo y la inhibición de interferencias. *Descripción:* la fluidez verbal es una tarea de producción lingüística que requiere la puesta en marcha de los mecanismos de acceso al léxico, sin embargo, esta tarea también brinda información acerca de la capacidad de almacenamiento del sistema mnésico semántico, la habilidad para recuperar la información guardada en la memoria y la indemnidad de las funciones ejecutivas, particularmente a través de la capacidad de organizar el pensamiento y las estrategias utilizadas para la búsqueda de palabras, de modo que cuenta con un gran valor para el examen de las funciones ejecutivas.<sup>260, 261</sup>

Para el estudio de la fluidez verbal fonética se administró la prueba de fluidez verbal. Se trata de una tarea de producción oral de palabras ante consignas fonéticas. Se emplea la triada FAS (Esta tarea permite evaluar la fluidez fonológica, pidiéndole a un sujeto que diga tantas palabras como pueda que comiencen con la letra 'F', 'A', y 'S'), el sujeto tiene que evocar en un minuto todas las palabras que conozca que empiecen con cada una de las letras de esta triada. Se establecen varias restricciones como la exclusión de nombres propios, números y diminutivos-aumentativos. De manera similar, la tarea de fluidez verbal semántica consiste en la producción oral de palabras atendiendo a la categoría semántica “animales”.<sup>262</sup> El sujeto debe decir en un minuto todos los animales que le sea posible. Trabajos actuales subrayan la idoneidad de los test de fluencia verbal como screening de deterioro cognitivo en la EM.<sup>263</sup>

**Test Stroop de palabras-colores (Stroop Test).** (Ver anexo 18)

*Objetivo:* evaluar interferencia cognitiva (control inhibitorio). *Descripción:* el efecto Stroop, originalmente descrito por su descubridor, John R. Stroop en 1935,<sup>264</sup> consiste en la incongruencia o incompatibilidad existente entre el color en que está impresa la palabra y el significado de dichas palabras (ejemplo: la palabra verde escrita en rojo). Comercializado como test de Palabras y Colores,<sup>265</sup> esta prueba evalúa la capacidad de cambio de una estrategia que inhibe la respuesta habitual o automática y ofrece una nueva respuesta ante nuevas exigencias estímulares.

El Stroop se ha empleado para explorar el funcionamiento ejecutivo que evalúa la atención selectiva, la flexibilidad-rigidez cognitiva que determina la capacidad para inhibir y controlar una respuesta dominante y la velocidad de procesamiento de la información. En este contexto, la flexibilidad cognitiva consiste en la capacidad para cambiar de forma rápida y apropiada de un pensamiento o acción a otro, de acuerdo con la demanda de la situación; mientras que la rigidez se refleja en la dificultad para ignorar distracciones y/o la inhabilidad para inhibir respuestas verbales incorrectas, se asocia a una menor capacidad para inhibir o controlar respuestas automáticas.

*Interpretación:* el test consta de tres láminas que deben ser administradas en el siguiente orden:

- Palabras (P), una lámina con la que se valora el número de palabras escritas con tinta negra – en este caso nombres de colores – que el sujeto es capaz de leer en un tiempo dado.
- Colores (C), con la que se valora el número de colores de tinta que el sujetodenomina en el mismo tiempo.
- Palabras-Colores (PC), en la que el sujeto debe denominar los colores de la tinta de palabras en ensayos incongruentes, que inhibe la respuesta automática.

### 2.3.5. Instrumento para la exploración de la CVRS

#### **Cuestionario de Calidad de Vida para la esclerosis múltiple (Multiple Sclerosis Quality of Life-54, MSQoL-54). (Ver anexo 19)**

*Objetivo:* explorar la CVRS en los pacientes. *Descripción:* es un instrumento de medida de la CVRS específico para EM. Se trata de un cuestionario autoadministrado cuya cumplimentación dura aproximadamente entre 15 y 20 minutos. El instrumento tiene como núcleo el cuestionario genérico de salud Short From para permitir la comparación de la CVRS de los pacientes con EM a los de otras poblaciones de pacientes y para la población en general.

Para mejorar las comparaciones dentro de los grupos de pacientes con EM, se complementaron con 18 ítems específicos de EM, creados a partir de la revisión de la literatura y la aportación de especialistas en esa enfermedad.<sup>266</sup> Fue elaborado en Estados Unidos por la Dra. Bárbara Vickrey y ha sido adaptado y validado a numerosos países (Francia, Italia, Alemania, Serbia, Japón y Turquía) con resultados similares a la versión original.<sup>267, 268</sup>

Consta en total de 54 ítems, 52 distribuidos en 12 dimensiones, más dos ítems individuales que miden cambios en el estado de salud (comparación de la salud actual con la de hace un año) y satisfacción con la función sexual. Las 12 dimensiones que constituyen el instrumento son: salud física, limitaciones de rol por problemas físicos, limitaciones por problemas emocionales, dolor, bienestar emocional, energía, percepción de la salud, función social, función cognitiva, preocupación por la salud, función sexual y calidad de vida en general. Las opciones de respuesta forman escalas de tipo Likert que evalúan intensidad o

frecuencia, y las preguntas se refieren a las cuatro últimas semanas. La puntuación total de cada una de las dimensiones tiene un recorrido de 0 a 100, donde un valor más elevado indica mejor calidad de vida relacionada con la salud. Se obtienen dos subtotales mediante las puntuaciones de cada dimensión, correspondientes a dos escalas: salud mental y salud física. El cálculo de los subtotales se obtiene al ponderar las dimensiones correspondientes.

La validez de constructo fue apoyada por las asociaciones significativas entre MSQOL-54 escalas y grado de severidad de los síntomas de la EM en el año anterior, el nivel de la deambulacion, limitaciones de empleo debido a la salud, ingreso en el hospital en el año anterior y los síntomas depresivos.<sup>269</sup> Ha sido validado para la población adulta española por Aymerich y colaboradores en 2006. La versión española es comprensible y su administración factible en la población a la que va dirigido el instrumento. La participación de los pacientes, expertos y autores originales en el proceso de adaptación ha permitido obtener una versión pretest adecuada para su administración en muestras de pacientes cualquiera que sea su grado de discapacidad.<sup>266</sup>

### **2.3.6. Instrumento para la exploración de variables de funcionamiento emocional (ansiedad/depresión)**

#### **Inventario de Depresión de Beck (BDI-II).** (Ver anexo 20)

*Objetivo:* evaluar la presencia de depresión tanto en la práctica clínica como en investigación. *Descripción:* el Inventario de Depresión de Beck, conocido por el acrónimo de su nombre original en inglés (Beck Depression Inventory) es un cuestionario autoaplicado de 21 ítems que se ha convertido en el test de autoinforme más utilizado para evaluar la depresión tanto en la práctica clínica como en investigación,<sup>270</sup> supera con creces al resto de instrumentos de mayor reputación en el ámbito de la depresión, como la escala de valoración de la depresión de Hamilton, o la escala de depresión del centro de estudios epidemiológicos.

La versión original de 1961 consta de 21 ítems, se publicaron posteriormente dos revisiones: la BDI-IA en 1979<sup>271</sup> y la BDI-II en 1996.<sup>272</sup> Existen versiones de adaptación española como la de Vázquez y Sanz<sup>273</sup> y la de 1979 (BDI-IA). En este

trabajo se ha utilizado la revisión definitiva de 1996 (BDI-II) que parece superior a su predecesor -el BDI-I cubre en mayor medida los criterios del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales de la Asociación Psiquiátrica Americana para la depresión-, la utilidad del BDI-II para detectar trastornos depresivos tanto en la población española general como en muestras clínicas de pacientes con trastornos mentales ha sido verificada por numerosos autores. Lasa<sup>274</sup> describe en una muestra aleatoria de 1250 personas que las puntuaciones de 12 o 13 obtienen un 98 % de eficiencia diagnóstica en trastornos depresivos.

*Interpretación:* el paciente tiene que seleccionar para cada ítem, la alternativa de respuesta que mejor refleje su situación durante el momento actual y la última semana. La puntuación en cada ítem del BDI-IA varía de 0 a 3, las frases u opciones están graduadas según su gravedad; en el caso de que el sujeto elija más de una alternativa en un ítem dado, se considera solo la puntuación de la frase elegida de mayor gravedad. El rango de la puntuación obtenida es de 0-63 puntos.

#### **Inventario de Ansiedad de Beck (BAI).** (Ver anexo 21)

*Objetivo:* identificar síntomas ansiosos y cuantificar su intensidad. *Descripción:* el inventario de ansiedad de Beck, conocido por su acrónimo en inglés (Beck Anxiety Inventory BAI) es un cuestionario de 5 minutos que sirve para identificar síntomas ansiosos y cuantificar su intensidad. Aunque se han publicado dos ediciones del manual del original (Beck y Steer, 1990<sup>275</sup>, 1993<sup>276</sup>) no ha habido variaciones en el contenido del instrumento.

El BAI se construyó con la intención de disponer de una medida de ansiedad clínica que a su vez permitiera discriminar la ansiedad de la depresión. En este sentido, el BAI se distingue, en cuanto a su contenido, por evaluar sobre todo síntomas fisiológicos: 14 de sus 21 ítems (el 67 %) se refieren a síntomas fisiológicos, mientras que solo cuatro evalúan aspectos cognitivos, y tres aspectos afectivos. Esta alta dependencia de los síntomas fisiológicos hace que el BAI sea una medición especialmente fiable en los trastornos de ansiedad con un alto componente fisiológico tales como el trastorno de angustia, pero algo menos en los trastornos con un componente motor o cognitivo más fuerte, por ejemplo: la

fobia social, el trastorno obsesivo-compulsivo o el trastorno de ansiedad generalizada, donde pueden existir síntomas de ansiedad no relacionados con las crisis de angustia (p. ej., la preocupación excesiva o anticipación ansiosa, la evitación de los estímulos ansiógenos, obsesiones o compulsiones). En este estudio se ha utilizado la adaptación de Magán,<sup>277</sup> única versión española del BAI.

*Interpretación:* cada ítem del BAI recoge un síntoma de ansiedad y para cada uno de ellos la persona evaluada debe indicar el grado en que se ha visto afectada por él, durante la última semana. Se utiliza para ello una escala tipo Likert de cuatro puntos: 0 (Nada en absoluto), 1 (Levemente, no me molestó mucho), 2 (Moderadamente, fue muy desagradable, pero podía soportarlo), o 3 (Gravemente, casi no podía soportarlo). Finalmente se obtiene una puntuación total cuyo rango es de 0 a 63.

#### **2.4. Operacionalización de las variables**

Variables sociodemográficas y clínicas: edad, género, origen étnico, edad de debut, años de evolución, nivel de discapacidad (EDSS), manifestaciones clínicas, número de lesiones en RMN, localización de las lesiones en RMN, alteraciones del cuerpo calloso, presencia de bandas oligoclonales (BO) en líquido cefalorraquídeo (LCR), concentraciones de inmunoglobulina G en LCR, brotes de la enfermedad, tasa anualizada de brotes, lesiones que realzan Gd, nuevas lesiones en T2, lesiones activas en RMN y RS. (Ver la Tabla 2 en anexo 22)

Variables para las actividades de la vida diaria, neuropsicológicas, emocionales y de CVRS: actividades de la vida diaria, velocidad de procesamiento de la información y atención, velocidad de procesamiento de la información y memoria de trabajo, fluencia verbal (fonética y semántica), control inhibitorio, fatiga, depresión, ansiedad, y CVRS. (Ver la Tabla 3 en anexo 21)

#### **2.5 Procedimientos**

**Etapa I.** Se procedió a la caracterización sociodemográfica, clínica, estudio inmunológico del LCR y por neuroimagen de los pacientes a través de la revisión de la historia clínica y el llenado del cuestionario sociodemográfico y clínico. Esta etapa comprendió además un grupo focal y entrevista estructurada a los pacientes con EMRR para determinar las necesidades percibidas por ellos sobre

conocimientos, preocupaciones y atención de la enfermedad. A los criterios aportados por los pacientes se les realizó un análisis de contenido, así como el procesamiento estadístico pertinente.

Los resultados del diagnóstico permitieron la caracterización de las necesidades de IM de los pacientes y brindó información comprensible para el diseño de la intervención. Concluida la caracterización y diagnóstico de necesidades se informó a las participantes sobre la posibilidad de incluirse en la tercera etapa del estudio, en la cual se implementaría la IM, para lo que se requería de su disponibilidad y disposición.

**Etapa II.** Esta etapa de la investigación tenía como propósito desarrollar una intervención multimodal sustentada<sup>278-282</sup> en los enfoques teóricos y metodológicos abordados. El mismo, tuvo como objetivo general contribuir a la potenciación de la CVRS de los pacientes con EMRR mediante la sistematización de tratamiento farmacológico y no farmacológico.

Para el desarrollo de la IM se consideraron los antecedentes de investigaciones de intervención en pacientes con EMRR en un primer momento.<sup>158, 283-286</sup> Posteriormente se pasó al proceso de diseño e implementación que consideró las necesidades en relación con la CVRS en los pacientes y el criterio de los especialistas que manejan la enfermedad pero que no participaron directamente en la atención de la muestra seleccionada.

La intervención multimodal se estructuró desde una perspectiva más integral. Se desarrolló en el Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro, por un período comprendido de enero de 2014 a diciembre 2020.

Dosificación de las actividades correspondiente a la intervención multimodal:

Lugar: Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro.

**Subetapa 1.** Determinar los marcadores clínicos y de neuroimágenes respuesta al tratamiento con INF  $\beta$ -1a

FME: INF  $\beta$ -1a: 44  $\mu$ g administrado por vía subcutánea, tres veces por semana durante tres años.

Población de estudio: pacientes con diagnóstico de EMRR.

**Subetapa 2.** Determinar la influencia de una intervención multimodal en la función neuropsicológica, emocional y CVRS de los pacientes con EMRR

Duración total de la intervención: 4 semanas cada 6 meses durante 1 año.

Frecuencia de tratamiento semanal: 5 frecuencias semanales de lunes a viernes.

En este sentido quedaron seleccionados los grupos:

*Grupo de estudio:* pacientes con EMRR, que participaron en la intervención multimodal que consistía en tratamiento inmunomodulador con INF  $\beta$ -1a administrado por vía subcutánea tres veces por semana, tratamiento neurorrehabilitador integral, que lo recibieron ingresados durante cuatro semanas cada seis meses durante un año; en la sala de rehabilitación del referido Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro.

*Grupo de control:* pacientes con EMRR que no recibían tratamiento inmunomodulador con INF  $\beta$ -1a que participaron en el tratamiento físico-convencional. Los pacientes pertenecientes al grupo de control declarado como grupo en lista de espera se les aplicó el tratamiento farmacológico según síntomas y tratamiento físico-convencional en adecuadas condiciones de privacidad, iluminación, ventilación y con la posibilidad de que en un período posterior también puedan incorporarse a la propuesta de tratamiento multimodal que se aplicó en el grupo estudio.

*Intervención multimodal:* se centró en la aplicación de las diferentes actividades de la intervención que incluían: tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad (INF  $\beta$ -1a), terapia física, terapia ocupacional para el entrenamiento de las actividades de la vida diaria, terapia de lenguaje, psicoterapia de apoyo para la atención de la crisis depresiva y de ansiedad, estimulación cognitiva y trabajo social.

La IM comprendió el tratamiento con INF  $\beta$ -1a y la práctica repetitiva de algunas modalidades de neurorrehabilitación integral con el propósito de potenciar la función neuropsicológica, emocional y CVRS de los pacientes con EMRR, así como proporcionar recursos compensatorios dirigidos a las actividades de la vida cotidiana. El paciente recibió tratamiento institucionalizado en el servicio de

rehabilitación durante cuatro semanas cada seis meses en el transcurso de un año.

*Tratamiento físico-convencional:* los pacientes realizaron un programa de ejercicios aeróbicos durante cuatro semanas cada 6 meses durante un año, con una frecuencia de cinco veces por semana. Los ejercicios aeróbicos de resistencia graduada se distribuyeron en dos sesiones (mañana y tarde). En la mañana realizaban un ejercicio de estera rodante WNQ-7000a que alcanzó gradualmente un tiempo máximo de 30 minutos, mientras que en la tarde realizaban bicicleta ergométrica, en un intervalo de tres a diez minutos de forma creciente. Ambos son equipos de mecanoterapia que se emplearon para el entrenamiento de la capacidad cardiorrespiratoria. Se realizaron en grupo los ejercicios de Frenkel, cinco veces por semana, con el objetivo de mejorar las habilidades físicas y coordinativas en los pacientes. Recibieron psicoterapia de apoyo emocional en la aceptación y adaptación al diagnóstico, así como a las limitaciones presentadas. También se les atendió en las relaciones interpersonales y directamente con la familia o cuidadores. Con una frecuencia de cinco veces por semana durante 45 minutos. Los pacientes recibieron atención de enfermería para la prevención y educación en la salud para evitar complicaciones como úlceras por decúbito o infecciones urinarias. Se asesoró sobre higiene, cuidado de la piel, tipos de absorbentes o sondas y adecuada alimentación, con una frecuencia de cinco veces por semana durante 45 minutos.

Se tomaron en consideración los criterios de especialistas para el diseño y evaluación de la IM. Se aplicó una encuesta a profesionales de la Psicología, Neurología, Imagenología, Neurofisiología y Medicina Física y Rehabilitación, procedentes de diferentes instituciones de salud de Cuba. La IM en pacientes con EMRR fue evaluada a través del criterio de especialistas, para lo cual se diseñó una encuesta conformada por 7 preguntas. (Ver anexo 10) Fue aplicada como método para la validación de la intervención multimodal con la finalidad de hacer valoraciones conclusivas sobre la aplicabilidad, viabilidad y relevancia que puede tener en la práctica la solución que se propone y brindar recomendaciones sobre qué hacer para perfeccionarla. La selección de los especialistas (ver Tabla 4 en

anexo 24) se realizó de forma intencionada: en total 11 especialistas con más de 10 años de experiencia en el campo de las ciencias de la salud, se consideró en ellos el dominio teórico sobre el tema y la experiencia práctica. De ellos ocho doctores en ciencias (72,7 %), tres especialistas de primer grado (27,7 %), ocho especialistas en segundo grado (72,7 %), once másteres en ciencias (100 %), cuatro investigadores titulares (36,4 %), siete investigadores auxiliares (63,3 %), tres profesores auxiliares (27,7 %), y ocho profesores titulares (72,2 %).

**Etapa III.** Determinar la influencia de la intervención multimodal en la calidad de vida relacionada con la salud

**Subetapa 1.** Determinar los marcadores clínicos y de neuroimagen de respuesta al tratamiento con INF  $\beta$ -1a

Comprendió la inclusión de pacientes con diagnóstico de EMRR (McDonald 2010<sup>90</sup>, 2017<sup>110</sup>), iniciar tratamiento con INF  $\beta$ -1a como primer fármaco inmunomodulador, completar al menos 12 meses de tratamiento con buena adherencia y disponer de un seguimiento mínimo de 3 años. Los pacientes eran evaluados en el momento del inicio del tratamiento, a los 12, 24 y 36 meses. A todos los pacientes se les informaba que debían contactar con los investigadores en caso de presentar nuevos síntomas con el objetivo de evaluar si presentaban un brote. En las consultas se registró la presencia de brotes y el grado de discapacidad valorado con la EDSS.

Evaluaciones por RMN: Los estudios por RMN se obtuvieron en un equipo Siemens Magnetom, de 0,3 Tesla y campo abierto, que utilizó una técnica estándar, con especial atención al correcto reposicionamiento del paciente para permitir el análisis comparativo. Se realizaron las siguientes secuencias: de turbo espín eco con técnicas de contraste T1 con adquisición previa y posterior a la administración de Gd (0,1mmol/kg, obtención de la imagen tras 5 minutos), y T2 y FLAIR. La definición de T1 es la constante de tiempo específico del tejido que describe el retorno de la magnetización longitudinal al estado de equilibrio. El T2 es la constante de tiempo específico del tejido que describe la pérdida de la magnetización transversa.

Dado que el objetivo del estudio es identificar marcadores clínicos y radiológicos de fácil acceso en la práctica clínica, se optó por incluir en el estudio 2 parámetros convencionales que reflejan la actividad inflamatoria de la enfermedad: el número de nuevas lesiones en secuencias potenciadas en T2 y la presencia de actividad inflamatoria reciente en forma de lesiones que se realzan tras la administración de gadolinio en secuencias potenciadas en T1. Un radiólogo experto en el campo de la EM determinó, mediante el estudio comparativo, el número de lesiones nuevas potenciadas en T2, y el de lesiones que presentaban realce tras la administración de Gd en los estudios realizados tras los 12 primeros meses de tratamiento con INF  $\beta$ -1a. En aquellos pacientes que habían recibido tratamiento con metilprednisolona por un brote de la enfermedad durante el mes 12, el estudio se retrasaba 30 días.

La variable de respuesta principal fue la demostración de la persistencia de la actividad de la enfermedad durante los dos años de seguimiento (12-36 meses) definida como la presencia de brotes o de progresión confirmada por el nivel de discapacidad (EDSS); también se estudió la persistencia de los brotes o el acúmulo de discapacidad de manera independiente.

**Subetapa 2:** Determinar la influencia de la intervención multimodal en la función neuropsicológica, emocional y CVRS de los pacientes con EMRR

Se procedió a la elección cuidadosa de la batería de pruebas neuropsicológicas, CVRS, ansiedad, depresión, fatiga e independencia para las actividades de la vida diaria, que tienen en cuenta las características de las variables estudiadas, las particularidades de la enfermedad en cuestión, tiempo de ejecución de los test, así como su fiabilidad. Los métodos y técnicas se aplicaron en condiciones adecuadas donde se tuvo en cuenta la privacidad, iluminación y ventilación para facilitar la comprensión de las instrucciones dadas a los participantes y su disposición para colaborar en la investigación.

Este estudio tuvo como objetivo la evaluación neuropsicológica y CVRS de los pacientes con EMRR; distribuidos en el grupo experimental y el grupo control. La evaluación de la batería de test neuropsicológicos la realizó un psicólogo entrenado en exploración neuropsicológica en estos pacientes, el cual participó

solamente en la aplicación de esta batería en las fechas establecidas para la evaluación (línea base y post-intervención). Por tanto, permaneció a ciegas sobre la pertenencia de los pacientes a los diferentes grupos (experimental y control).

*Evaluación de los resultados:* para valorar la influencia se realizó el último corte de seguimiento al año, después de terminadas las dos intervenciones semestrales tanto en el grupo de estudio y grupo de control. La Figura 3 en el anexo 25 muestra el diagrama del diseño. Los pacientes eran evaluados en el momento del inicio del tratamiento y a los 12 meses para las variables de funcionamiento neuropsicológico, emocional, la fatiga y la CVRS. El nivel de independencia para las actividades de la vida diaria de los pacientes era evaluado al inicio del tratamiento, al primer mes del posingreso del primer semestre, a los 6 meses y a los 12 meses.

## **2.6 Análisis de los datos de la investigación**

El procesamiento de los datos se realizó mediante el SPSS/Windows, versión 21. Durante la investigación los valores de  $p < 0,05$  fueron considerados como significativos. Las tablas y gráficos presentados durante las tres etapas fueron elaborados empleando el programa referido. En la Figura 4 en el anexo 26 se realiza una descripción lógica de la estrategia para el análisis de los resultados del estudio.

## **2.7 Aspectos éticos relacionados con la investigación**

La investigación incluyó y consideró los principios éticos de la Declaración de Helsinki.<sup>287</sup> Se solicitó la aprobación institucional para la realización del proyecto y el consentimiento informado a todos los pacientes involucrados. Ellos recibieron una explicación detallada sobre los objetivos del trabajo y se aclaró que tenían el derecho de abandonar el estudio en cualquier momento, sin consecuencia alguna. Se explicó la importancia de la investigación y cómo, de demostrarse la utilidad de la intervención, otros pacientes también podrían beneficiarse. En todos los casos se respondieron preguntas sobre el estudio y se esclarecieron dudas relacionadas con los procedimientos. Se garantizó la confidencialidad de los datos personales, y los resultados del estudio tendrán fines investigativos exclusivamente.

Los sujetos incluidos en la investigación fueron evaluados en consulta de manera individual y en total privacidad, se respetaron las normas éticas. Los pacientes que formaron parte del grupo de control, también participaron en la intervención con tratamiento físico-convencional, además recibieron psicoterapia de apoyo emocional y atención multidisciplinaria por el equipo de trabajo. Estos pacientes formaron parte del grupo de control en lista de espera, lo que ofrece la oportunidad de participar en la intervención en una fecha posterior.

En este capítulo, se expone el tipo de estudio y las características de la metodología empleada. Se describen todas las técnicas de recogida de la información y la forma en que fueron empleadas, los procedimientos y el procesamiento estadístico, además de tomar en cuenta las consideraciones éticas. La metodología descrita se considera útil por sus posibilidades de aplicación en la población de personas con EMRR.

**CAPÍTULO 3:**  
**ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS**  
**RESULTADOS**

## CAPITULO 3. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

### 3.1. RESULTADOS

#### 3.1.1. Etapa I: Caracterización sociodemográfica, clínica y por neuroimagen de los pacientes con EMRR en Villa Clara. Diagnóstico de las necesidades percibidas por los pacientes sobre conocimientos, preocupaciones y asistencia médica

La caracterización sociodemográfica, clínica y de neuroimagen de los pacientes con EMRR se efectuó a partir del estudio de las variables: edad, género, origen étnico, años de evolución, EDSS, manifestaciones clínicas, imagenológica y estudio inmunológico del LCR analizadas en las Tablas 5, 6, y 7 de los anexos 27, 28 y 29 respectivamente. La edad media de los pacientes estudiados, al contrastarse por grupos se distribuye de forma homogénea, de forma conjunta la media de esta población y su desviación estándar se hallan en  $35 \pm 8,54$  años y se manifiesta en el grupo de estudio con  $34,54 \pm 9,22$  años y para el grupo de control con  $35,46 \pm 7,9$  años.

En la Tabla 5, anexo 27 se puede apreciar que 57 pacientes fueron mujeres, 29 en el grupo de estudio y 28 en el grupo de control. Con respecto al origen étnico 66 fueron caucásicos, distribuidos 33 en cada grupo. Las variables “género” (sexos) y “origen étnico” (color de piel) ofrecen que los grupos no son estadísticamente diferentes. La edad de debut de la enfermedad para ambos grupos se expresa mediante intervalos y ofrece una significación bilateral que marca la no diferencia entre ellos, la edad media y su desviación estándar es  $39,71 \pm 9,86$  años y por grupos estos valores son en el de estudio,  $37,95 \pm 10,86$  años; y en el de control de  $41,46 \pm 8,53$  años.

Los años de evolución de la enfermedad mostraron una media con desviación estándar de  $9,77 \pm 5,36$  años para los pacientes de ambos grupos con  $8,05 \pm 3,60$  años en el grupo de estudio, y  $11,49 \pm 6,26$  en el de control; al contraste con una prueba de medianas para dos muestras independientes se encuentra un valor que marca diferencias entre estos grupos. La progresión de la enfermedad medida por la EDSS muestra al diferenciar los grupos mediante una prueba no paramétrica,

para muestras independientes, un valor indicador de homogeneidad entre estos, donde la mediana y el valor mínimo son los mismos en todos los pacientes estudiados, 1 y 0,5 respectivamente.

Las manifestaciones clínicas iniciales presentes en estos pacientes fueron resumidas en la Tabla 6, anexo 28 donde se aprecia que los síntomas: motor, sensitivo y neuritis óptica son los más frecuentes para ambos grupos.

En la Tabla 7, anexo 29 se puede apreciar que el contraste de las lesiones en SNC detectadas por RMN ofrece una mediana para el total de pacientes de 12 lesiones, con un recorrido entre 8 y 16 que se repiten en el grupo de estudio, donde se marca una mediana de 11 lesiones; en tanto en el grupo de control esta fue de 12 con recorrido entre 10 y 15. La distribución de los pacientes con respecto a la localización de las lesiones mediante RMN reportó que las lesiones supratentoriales, periventriculares, subcorticales e infratentorial fueron las más frecuentes en ambos grupos. La alteración detectada por la RMN a nivel del cuerpo calloso en esta investigación fue normal en el 76,9 %, con una frecuencia de 69,2 % en el grupo de estudio y de 84,6 % en el grupo de control.

También en la Tabla 7, anexo 29 se puede apreciar la presencia de bandas oligoclonales y síntesis de IgG en el estudio inmunológico del LCR: el 66,7 % y 87,2 % respectivamente en el grupo de estudio, mientras en el grupo de control estas cifras fueron de 48,7 % y 79,5 %; en toda la muestra estudiada estas cifras fueron 57,7 % y 83,3 %. En las variables: número de lesiones en RMN, localización periventricular, subcortical, tronco cerebral, bandas oligoclonales en LCR y síntesis intratecal IgG los valores son todos mayores que 0,05; por lo que en ambos grupos presentan frecuencias homogéneas para sus atributos; solo para las variables Infratentorial y alteraciones del cuerpo calloso esta relación difiere al ser sus significaciones bilaterales menores que 0,05. Las variables de localización supratentorial y cordón medular son totalmente homogéneas en su distribución.

### **Diagnóstico de las necesidades percibidas por los pacientes sobre conocimientos, preocupaciones y asistencia médica. Grupo focal y entrevista estructurada con los pacientes con EMRR**

El 100 % de los participantes en el grupo focal refirió preocupaciones con respecto a que pueden llegar a perder su propia autonomía, tener una menor calidad de vida relacionada con la salud, y que exista la posibilidad de presentar discapacidad severa. También expresaron su interés de realizar actividad física el 88,3 % como tratamiento rehabilitador; el 85,7 % refirió preocupación por recibir terapia psicológica; el 80,5 % revelaron que la fatiga es el síntoma que más limita las actividades diarias, seguido de las alteraciones emocionales (78,7 %) y los trastornos de la memoria (68,7 %) cuya presencia es frecuente; tienen dudas sobre el tratamiento para mejorar dichos síntomas. El 100 % mostró preocupación por iniciar un tratamiento estandarizado e integral, pero todos los participantes consideraron útil la propuesta de una intervención para potenciar la CVRS.

En cuanto a la entrevista estructurada, el 100 % de los pacientes refirió necesitar más educación para gestionar mejor la atención de la enfermedad, recibir un servicio de rehabilitación de mayor duración; participar más, junto a su médico, en las decisiones acerca del tratamiento, y la necesidad de ayuda psicológica para la persona con EM. El 95 % de los entrevistados consideró que no existe una buena coordinación entre los distintos profesionales que les atienden, que el tratamiento debe ser en conjunto entre todas las especialidades. El 90 % refirió alteraciones de la memoria y disminución de su calidad de vida. El 100 % tiene interés en disponer de información sobre nuevos tratamientos farmacológicos modificadores de la enfermedad, y necesitan más información sobre los síntomas y cómo mejorar la calidad de vida.

### **3.1.2. Etapa II: Diseño de una intervención multimodal. Valorar por criterio de especialistas**

Se diseñó e implementó una IM a partir de los resultados de la caracterización de los pacientes con EMRR que tomó en consideración el diagnóstico de necesidades. Parte de un modelo integrador donde se implementan de manera dialéctica, creativa y armónica un conjunto de intervenciones farmacológicas y no farmacológicas.

La intervención multimodal incluyó dos subetapas fundamentales de intervención:

Subetapa 1. Determinar los marcadores clínicos y de neuroimágenes de la respuesta al tratamiento con INF  $\beta$ -1a.

Subetapa 2. Determinar la influencia de una intervención multimodal en la función neuropsicológica, emocional y calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes con EMRR.

Estos se aplicaron de forma paralela y dosificada. La intervención está estructurada metodológicamente de la siguiente manera. (Ver Tabla 8 en el anexo 30)

Las acciones, así como las sesiones y su dosificación de la subetapa 1, se describen en el anexo 31 y de la subetapa 2, se describen en el anexo 32.

#### **Valorar por criterio de especialistas**

A partir del análisis de fiabilidad en las respuestas de los especialistas, el valor de Alfa de Cronbach es representativo de una confiabilidad elevada para el grado de concordancia entre los evaluadores y se toma como indicador de la confianza para la prueba realizada que avala la IM del presente estudio. (Tabla 9 en el anexo 33)

La evaluación de los criterios expresados por los especialistas se muestra en la Tabla 10, anexo 34 en la cual se utilizó para evaluar el grado de concordancia de las votaciones de estos el Criterio Delphi y otros procedimientos para la valoración dada a la IM propuesta (ver el anexo 35). La propuesta fue valorada como muy adecuada en cuanto a su aplicabilidad, integración del sistema de interrelaciones entre los diferentes componentes y su participación activa en el proceso, así como

la contribución de la IM en la CVRS de los pacientes con EMRR y su relevancia en la práctica por la solución que se propone.

El proceso estadístico de las votaciones de los especialistas consultados a través de las frecuencias absolutas acumuladas, hasta la inversa a la curva normal mediante la cual se tomaron los valores correspondientes a los indicadores, según las categorías de Muy adecuado, Bastante adecuado, Adecuado, Poco adecuado e Inadecuado ofreció los valores 1,0024 como límite entre la zona Muy adecuada y Bastante adecuada del área de la curva normal; también 1,9668 para el límite entre las categorías de Bastante adecuada y Adecuada; y 3,4894 para categorías Adecuada y Poco adecuada, pues en la concordancia de las respuestas y en el proceso seguido se perdió una categoría. De esa forma, todos los indicadores se ubicaron por debajo del valor de 1,0024; o sea, en el área correspondiente a la valoración Muy adecuada. (Ver la Tabla 10 en el anexo 34)

### **3.1.3. Etapa III. Determinar la influencia de la intervención multimodal en la calidad de vida relacionada con la salud. Subetapa 1: Determinar los marcadores clínicos y de neuroimágenes de la respuesta al tratamiento con Interferón $\beta$ -1a**

En esta sección se reportan los resultados relacionados con la respuesta al tratamiento con INF  $\beta$ -1a. Se pudo valorar en la Tabla 11 en el anexo 36 la influencia de la intervención de acuerdo a las progresiones del nivel de discapacidad (EDSS) y el número de brotes donde se ofrece una alta significación asintótica tanto para el efecto del tiempo como para la relación de los grupos en el tiempo.

La media y desviación estándar porcentual del nivel de discapacidad (EDSS) en la línea base y a los 36 meses, fue de  $17,69 \pm 12,8$  y  $23,7 \pm 18,7$  en el grupo de estudio; y en el control de  $20,5 \pm 15,4$  y  $31,5 \pm 21,3$  respectivamente. La media y la desviación estándar porcentual de los brotes en la línea base y a los 36 meses fue de  $11,3 \pm 5,2$  y  $1,3 \pm 3,3$  respectivamente en el grupo de estudio; y en el grupo de control de  $9,2 \pm 4,8$  y  $4,1 \pm 5,9$  respectivamente.

Se pudo valorar la influencia de la intervención de acuerdo a las progresiones del nivel de discapacidad (EDSS) y el número de brotes, donde se ofrece una alta significación asintótica tanto para el efecto del tiempo como para la relación de los grupos en el tiempo.

En la Tabla 12 en el anexo 37 se puede apreciar la media y desviación estándar de la proporcionalidad de lesiones nuevas en T2; tras los 12 primeros meses de tratamiento fue de  $0,16 \pm 0,48$  para el grupo de estudio y para el de control de  $0,19 \pm 0,033$ . Al culminar ese primer año, la media y desviación estándar proporcional de lesiones que mostraban realce tras administrar gadolinio era  $0,26 \pm 0,44$  para el grupo de estudio y  $0,38 \pm 0,44$  para el grupo de control. La influencia de la intervención valorada desde las lesiones que realzan Gd y nuevas en T2, mostraron valores altamente significativos para las lesiones en T2, y significativas para las obtenidas con realce de Gd al relacionarse mediante una prueba no paramétrica.

En la Tabla 13, anexo 38 se puede apreciar la evaluación del riesgo de actividad clínica durante el seguimiento en cuanto a las progresiones del nivel de discapacidad (EDSS), así como de la presencia de brotes en función de la evolución durante el primer año de tratamiento para ambos grupos: la progresión del nivel de discapacidad (EDSS) durante los 12 primeros meses, la tasa anualizada de brotes antes del tratamiento, la edad de debut de la enfermedad, años de evolución de la enfermedad y lesiones que realzan Gd se asociaron de forma significativa con la razón de ventaja de mayor probabilidad de no progresión para el grupo de estudio, con respecto al grupo de control, por la variable combinada progresión del nivel de discapacidad (EDSS) y brotes. Las variables medidas durante los primeros 12 meses: progresión del nivel de discapacidad (EDSS), los brotes, la edad de debut de la enfermedad, la tasa anualizada de brotes antes del tratamiento y el RS se asociaron de forma significativa con la razón de ventaja de no brotes para el grupo de estudio con respecto al grupo de control en los siguientes 24 a 36 meses.

La tasa anualizada de brotes antes del tratamiento y un  $RS \geq 2$  se asoció de forma significativa con la razón de ventaja de no progresión del nivel de discapacidad

(EDSS) para el grupo de estudio con respecto al grupo de control en los siguientes 24 a 36 meses. La evaluación del riesgo de actividad clínica durante el seguimiento, en función del control durante el primer año de tratamiento para ambos grupos de las variables predictoras: progresión del nivel de discapacidad (EDSS), brotes y progresión del nivel de discapacidad (EDSS) o brotes y contrastarlas con los resultados de estas en el estudio integrado, consideró necesario utilizar para estos contrastes el valor de odds ratio (OR) para medir la razón de ventajas entre el grupo de estudio y el grupo de control. (Ver Tabla 13 en el anexo 38).

En el caso de los años de evolución antes de tratamiento fue necesaria la unión de intervalos motivado por la cantidad de pacientes que se dispersaba en los segmentos concebidos inicialmente, de modo que solo se utilizaron dos de estos para valorar su relación con las variables predictoras. Al tomar en consideración el valor asociado al  $RS \geq 2$  se comprobó que, tanto para la relación de este con la progresión del nivel de discapacidad (EDSS) o para brotes, el grupo de estudio tenía ventajas con significación alta para el contraste entre ellos; y a pesar de que las diferencias, cuando se tomaba en consideración la presencia de ambas condiciones no era significativa, el valor de OR era mayor que 1,3. (Ver Tabla 13 en el anexo 38)

Al realizar un contraste entre los grupos sobre la aparición de progresión del nivel de discapacidad (EDSS) (ver el Gráfico 1 en el anexo 39) mediante un test de Chi cuadrado se calcularon los valores porcentuales (proporcionales) relacionados con la presencia o ausencia de progresiones del nivel de discapacidad (EDSS) y se determinó con dicho procesador, la razón de ventajas en cada uno de los cuatro períodos evaluados: a partir del momento inicial, los grupos de estudio y de control manifestaron una diferencia que se observa también a los 24 meses y al final, que es notable; porque el grupo de estudio muestra una cifra de progresiones inferior en un 20 % con respecto al grupo de control; los cálculos de las razones de ventaja (OR) dan fe de ello al contener en este último análisis un valor de 2,37, lo cual indica que para el grupo que no utiliza el INF  $\beta$ -1a, la aparición de

progresiones del nivel de discapacidad (EDSS) es dos veces más que en el grupo que lo utiliza.

Al término de la intervención se pudo verificar que de los pacientes del grupo que recibieron el fármaco (INF  $\beta$ -1a), el 62 % no presentó brotes, mientras que en el grupo de control fue del 26 %. Desde esta valoración se deduce que el grupo de estudio duplicó la característica referida respecto al grupo de control y lo valida el valor de OR = 3,2. (Ver el Gráfico 2 en el anexo 40)

### **3.1.4. Etapa III: Determinar la influencia de la intervención multimodal en la calidad de vida relacionada con la salud. Subetapa 2: Determinar la influencia de la intervención multimodal en la función neuropsicológica, emocional y calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes con EMRR**

En este estudio se determinó la influencia de la IM en la función neuropsicológica, emocional y CVRS de los pacientes con EMRR. Esto se analiza en las Tablas 14, 15 y 16 en los anexos 41, 42 y 43 respectivamente. En la Tabla 14 anexo 41, se puede apreciar el grado de independencia para las actividades de la vida diaria; de acuerdo con el IB, mostró una media y desviación estándar de la puntuación global inicial de  $87,17 \pm 7,76$  para el grupo de estudio; y para el grupo de control  $84,35 \pm 11,31$ ; lo cual expresa al final de la intervención una media y desviación estándar de la puntuación global de  $95,89 \pm 5,94$  para el grupo de estudio que indica una dependencia mínima; y para el grupo de control de  $81,28 \pm 16,37$ , lo que revela una dependencia moderada.

En la Tabla 15, anexo 42 se aprecia la comparación del funcionamiento neuropsicológico y la fatiga entre los dos grupos *antes* y *después* del tratamiento; bajo la prueba de Mann-Whitney ofreció valores de homogeneidad en el *antes* para las variables velocidad del procesamiento de la información y atención, y fluidez fonética, y mostró diferencias significativas altas en las otras. En el contraste postratamiento todas las variables ofrecieron una significación alta lo que diferencia un grupo del otro, identificando los rangos con valores más altos en el grupo de estudio, excepto para la fatiga.

Al inicio del estudio resulta importante precisar que las diferencias se caracterizaron por un rendimiento inferior del grupo de estudio en todas las tareas anteriormente mencionadas, en comparación con el grupo de control. En términos generales los resultados sugieren que, al inicio de la investigación, los pacientes del grupo de estudio presentaban mayores dificultades que el grupo de control en los procesos cognitivos de memoria de trabajo, la flexibilidad cognitiva, el control inhibitorio y la memoria semántica. (Ver la Tabla 15 en el anexo 42)

Luego de la intervención se comprobó una mejoría significativa en el funcionamiento neuropsicológico del grupo de estudio, como tendencia general todas las evaluaciones mostraron, en este grupo, un aumento de las puntuaciones en las pruebas de velocidad del procesamiento de la información y atención, memoria de trabajo-flexibilidad cognitiva, fluidez verbal (fonética y semántica) y el control inhibitorio (Stroop), y se comprobó una tendencia a la disminución en las puntuaciones en la escala de fatiga. Los resultados indican un impacto positivo de la intervención sobre el funcionamiento neuropsicológico global en el caso de los pacientes del grupo de estudio, mientras que los pacientes del grupo control mostraron un declive en estas funciones. (Ver la Tabla 15 en el anexo 42)

En la Tabla 16 en el anexo 43 se aprecia la CVRS de los pacientes y su funcionamiento emocional (línea base), al inicio del estudio se exploraron a través del Inventario de Depresión de Beck (BDI), Inventario de Ansiedad de Beck (BAI) y el cuestionario de calidad de vida para la EM (Multiple Sclerosis Quality of Life-54, MSQoL-54). Como se observa, al inicio del estudio entre los grupos no se comprobaron diferencias en la mayor cantidad de las variables que constituyen el cuestionario de CVRS, pero sí se observaron diferencias significativas entre los grupos en la salud mental global, salud física global, la depresión y la ansiedad. Al respecto resulta importante precisar que las diferencias se caracterizaron por una percepción inferior en el grupo de estudio en cuanto a la CVRS y niveles más altos de ansiedad y depresión, en comparación con el grupo de control. En términos generales los resultados sugieren que, al inicio de la investigación, los pacientes del grupo de estudio presentaban mayores dificultades que el grupo de control con respecto a su funcionamiento emocional y la percepción de la CVRS.

Luego de la intervención, se comprobó una mejoría significativa en la percepción de la CVRS y en el funcionamiento emocional del grupo de estudio en comparación con el grupo de control. Como tendencia general, las evaluaciones mostraron un aumento de las puntuaciones en todos los componentes de cuestionario de calidad de vida para la EM en este grupo, donde también se comprobó una tendencia a la disminución en las puntuaciones en el BDI y en el BAI. Los resultados indican un impacto positivo de la intervención sobre la CVRS y el funcionamiento emocional en ellos, mientras que los del grupo de control mostraron un declive en estas variables. (Ver la Tabla 16 en el anexo 43)

Los resultados estadísticos al emplear la prueba de Mann-Whitney ofrecieron valores de significación que indican una situación de homogeneidad para todas las variables al inicio del proceso investigativo, excepto para salud física global, salud mental global, ansiedad y depresión; sin embargo, la misma prueba aplicada con posterioridad marca una alta significación para la diferencia entre el *antes* y el *después* por grupos. Se mantiene la salud física global sin diferencias, así como la percepción de salud, energía y limitaciones físicas, aunque esta última presenta un valor de significación que marca el punto límite para rechazar la diferencia, las otras muestran valores de significación aceptables. (Ver la Tabla 16 en el anexo 43)

## 3.2. DISCUSIÓN

### 3.2.1. Etapa 1: Caracterización sociodemográfica, clínica y por neuroimagen de los pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente en Villa Clara

Las características basales de los pacientes de ambos grupos fueron similares. La edad de inicio de la enfermedad en los pacientes y el predominio del sexo femenino en este estudio coinciden con lo que refiere la literatura.<sup>33, 288</sup> De igual modo con respecto al grupo étnico en el cual la EM es menos frecuente en el no caucásico.<sup>289</sup> Estos datos son similares a los reportados por Negrotto y colaboradores<sup>290</sup> en otras poblaciones de Latinoamérica con ascendencia genética similar a las del Caribe. De igual manera los datos obtenidos coinciden con lo obtenido por Carreón-Guarnizo y coautores quienes también observaron un predominio del sexo femenino y la forma clínica recurrente-remitente, con un inicio monosintomático en el 55,4 % de los pacientes, con un grado de discapacidad en la EDSS de 2,1 puntos.<sup>291</sup>

En la muestra de este estudio el mayor número de pacientes perteneció al sexo femenino, estos resultados coinciden con lo observado a otras investigaciones<sup>292-294</sup> y son avalados, además, por un estudio en Ecuador donde el 66 % de los pacientes fueron mujeres; allí la proporción entre mujeres y hombres fue de 2:1.<sup>295</sup> Otro estudio en ese país también acredita los resultados de esta investigación donde el 61 % eran mujeres con una proporción mujer/hombre de 1,5:1.<sup>296</sup>

Por otra parte, el autor de la tesis que se presenta, en investigación previa confirmó que predominó entre los pacientes ingresados con diagnóstico de EM en el servicio de Neurología del Hospital Universitario Arnaldo Milián Castro el sexo femenino.<sup>21</sup> Este autor constató en otro estudio, una mayor incidencia del sexo femenino con 80 pacientes y solo 6 del sexo masculino. Con relación a la procedencia del paciente, el color de piel y el sexo se pudo apreciar que 52 eran de procedencia urbana, de ellos 43 de piel blanca y sexo femenino. En total 78 pacientes eran de piel blanca.<sup>297</sup>

En un trabajo previo en pacientes con EMRR, este mismo autor contempló similar edad de inicio de la enfermedad y predominio del sexo femenino, así como que el grupo étnico en la EM es menos frecuente entre los no caucásicos. También en esa exploración se enfatiza que los años de evolución de la enfermedad muestran una media de 9,77 años para el total de pacientes estudiados con 8,05 años en el grupo estudio y de 11,49 en el control. La progresión de la enfermedad evaluada por el EDSS mostró una media de 1,5, lo que coincide con los resultados de la presente investigación.<sup>298</sup>

De igual forma se comprobó en ambos grupos que la edad media fue de 35 años, en exacta coincidencia con lo reportado por Salomón.<sup>288</sup> En términos de género, como ya se ha expresado, la EM es más común en esta investigación en mujeres. Roststein y colaboradores encontraron que en la mayoría de los estudios epidemiológicos recientes este predominio puede estar relacionado con cambios en los factores ambientales (estilo de vida, deficiencia de vitamina D y tabaquismo) o las interacciones epigenéticas específicas de género.<sup>299</sup>

En cuanto a la manifestación clínica inicial de la enfermedad, la frecuencia de los síntomas motores, sensitivos y neuritis óptica fueron similares a los reportados en otros estudios.<sup>288, 300, 301</sup> El autor de esta tesis, en investigación previa, alude que los hallazgos positivos frecuentes al examen físico al ingreso fueron: el déficit motor y déficit sensitivo;<sup>21</sup> reportados también en otro estudio del propio autor como los más frecuentes.<sup>297</sup> En una publicación más reciente<sup>298</sup> identifica que los síntomas motor, sensitivo y neuritis óptica son los más presentes para la forma clínica de EMRR.

Los resultados de esta investigación son similares a los reportados por Correa Diaz y coautores quienes hallaron que las manifestaciones clínicas al inicio de la enfermedad fueron: neuritis óptica, mielitis y manifestaciones del tronco cerebral. El deterioro cognitivo y las manifestaciones neuropsiquiátricas fueron también frecuentes en este estudio,<sup>302</sup> en concordancia con el informe de Villacres Guerrero y colaboradores donde los pacientes con EM desarrollaron, además, disfunción vesical durante el curso de la enfermedad.<sup>303</sup>

En el presente estudio coexisten la depresión y la ansiedad, lo que también se corresponde con reportes investigativos anteriores.<sup>304</sup> Existe una relación entre los síntomas neuropsicológicos propiamente cognitivos y afectivos como la ansiedad y depresión que producen un impacto negativo en las funciones cognitivas de los pacientes con EM, exceptuando en los resultados de la prueba de dígito símbolo.<sup>305</sup>

En general, el perfil del paciente con EM que se describe en el presente estudio corresponde a pacientes adultos medios, donde existieron diferencias significativas entre hombre / mujer; frecuentemente se presentaron con un cuadro clínico en el que predominaron los compromisos motor y sensitivo sobre otras manifestaciones como las alteraciones del tallo cerebral o cerebelosas.

Los pacientes de este estudio presentaron un grado leve de discapacidad más bajo que en la investigación de Rimkus y coautores donde se ofrecen puntuaciones medias de la EDSS de 2 o 2,5<sup>306</sup> aunque superior a la de otro estudio que solo incluye pacientes diagnosticados en los 5 años previos y mostraban puntuaciones medias de la EDSS entre 0 y 1,3.<sup>307</sup> El autor de esta tesis expresa en artículos previos que en su serie de casos también la discapacidad evaluada como mínima se constató en la mayor cantidad de pacientes.<sup>21, 297, 298</sup>

La EM es una enfermedad de carácter degenerativo, con un curso inestable, que evoluciona a brotes, sin que se pueda prever su evolución. Algunas personas estarán mínimamente afectadas a lo largo de su vida, mientras otras degenerarán rápidamente hacia la incapacidad total. No obstante, la observación del curso de la enfermedad durante los primeros cinco años ofrece indicios de cómo se manifestará. En este sentido, el grado de discapacidad durante el período inicial constituye un valioso predictor de su progreso.

Por otra parte, los informes de datos de RMN al inicio de un estudio y 15 meses después mostraron aumentos significativos de volumen de líquido en T2 y T1. Modelos clínicos mostraron que la EDSS y su cambio durante el seguimiento a largo plazo predijeron el cambio de EDSS a los 15 años, mejor que los factores clínicos. Según Roca y colaboradores la RMN es un marcador sustituto potencial

que resulta más efectiva para mostrar los cambios en la EM en sus primeras fases. (EDSS  $\leq 4$ ).<sup>308</sup>

En este sentido, los resultados de este estudio coinciden con el de García Bermúdez y coautores quienes obtuvieron que el 8 % tuvo de 1 a 3 lesiones en RMN; 18,6 %, de 4 a 9 lesiones; y 73,3 %, 10 o más lesiones. El 50,6 % presentó lesiones infratentoriales y el 61,3 %, lesiones en médula espinal. Lesiones que captan Gd se encontraron en el 48 %, con una mediana de lesiones de 2.<sup>309</sup> Estos resultados son avalados por Ortiz y colaboradores, donde el 69 % de los pacientes mostró en los estudios de RMN lesiones con realce de Gd, y casi el 50 % tenía al menos dos de ellas.<sup>310</sup>

Con respecto a la localización de las lesiones en la RMN, el autor de esta tesis en un trabajo previo encontró que las lesiones supratentoriales estuvieron presentes en 14 pacientes y las infratentoriales en 12, para un 48,2 % y 41,3 %, respectivamente. En ese estudio, 18 pacientes (60 %) presentaron cambio de intensidad de señal; la mayoría de ellos (10; 33,3 %) en la totalidad del cuerpo calloso, seguido por cambios de intensidad de señal solo a nivel del esplenio (7; 23,3 % de la muestra). La atrofia del cuerpo calloso se presentó en nueve pacientes, para un 30 %; esta alteración predominó con siete casos, para un 23,3 %.<sup>21</sup>

El mismo autor, en investigación previa enfatizó lo anterior, donde obtuvo que las lesiones periventriculares estuvieron presentes en el 47,7 % de los pacientes y las supratentoriales en el 39,5 %. Al analizar las alteraciones detectadas por la RMN a nivel del cuerpo calloso de los pacientes con EM se constató que 18 casos (20,9 %) presentaron cambio de intensidad de señal, la mayoría de ellos (11,6 %) en el esplenio; resultados que concuerdan con los de este estudio donde la alteración por la RMN a nivel del cuerpo calloso fue normal en la mayor cantidad de pacientes.<sup>298</sup> Otros estudios también detectaron progresión significativa de atrofia a los 5 años en pacientes por RMN.<sup>311, 312</sup>

La EM es una enfermedad crónica inflamatoria y neurodegenerativa del SNC en la que se produce una disminución acelerada del volumen cerebral, secundaria a la pérdida de mielina, el daño axonal y la muerte neuronal y de neuroglia.<sup>313</sup> La

atrofia cerebral ocurre en todos los fenotipos de EM, tanto las formas en brotes como las progresivas.<sup>314</sup> La velocidad de la pérdida de volumen cerebral es independiente del sexo, la edad y el fenotipo de EM.<sup>315-317</sup> Los resultados de estos estudios armonizan con lo observado por De Stefano y coautores los que confirmaron una tasa de atrofia cerebral anual media del 0,51 %, significativamente superior a la del grupo control de 0,27 %.<sup>315</sup>

La RMN constituye la técnica más sensible en la detección de lesiones desmielinizantes del SNC en pacientes con EM, además de ser un marcador pronóstico de la enfermedad y ayudar a evaluar la eficacia de nuevos tratamientos.<sup>318</sup> Múltiples parámetros de la resonancia magnética se estudian con el propósito de realizar correlaciones clínico-imagenológicas. Se conoce que desde las etapas iniciales de la enfermedad hay pérdida progresiva de volumen del parénquima cerebral con atrofia. Otro de los parámetros prometedores en la correlación es el volumen de lesiones hipointensas en T1 ya que estas áreas se encuentran relacionadas con zonas de destrucción del parénquima cerebral.<sup>319</sup>

La ausencia de BOC en LCR en pacientes con EM definida, tiene mejor pronóstico y cursa con un grado menor de déficit neurológico; las BOC son relacionadas con una progresión continua en la EDSS y pronóstico a largo plazo.<sup>320</sup>

Los resultados de este estudio se corresponden con lo reportado por Mesaros, referenciado por Menéndez Valladares, en un estudio comparativo entre pacientes con EM que presentaban presencia o ausencia de BOC de inmunoglobulina G (IgG). Allí se comprobó una tendencia hacia un mejor pronóstico de la enfermedad en los pacientes de EM con BOC de IgG negativas.<sup>321</sup> Esta conclusión fue apoyada por un artículo donde quedan reflejadas las diferencias altamente significativas en la correlación entre la presencia o ausencia de BOC de IgG en el LCR y la severidad de la enfermedad.<sup>322</sup>

El autor en un trabajo previo declara que el 57,7 % de los pacientes con EMRR presentó bandas oligoclonales y el 83,3 % síntesis de IgG.<sup>298</sup> Estos resultados se ajustan a los obtenidos en la presente investigación y son ratificados por Christiansen y colaboradores<sup>323</sup> quienes argumentan que la detección de la síntesis de IgG intratecal mediante las bandas oligoclonales, estándar de oro o el

índice IgG, es una parte integral del diagnóstico de la EM. La investigación que ha dado origen a esta tesis, obtuvo de forma satisfactoria una adecuada información sociodemográfica, clínica y de neuroimagen sobre los pacientes con EMRR en Villa Clara y permitió la toma de decisiones en proyección de tratamiento y atención en una enfermedad de alto costo como la EM.

### **3.2.2. Etapa III. Determinar la influencia de la intervención multimodal en la calidad de vida relacionada con la salud. Subetapa 1: Determinar los marcadores clínicos y de neuroimágenes de la respuesta al tratamiento con Interferón $\beta$ -1a**

Con respecto a los resultados relacionados a la respuesta al tratamiento con INF  $\beta$ -1a se pudo valorar en esta investigación la influencia de la intervención de acuerdo a las progresiones por EDSS y el número de brotes, donde se ofrece una significación tanto para el efecto del tiempo como para la relación de los grupos en el tiempo. De forma general se observó una mejor evolución en los pacientes que recibieron el tratamiento con INF  $\beta$ -1a en comparación con el grupo control.

En efecto, estos resultados son superiores a los reportados por Alenda Asensi<sup>324</sup> y Lau y colaboradores<sup>325</sup> quienes en sus investigaciones realizadas en Madrid evaluaron cambios en biomarcadores en respuesta al INF  $\beta$ -1a en pacientes con EM y encontraron un porcentaje de respuesta positiva menor que el encontrado en el presente estudio. Solo el 37,8 % de sus pacientes respondieron al tratamiento con respuesta óptima, sin evidencias de nuevas lesiones detectadas por RMN y menor número de ataques o empeoramiento de la discapacidad durante los dos años de seguimiento.<sup>324</sup>

Se considera que una respuesta fallida al tratamiento con INF  $\beta$ -1a tiene como factor asociado en esta investigación, un aumento en la EDSS, lo que coincide con lo reportado en la literatura. El total de pacientes no respondedores mostró un aumento en la EDSS, en la carga lesional y el número de brotes. Otro aspecto de interés no evaluado en este estudio es la falta de respuesta al tratamiento por la presencia de anticuerpos antinterferón beta, considerados predictores de peor respuesta clínica al tratamiento con INF  $\beta$ -1a.

Los resultados de este estudio coinciden con lo que sostienen Traboulsee y coautores, donde los pacientes fueron asignados al azar a recibir tratamiento con IFN  $\beta$ -1a 22  $\mu$ g (n = 189), IFN  $\beta$ -1a 44  $\mu$ g (n = 184) o placebo (n = 187). Al año, los dos grupos de pacientes que usaron el IFN  $\beta$ -1a redujeron el riesgo de progresión de la discapacidad y el número medio de lesiones T2 activas por pacientes medicados en comparación con el placebo. Los beneficios clínicos y radiológicos se observaron ya en los meses 2 y 3. Más pacientes tratados con IFN  $\beta$ -1a SC lograron el estado NEDA, en comparación con el placebo. Los resultados clínicos, radiológicos y NEDA en el primer año fueron consistentes con los resultados al segundo año.<sup>326</sup>

También lo hallado en esta investigación es cercano a lo que plantean Drulovic y colaboradores, los que ratifican que el tratamiento con IFN  $\beta$ -1a retrasó significativamente el tiempo para alcanzar cada uno de los resultados clínicos (puntuaciones EDSS 4 y 6) desde el reclutamiento. El retraso para el desarrollo de una puntuación EDSS  $\geq$  4 desde la primera visita fue de 1,6 años (8,7 años para los pacientes tratados con INF  $\beta$ -1a frente a 7,1 años para los pacientes no tratados). También hubo una diferencia significativa en alcanzar puntuaciones EDSS 4 y 6, a favor del grupo tratado con INF  $\beta$ -1a.<sup>327</sup> Estos datos confirman los resultados de esta investigación donde fueron mejores en el grupo de estudio.

Varios estudios sobre discapacidad coinciden en reportar buenas respuestas al tratamiento con INF  $\beta$ -1a.<sup>32, 328, 329</sup> Los resultados de este estudio son similares a lo que señala Rio<sup>32</sup> quien observó durante el primer año de tratamiento, que el 32 % de los pacientes presentó al menos un ataque, el 11 % tuvo un aumento en el puntaje de la escala EDSS, el 67 % presentó al menos una lesión activa y el 43 % presentó más de dos lesiones activas en RMN. Los resultados en este estudio también son similares a lo que indican Alcoriza Rodríguez y coautores<sup>330</sup> quienes obtuvieron un mejor grado de respuesta de la EMRR al tratamiento con INF  $\beta$ -1a. Otro estudio realizado por Castelló Justríbó, en España confirma estos resultados, el cual encontró que solo 11 pacientes empeoraron en la escala EDSS tras un año de tratamiento; además, 32 pacientes presentaron al menos un brote de la enfermedad. La valoración de la escala EDSS y los brotes en los pacientes de

este estudio mostraron resultados favorables en ambos grupos y más en el grupo de estudio que llevaba tratamiento con INF  $\beta$ -1a.

En cuanto al número de lesiones detectadas por RMN, Castelló Justribó comunicó una mediana de 3,1 lesiones basales realizadas con Gd, que descendieron a 0,6 después de un año de tratamiento. La actividad inflamatoria reciente mostrada en la RMN (al menos una lesión realizada) estuvo presente en el 28,4 % de los pacientes; el 31,5 % presentaba tres o más lesiones activas (más de dos lesiones nuevas o realizadas con Gd).<sup>328</sup> Los resultados de esta investigación son superiores a los referidos anteriormente y también a otros estudios comparativos con tratamiento con IFN  $\beta$ -1a donde se encontró un beneficio sustancial a largo plazo de los pacientes al disminuir la actividad en la RMN.<sup>331, 332</sup>

Newsome y colaboradores hallaron menor cantidad de lesiones que realizaban con Gd después del tratamiento con INF  $\beta$ -1a. Además, evidenciaron que a menor actividad radiológica de la enfermedad en los primeros dos años de tratamiento correspondían mejores resultados clínicos a largo plazo en aquellos pacientes con certeza de mayor actividad de la enfermedad;<sup>333</sup> lo cual coincide con los resultados que se presentan en esta investigación que evalúa la actividad radiológica por RMN en el primer año de tratamiento.

Cardentey Sánchez y coautores en Cuba observaron una reducción significativa en el número de brotes, la puntuación de la escala de discapacidad y el número de lesiones en la RMN. Como resultado se obtuvo que la evaluación de la discapacidad basada en la EDSS mostró una puntuación significativamente menor al final del tratamiento en pacientes con EMRR en comparación con el *antes* del tratamiento. El número de lesiones hiperintensas en T2/FLAIR como medida de progresión de la enfermedad mostró una reducción significativa después del tratamiento; resultados que coinciden con los de esta investigación.<sup>334</sup>

Por consiguiente, se señala que la RMN ha adquirido un papel esencial en la evaluación y predicción de la eficacia de los FME, pues existen evidencias que indican que el uso combinado de medidas clínicas (brotes y progresión de la discapacidad) y radiológicas (lesiones activas cerebrales) es una buena estrategia para monitorear los pacientes sometidos a tratamiento inmunomodulador. El

presente estudio permite observar que existe una disminución del número de lesiones en RMN con actividad inflamatoria en pacientes que reciben FME.

Estos resultados mostraron un efecto favorable al uso del INF  $\beta$ -1a en pacientes con EMRR después de un año de tratamiento basado específicamente en la reducción significativa de los brotes y la discapacidad medida por EDSS al final del tratamiento. Como en el mencionado estudio de Cardentey Sánchez y colaboradores, la evaluación de la discapacidad basada en la EDSS mostró una puntuación significativamente menor al final del tratamiento en pacientes con EMRR en comparación con *antes* del tratamiento.<sup>334</sup>

El número de lesiones hiperintensas en T2/FLAIR como medida de progresión de la enfermedad mostró una reducción significativa después del tratamiento en esta investigación. Estos resultados son similares a los encontrados en otras series de pacientes.<sup>328, 330, 335</sup> Las diferencias en cuanto a variaciones en la escala de discapacidad fueron favorables en sus grupos, los cuales mostraron una mayor recuperación.<sup>32, 324</sup> La diferencia entre los grupos podría deberse a los protocolos de tratamiento de INF  $\beta$ -1a, el número de pacientes y la duración del tratamiento. Kappos y coautores afirmaron que una mayor exposición acumulada a esta terapia se asocia a mejores resultados en la tasa de recaídas anuales y el tiempo de progresión de la enfermedad. Este grupo informó una asociación entre una exposición más prolongada a la medicación y una puntuación más baja de la EDSS y un menor riesgo de recaída.<sup>336</sup>

De igual forma, se obtuvo que la mejora en el puntaje de la EDSS luego de un año de tratamiento es un fuerte predictor clínico de éxito con el uso de INF  $\beta$ -1a que reforzó los efectos positivos del grupo de pacientes cubanos estudiados y destaca la relevancia científica de este estudio; lo cual es avalado por Gençer y coautores, quienes en su investigación sobre evaluación clínica, radiológica y electrofisiológica de terapias inmunomoduladores en EM, compararon el uso de IFN  $\beta$ -1a subcutáneo con acetato de glatiramer y Avonex (IFN  $\beta$ -1a Im) y los resultados respaldan la efectividad del INF  $\beta$ -1a en EMRR,<sup>337</sup> resultados coincidentes con reportes investigativos sobre el efecto del IFN  $\beta$ -1a para la

reducción de los brotes,<sup>338</sup> el control de la enfermedad <sup>339</sup> y mejores efectos en aspectos neuropsicológicos y calidad de vida.<sup>181</sup>

Los resultados de este estudio se corresponden con lo que postulan otras investigaciones en cuanto a la identificación precoz de los pacientes que presentan una respuesta subóptima al tratamiento con INF  $\beta$ -1<sup>a</sup>; es fundamental localizarlos para optimizar y utilizar otras terapias más eficaces en ellos.<sup>32, 340,136, 341</sup>

Resultados similares a esta investigación se corresponden con los de otros autores que declaran que la estimación de la presencia de actividad evaluada a través de la RMN y la actividad clínica durante el primer año de tratamiento con INF  $\beta$ -1a pueden ayudar a predecir la respuesta al fármaco.<sup>123, 342</sup> En este último estudio se argumenta, en cuanto al RS lo que revelan Río y colaboradores los cuales se basan en la combinación de parámetros clínicos y de RMN en los primeros 12 meses de tratamiento; así demostraron ser capaces de identificar los pacientes con mala respuesta al INF  $\beta$ -1a tras dos años de seguimiento.<sup>123</sup> En el caso del criterio RMN en el RS, referido a la presencia de lesiones activas, ellos consideraron que la combinación de lesiones con realce de Gd y nuevas lesiones en T2 (elementos que conforman la variable *lesiones activas*) es una estrategia que tiene sensibilidad para detectar actividad de la enfermedad. Por lo que se estima que el riesgo de progresión por la EDSS o presencia de brotes es mayor cuanto mayor es el número de lesiones nuevas en T2 o con realce de Gd durante el primer año de tratamiento.

En esta investigación se analizó un estudio de casos y de controles, de forma longitudinal, con el objeto de evaluar su utilidad en la práctica clínica diaria. Los resultados ratifican los hallazgos previos y demostraron que el RS en pacientes con EMRR tratados con INF  $\beta$ -1a permite identificar los de mayor riesgo de desarrollar recaídas o progresión de la discapacidad en los dos años siguientes. Este hecho es importante porque admite plantear una terapia alternativa a los que, tras el primer año de tratamiento, presentan un RS de riesgo.<sup>343, 344</sup>

Los resultados de esta investigación afirman los reportes sobre la RMN y su utilidad predictiva, por otros autores,<sup>345, 346</sup> también sobre la aparición de lesiones

activas después de 12 o 24 meses de tratamiento a fin de localizar los pacientes con una mala respuesta a INF  $\beta$ -1a y un mayor aumento de la discapacidad.<sup>147</sup> En correspondencia, Trojano y coautores plantean la importancia de la utilización simultánea de medidas clínicas y radiológicas para la correcta identificación de los pacientes no respondedores.<sup>347</sup>

Una implicación importante en el presente estudio tiene que ver con las decisiones terapéuticas en pacientes con una presumible mala respuesta clínica al INF  $\beta$ -1a. De acuerdo con esta investigación es recomendable la monitorización clínica y radiológica estricta durante los primeros meses de tratamiento para conocer los pacientes con riesgo elevado de mala respuesta clínica, y con ello adoptar medidas terapéuticas oportunas que puedan mejorar el pronóstico antes de que se haya instaurado una discapacidad irreversible. Esto se avala con resultados similares en otras series de pacientes.<sup>146, 348</sup>

Los resultados del estudio de Freedman y colaboradores verifican observaciones previas en que pacientes sin lesiones basales en RMN que captan Gd son más propensos a alcanzar un NEDA 3, a los dos años;<sup>349</sup> otros aseguran que las lesiones que captan Gd predicen un NEDA 3.<sup>350,351</sup> Hay coincidencia entre varios estudiosos sobre el uso de tratamiento con INF  $\beta$ -1a, por sus buenos resultados globales,<sup>352</sup> así como la importancia de la RMN como marcador de respuesta al tratamiento.<sup>129, 353</sup> y su utilidad para reducir el riesgo de progresión.<sup>354, 28</sup>

Una de las limitaciones importantes de esta investigación es su naturaleza observacional que condiciona una falta de aleatorización. Los estudios observacionales analizan grandes cohortes de pacientes durante largos períodos de seguimiento en condiciones de práctica clínica real. A pesar de estas limitaciones, el estudio que se presenta en esta IM manifiesta que, la integración de la información clínica (nivel de discapacidad y brotes) con la obtenida por neuroimagen (lesiones que captan gadolinio y lesiones nuevas) permite identificar la respuesta al tratamiento en los pacientes con INF  $\beta$ -1a y ayuda a predecir la actividad clínica futura.

Con respecto al uso de IM en EM, se considera que ha de estar abierta a la realización de estudios que se encaminen a la integración de componentes

nuevos y específicos de la enfermedad. La incorporación de otras medidas de RMN tales como la medición del volumen cerebral como marcador de atrofia, y de otras medidas clínicas como la fatiga, el funcionamiento neuropsicológico y la CVRS podrían mejorar el valor predictivo y la evaluación de la respuesta a los FME.

### **3.2.3 Etapa III: Determinar la influencia de la intervención multimodal en la calidad de vida relacionada con la salud. Subetapa 2: Determinar la influencia de una intervención multimodal en la función neuropsicológica, emocional y calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes con EMRR**

La IM aborda en mayor o menor medida todas las funciones afectadas como consecuencia de la EM. Este enfoque integrador hace que los resultados que se esperan, una vez realizada la intervención, sean más beneficiosos para los pacientes en comparación con las intervenciones unimodales. Además, se pueden añadir otros aspectos como el hecho de que se trabaja desde una integración de distintos formatos y la jerarquización de dicho estudio, el cual comienza por actividades sencillas para terminar trabajando desde el ámbito de la vida diaria.

Esta integración permite una mayor comunicación entre profesionales y el trabajo multidisciplinar entre los distintos especialistas. Potenciarlo permite, desde el ámbito neurológico, ver la evolución de la enfermedad en el paciente y los posibles cambios y mejoras asociadas a la IM.<sup>355</sup>

Similares resultados a los de esta investigación obtuvieron en su estudio cuasiexperimental Chaviano Conesa y coautores en otros pacientes con diagnóstico de EM. Allí se constataron diferencias significativas en los componentes físico y mental, impacto de la fatiga, salud mental y fuerza muscular hacia puntuaciones mejores después de la intervención, lo que expresa que el programa de IM fue útil para mejorar la calidad de vida en adultos con EM.<sup>356</sup> Ya otros investigadores habían aplicado IM demostrando los beneficios en la mejora clínica en cuanto a la fatiga muscular y a la independencia en las actividades de la vida diaria, lo que logró mejorar la calidad de vida y la satisfacción en la mayoría de los pacientes.<sup>357, 358</sup>

Estos resultados son cercanos a otros autores<sup>359, 360</sup> quienes reportaron cómo la actividad física en EM es una intervención no farmacológica que tiene efectos beneficiosos en las capacidades funcional y neuropsicológica. Varios autores declaran que una IM es útil para mejorar la calidad de vida, especialmente los componentes físico, mental, impacto de la fatiga, efecto del dolor y apoyo social.<sup>52, 53, 239</sup>

La escala de validismo para las AVD mostró al final de la intervención para el grupo de estudio una dependencia leve y para el grupo de control una dependencia moderada. El valor del IB varía entre el mínimo de 0 (completamente dependiente) y el máximo de 100 (completamente independiente). Por lo tanto, los valores están, *antes* y *después* de la intervención, dentro del rango considerado de dependencia leve y moderada para ambos grupos con un alto grado de autonomía. También se observó una tendencia a la mejoría en la puntuación tras la intervención, estadísticamente significativa.

Distintos estudios de funcionalidad que valoran la independencia para la realización de AVD en personas con EM refieren porcentajes similares a los de este estudio después de realizada la intervención.<sup>251, 361-363</sup> La EM presenta un efecto acumulativo de múltiples lesiones a diferentes niveles, que determinarán una diversidad de déficit que variarán el grado de discapacidad y minusvalía.<sup>45</sup> Estudios internacionales para evaluar la efectividad de diferentes terapias en pacientes con EM, utilizan el IB, ya que el deterioro motor está asociado a la enfermedad.<sup>364</sup> Los hallazgos de varios autores<sup>363, 365, 366</sup> demuestran la viabilidad de un enfoque de IM y su influencia para mejorar el equilibrio, la capacidad funcional y la movilidad de las personas con EM.

Con relación al análisis del funcionamiento neuropsicológico los principales resultados se centraron en la comparación entre las diferencias entre los grupos. Los aciertos mostraron que la IM comparada con el tratamiento físico-convencional, resultó más efectiva en tanto favoreció la potenciación del procesamiento de la información, memoria de trabajo, flexibilidad cognitiva, cálculo, estabilidad de la estrategia, control inhibitorio, además de funciones

ejecutivas, flexibilidad mental y memoria semántica y categorial, y el funcionamiento cognitivo global de los pacientes con EMRR.

Estos datos son congruentes con los resultados de un estudio experimental en pacientes con EM que utilizó una intervención multimodal de tareas cognitivas y un programa de ejercicios aeróbicos. Se aplicó la batería breve repetible de tests neuropsicológicos y el Test de Stroop para evaluar el rendimiento cognitivo. Además, se administró el Inventario de Depresión de Beck. Se encontraron diferencias significativas en el análisis intergrupo *después* de la intervención en las variables aprendizaje y memoria a largo plazo, visoespacial, atención y control inhibitorio. Asimismo, en el análisis intragrupo se encontraron diferencias significativas en estas variables y en la VPI en el grupo que recibió el entrenamiento combinado. Estos pacientes también mostraron una mejoría significativa en el estado de ánimo.<sup>50</sup>

El objetivo en esta investigación era comparar una IM frente a una intervención físico-convencional y observar su influencia sobre la optimización de las funciones neuropsicológicas en un grupo de pacientes con EMRR. Si se tienen en cuenta los resultados descritos en la bibliografía sobre la eficacia de la rehabilitación combinada, se mantuvo la hipótesis de que el grupo que realizó el entrenamiento combinado (IM) presentaría un mejor funcionamiento neuropsicológico general que el grupo de control.

Los resultados muestran que el grupo de estudio presentó un mejor funcionamiento neuropsicológico. De forma más específica, estos pacientes exhibieron una mejoría significativa en las tareas de atención, aprendizaje y memoria, así como en funciones ejecutivas.

Por otra parte, el análisis intragrupo del grupo estudio evidenció que, después del programa de intervención combinada, los pacientes mejoraron significativamente en VPI, capacidad de aprendizaje, memoria visoespacial y control inhibitorio. Además, es importante destacar que este grupo expresó también una mejoría significativa en el estado de ánimo. Trabajos anteriores avalan los resultados de esta investigación, en cuanto a intervenciones de ejercicios físicos<sup>367-370</sup> y los

programas de rehabilitación cognitiva<sup>149, 371, 372</sup> los que resultan beneficiosos en la optimización de las funciones neuropsicológicas en pacientes con EM.

No obstante, se observa una limitada evidencia sobre la eficacia en las funciones neuropsicológicas del uso de tratamientos combinados (físico y cognitivo). En este sentido, los resultados de esta investigación refuerzan la idea de que el tratamiento combinado mejora el rendimiento cognitivo en pacientes con EM. En efecto, después de realizada una IM que incluye terapia física, terapia ocupacional para el entrenamiento de las actividades de la vida diaria, terapia de lenguaje, psicoterapia de apoyo para la atención de crisis depresiva, de ansiedad, estimulación cognitiva y trabajo social, se logró modificar el funcionamiento neuropsicológico hacia resultados mejores en el grupo de estudio.

Los resultados de mejoría del control inhibitorio en el grupo estudio mediante la prueba Stroop interferencia palabra-color, coinciden con los descritos por Jiménez y colaboradores,<sup>161</sup> quienes probaron la eficacia de un entrenamiento combinado (de memoria y psicomotricidad) en adultos mayores sanos.

Armoniza este estudio con los reportes previos de Ozkul y colaboradores<sup>372</sup> quienes sugirieron la importancia de estimular los procesos visoespaciales para obtener beneficios sobre otras funciones neuropsicológicas en los pacientes con EM. No obstante, pocos han utilizado tratamientos combinados para mejorar esta función. En otras poblaciones clínicas, Kounti y coautores evidenciaron que las habilidades visoespaciales pueden entrenarse en el ámbito de la rehabilitación cognitiva mediante tareas duales cognitivo-motoras con estímulo visoespacial.<sup>373</sup>

También se pueden entrenar la VPI<sup>374</sup> y la memoria verbal<sup>375</sup> descritas como uno de los puntos débiles neurocognitivos de la EM. En el presente estudio se comprobó que la memoria auditivo-verbal mostró más dificultades, posterior a la intervención, en el grupo de control en comparación con el grupo de estudio; es decir, que la consolidación de su aprendizaje previo se vio dificultado por el aprendizaje de nueva información.

Por otra parte, después de realizada la IM, se obtuvieron diferencias significativas entre ambos grupos, con disminución de la fatiga en el grupo de estudio. Esto se

postula en otras intervenciones multimodales<sup>286,376</sup> donde los pacientes encontraron mejorías en ese aspecto.

En el presente estudio también se evidenciaron mejorías en las diferentes dimensiones de la CVRS. Los resultados coinciden con los hallazgos en investigaciones previas realizadas con intervenciones multimodales en pacientes con EM.<sup>286, 377, 378</sup> Actualmente son escasas las publicaciones sobre este tipo de intervenciones, por lo que la certeza disponible es limitada. La calidad de vida en EM se establece no solo como una medida del impacto de la enfermedad, sino también como un predictor de su progresión, aseguran Retamal-Matus y colaboradores.<sup>379</sup>

La evaluación de la IM ofreció resultados significativos en el grupo de estudio en cuanto a la salud física, dolor, bienestar emocional, función social, función cognitiva, preocupación por la salud, función sexual, satisfacción sexual, calidad de vida y salud mental global, al comparar esto resultados con el de Hadgkiss y coautores. Ellos también aplicaron el cuestionario MSQOL-54, y obtuvieron diferencias significativas *antes* y *después* de aplicada la intervención, en las puntuaciones física y mental, limitaciones emocionales, percepción de la salud, función social, preocupación por la salud y función sexual, por lo que los pacientes mejoraron su percepción respecto a sus limitaciones para realizar actividades en la vida diaria.<sup>380</sup> Vázquez Gómez y colaboradores en un trabajo previo de CVRS, observaron modificaciones del componente mental y físico del estado de salud, por lo que los pacientes avanzaron hacia niveles superiores de calidad de vida.<sup>381</sup>

Después de realizada la IM hubo mejoras en los pacientes en cuanto a la puntuación de la función sexual como variable de CVRS. Las quejas urológicas en los de más de 10 años de evolución pueden alcanzar una prevalencia del 96 %; es, por tanto, una causa importante de incapacitación social y laboral, que merma la calidad de vida y aumenta la morbilidad, lo cual ha sido confirmado por varios autores.<sup>382-384</sup> Algunas IM muestran efectividad para mejorar la disfunción vesical, las alteraciones del ritmo intestinal o los efectos secundarios de medicamentos que pueden interferir en la función sexual normal.<sup>384</sup> Otros estudios que utilizan diferentes escalas para la evaluación de la disfunción sexual, refieren una

prevalencia por encima del 60 %, <sup>382, 383, 385-387</sup> mientras varios autores encontraron una prevalencia por debajo del 60 %, <sup>388-391</sup> lo cual documenta un impacto negativo de la disfunción sexual sobre la calidad de vida. <sup>220, 392, 393</sup>

El autor de esta investigación, en un trabajo previo de CVRS en pacientes con EM obtuvo resultados satisfactorios en relación con mejoras después de realizado el cuasiexperimento en variables de CVRS como el impacto del deterioro visual, inventario de salud mental, impacto de la fatiga, efecto del dolor, satisfacción sexual, control vesical, control intestinal, impacto del deterioro visual, déficit cognitivo percibido, salud mental y apoyo social. <sup>381</sup>

Respecto a los problemas emocionales como depresión o ansiedad, mejoraron después de la IM. La disminución de la actividad de la enfermedad con tratamientos farmacológicos y no farmacológicos, así como la mejora de la depresión y fatiga son prioritarias para mejorar la CVRS en estos pacientes. <sup>394</sup> Debido a que son los fenómenos clínicos más habitualmente observados en una población con EM, cabe detenerse a valorar su impacto sobre la calidad de vida; <sup>395</sup> es importante destacar la mejora de la sintomatología depresiva en pacientes que realizan tanto ejercicios físicos como cognitivos después de realizadas las IM. <sup>372</sup> Estos resultados son consistentes con el estudio que se analiza donde se observa una mejoría significativa del funcionamiento emocional en el grupo estudio.

Respecto al tratamiento de los trastornos de ansiedad en personas con EM, dos ensayos clínicos sobre intervenciones psicológicas contra la depresión evaluaron su eficacia sobre la severidad de la ansiedad. <sup>396, 397</sup> Solo en el de Lincoln y colaboradores <sup>397</sup> aplicando una intervención grupal, observaron una disminución estadísticamente significativa de la ansiedad, lo que coincide con este estudio.

Los resultados de esta investigación sostienen lo que señalan otras en cuanto a la presencia de ansiedad, fatiga o depresión; estos pueden ser factores de confusión a la hora de evaluar la presencia de deterioro cognitivo; por lo que el efecto es más acusado en la percepción del propio paciente sobre su disfunción cognitiva. La interacción y causalidad entre fatiga y alteraciones cognitivas en la EM son contradictorias. Algunos no encuentran relación entre ellos, <sup>398</sup> mientras otros solo

hallan relación entre la fatiga y la alteración en la VPI.<sup>399</sup> En estudios en los que se observa una relación entre fatiga y deterioro cognitivo esta se ve influenciada por la sintomatología depresiva, según Diamond y coautores.<sup>400</sup>

También resulta compleja la relación entre depresión y deterioro cognitivo, puesto que la fatiga es un síntoma clave en el diagnóstico de la depresión. En general, más de la mitad de las personas con EM padece algún grado de trastorno depresivo del ánimo, lo que viene motivado por cuestiones tan variadas como la aceptación de la enfermedad y las estrategias de afrontamiento, los rasgos de la personalidad y el grado de discapacidad alcanzado. Como se infiere, la coexistencia de sintomatología depresiva resta validez a la anamnesis que pueda realizarse sobre los problemas cognitivos, porque los pacientes que son conscientes de su deterioro cognitivo suelen tener más ansiedad y depresión.

Similar a lo encontrado en este estudio, otro autor<sup>399</sup> establece una relación entre la depresión o la fatiga y el deterioro cognitivo, mientras otro no detecta ninguna relación.<sup>401</sup> También se observan mayores puntuaciones en las escalas de depresión y fatiga en los pacientes con quejas cognitivas, lo cual puede deberse a que los pacientes con trastornos de ánimo tienden a sobrevalorar sus dificultades cognitivas, y a que las quejas cognitivas subjetivas se correlacionan más con la depresión y la ansiedad que con el funcionamiento neuropsicológico objetivo.

Corresponden los resultados de esta investigación con estudios previos que refieren que los pacientes con EM tienen importantes repercusiones en las actividades de la vida diaria: el empleo, las interacciones sociales y la independencia funcional.<sup>402</sup> En concreto, se considera en este estudio que la progresión del deterioro cognitivo se relaciona con peor pronóstico en términos de calidad de vida, jubilación anticipada, disfunción sexual y social. Se necesitan más investigaciones para determinar la relevancia clínica de estas modificaciones y sus asociaciones al momento de evaluar la influencia de intervenciones de tratamientos tanto farmacológico como no farmacológico o la combinación de ambos a través de investigaciones multimodales.

En el presente estudio se pudo observar que formar y trabajar en grupo ofrece resultados positivos y significativos tras la intervención en las variables de salud

física, salud psicológica y calidad de vida; resultados muy similares obtenidos en otras investigaciones.<sup>403, 404</sup> En otras series de pacientes se determinó que existen dos terapias principales en la EM: las farmacológicas (FME, tratamientos sintomáticos) y las intervenciones no farmacológicas que se centran en la rehabilitación psicológica y física. Algunos ensayos muestran una asociación positiva entre la actividad física y el funcionamiento neuropsicológico cuando se combinan juntos de forma multimodal.<sup>405, 46, 49</sup>

Son equivalentes los resultados de este estudio con los de un ensayo controlado aleatorio multicéntrico que comparó la eficacia de seis meses de entrenamiento físico multimodal supervisado con una condición de control activo para mejorar la movilidad, la forma de andar, el estado físico y los resultados cognitivos en personas con EM lo que proporciona una evidencia novedosa de que el entrenamiento físico multimodal puede mejorar el rendimiento de la marcha de resistencia y la velocidad de procesamiento cognitivo, tal vez basado en mejoras en la capacidad cardiorrespiratoria.<sup>48</sup>

Cercanos resultados a estos son observados en otros estudios de intervención multimodal no farmacológica sobre la efectividad de la marcha y el equilibrio<sup>47</sup> y mejoras en el estado de ánimo y la función cognitiva.<sup>406</sup> Esta IM permitió potenciar la CVRS en un grupo de pacientes con EMRR. En concreto, logró determinar la integración de la información clínica con la obtenida por neuroimagen para identificar la respuesta al tratamiento en los pacientes con INF  $\beta$ -1a. También se favoreció el incremento del grado de independencia en cuanto a las actividades de la vida diaria, se estimularon las funciones neuropsicológicas y disminuyeron los niveles de ansiedad y depresión; todo lo cual incrementó la CVRS en los pacientes involucrados en la IM.

Los tratamientos, tanto farmacológicos como no farmacológicos, realizados como IM dirigidos a mejorar la CVRS en los pacientes con EM deben ser objetivos del tratamiento de la enfermedad. Hasta la fecha los datos sobre intervenciones multimodales que incluyen ambos tratamientos son escasos. De acuerdo con el autor, en investigación previa, las intervenciones multimodales e interdisciplinarias en la práctica clínica en pacientes con EM permiten garantizar la posibilidad de

una identificación temprana de los factores de riesgo de calidad de vida, para lograr mejoras en ellos. Este concluyó en un estudio reciente, que como parte de una intervención holística y multimodal se lograron modificaciones satisfactorias en la escala CVRS.<sup>381</sup> No hay estudios previos que demuestren resultados loables en la CVRS en pacientes con EM tras una IM farmacológica y no farmacológica en el contexto cubano. Los análisis y resultados de este estudio suponen una novedad al respecto y podrían tenerse en cuenta para investigaciones futuras.

Por todo ello, se puede concluir que el análisis de la CVRS es necesario para valorar y conocer las necesidades no cubiertas de los pacientes con EMRR, predecir su pronóstico y desarrollar intervenciones en los aspectos tanto físicos como psicológicos. La IM diseñada y aplicada a estos pacientes consigue mejorar su CVRS. La IM logró modificar de forma positiva las dimensiones relacionadas con su función física, percepción de su salud física, dolor, función sexual y satisfacción de la función sexual; elevó las puntuaciones en bienestar emocional y las funciones sociales mejoraron. Además, la estimulación cognitiva generó estrategias para enfrentar los problemas de atención y memoria a la vez que redujo su impacto en las actividades cotidianas.

El presente estudio no se encuentra exento de limitaciones. Dentro de los aspectos que deben ser superados está el tamaño de la muestra. Próximas investigaciones podrían considerar muestras más grandes y otros diseños metodológicos con el propósito de controlar diversas variables que interactúan con la calidad de vida, como los efectos adversos de los FME. Los resultados expuestos en esta tesis, avalan que una IM resulta efectiva en comparación con el tratamiento físico-convencional en la potenciación de la CVRS en los pacientes. Estos datos conducen a pensar que en los pacientes con EMRR es más efectivo realizar programas de intervención multimodal donde se trabajen todas las funciones alteradas y conservadas, además de otros factores clínico-psicológicos.

## **CONCLUSIONES**

## CONCLUSIONES

- Se desarrolló una intervención multimodal orientada a potenciar la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente.
- Se comprobó que los pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente se caracterizan por el predominio del género femenino y origen caucásico; las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron las alteraciones motoras, sensitivas, la neuritis óptica y un grado de discapacidad mínimo. Las lesiones supratentoriales fueron persistentes y la mayor cantidad de pacientes no presentó cambios de intensidad de señal del cuerpo calloso.
- A partir de la caracterización de las necesidades percibidas por los pacientes sobre conocimientos, preocupaciones y asistencia médica y el criterio ofrecido por especialistas se diseñó una intervención multimodal para los pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente, que combinó un conjunto de tratamientos farmacológicos y no farmacológicos.
- Los principales cambios apreciados en el grupo de estudio de la muestra, posterior a la intervención multimodal y asociados con la calidad de vida relacionada con la salud fueron: la integración de las variables clínicas y de neuroimagen en la respuesta al tratamiento con interferón  $\beta$ -1a, la mejora del nivel de independencia en las actividades de la vida diaria, la fatiga, el funcionamiento neuropsicológico y emocional.

## **RECOMENDACIONES**

## RECOMENDACIONES

- Continuar la presente línea de investigación relacionada con la calidad de vida de pacientes con esclerosis múltiple que presentan otras formas clínicas de la enfermedad e incluir una muestra más amplia de pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente.
  
- Desarrollar futuras investigaciones que contemplen la intervención multimodal a partir del enfoque biopsicosocial – espiritual, considerando las necesidades personalizadas de cada paciente, cuestión que resulta compleja, pero es una necesidad sentida en los servicios donde se atienden enfermedades neurodegenerativas.
  
- Diseñar estudios que permitan comparar las diferentes modalidades de intervención farmacológica, de neurorehabilitación, neuropsicológicas, el entrenamiento cognitivo individual, las sesiones grupales y la combinación de estas, con el objetivo de precisar las modalidades más oportunas en el campo de la atención integral.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mousavizadeh A, Dastoorpoor M, Naimi E, Dohrabpour K. Time-trend analysis and developing a forecasting model for the prevalence of multiple sclerosis in Kohgiluyeh and Boyer-Ahmad Province, southwest of Iran. Public Health [Internet]. 2018 [citado 15 Jun 2021];154:[aprox. 9 p.]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022510X15002695>
2. Pulido I, Gomes I, Rodrigues J, Guerreiro T, Nunes C. Esclerosis múltiple en Portugal continental: análisis de clusters espaciotemporales y variaciones espaciales en tendencias temporales de los ingresados entre 2002 y 2013. Rev Neurol [Internet]. 2018 [citado 20 Mar 2021];66(6):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://neurologia.com/articulo/2017295>
3. Alonso A, Hernán MA. Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: a systematic review. Neurology [Internet]. 2008 [citado 19 Oct 2021];71(2):[aprox. 9 p.]. Disponible en: <http://www.whilesciencesleeps.com/pdf/351.pdf>
4. Zhang G, Carrillo-Vico A, Zhang W, Gao SS, Izquierdo Ayuso G. Incidencia y prevalencia de la esclerosis múltiple en China y países asiáticos. Neurologia [Internet]. 2020 [citado 20 Mar 2021]:[aprox. 14 p.]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213485320302693>
5. Zahoor I, Haq E. Multiple sclerosis in India: Iceberg or volcano. J Neuroimmunol [Internet]. 2017 [citado 15 Jun 2021];307:[aprox. 3 p.]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165572817300589>
6. Multiple Sclerosis International Federation. Atlas of Multiple Sclerosis. [Internet]. 2020 [actualizado citado 15 May 2021; cited]. Disponible en: <http://www.atlasofms.org/map/gñobal/epidemiology/number-of-people-with-ms>
7. Pérez Carmona N, Fernández Jover E, Sempere AP. Epidemiología de la esclerosis múltiple en España. Rev Neurol [Internet]. 2019 [citado 20 Mar 2021];69(1):[aprox. 8 p.]. Disponible en:

[http://www.researchgate.net/profile/Eduardo-Fernandez-24/publication/334087467\\_Epidemiologia\\_de\\_la\\_esclerosis\\_multiple\\_en\\_Espana/links/5e136f8192851c8364b2af3a/Epidemiologia-de-la-esclerosis-multiple-en-Espana.pdf](http://www.researchgate.net/profile/Eduardo-Fernandez-24/publication/334087467_Epidemiologia_de_la_esclerosis_multiple_en_Espana/links/5e136f8192851c8364b2af3a/Epidemiologia-de-la-esclerosis-multiple-en-Espana.pdf)

8. Correa E, Paredes V, Martínez B. Prevalence of multiple sclerosis in Latin America and its relationship with European migration. *Mult Scler J Exp Transl Clin* [Internet]. 2016 [citado 19 Oct 2021];2:[aprox. 10 p.]. Disponible en: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5433402/pdf/10.1177\\_2055217316666407.pdf](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5433402/pdf/10.1177_2055217316666407.pdf)
9. Rojas JI, Patrucco L, Cristiano E. Esclerosis múltiple en la Argentina: revisión sistemática y meta-análisis. *Medicina (Buenos Aires)* [Internet]. 2012 [citado 15 Jun 2021];72(6):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://www.medicinabuenosaires.com/demo/revistas/vol72-12/6/449-454-med5-5.pdf>
10. Gracia F, Armién B, Rivera V. Multiple sclerosis in Central American and Spanish Caribbean Region: should it be recognized as a public health problem. *J Epidemiol Prev Med* [Internet]. 2017 [citado 23 Sept 2021];3(2):[aprox. 2 p.]. Disponible en: <http://focem.org/wp-content/uploads/2018/03/Multiple-Sclerosis-in-Central-American-and-Spanish-Caribbean-Region-Should-it-be-Recognized-as-a-Public-Health-Problem.pdf>
11. Estrada R. Casos presentados y discutidos en las sesiones de neuropatología. *Rev Cubana Cir.* 1965;4:201-24.
12. Cabrera Gómez JA, Manero Alfert R. Algunas consideraciones sobre esclerosis múltiple en Latinoamérica. Primera estadística presentada en Cuba. Estudio comparativo. *Rev Cubana Med* [Internet]. 1975 [citado 19 Oct 2021];14(4):[aprox. 18 p.]. Disponible en: <http://revmedicina.sld.cu/index.php/med/article/download/948/788>

13. Cabrera Gómez JA, López Hernández OJ. Morbilidad por enfermedades neurológicas en el Servicio de Neurología: estudio de un quinquenio. Rev Cubana Med [Internet]. 1990 [citado 19 Oct 2021];29:[aprox. 11 p.]. Disponible en: <http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-88300?lang=es>
14. Cabrera-Gómez JA. Guías de práctica clínica. Esclerosis múltiple [Internet]. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2009 [citado 19 Oct 2021]. Disponible en: [http://bvs.sld.cu/libros/guia\\_esclerosis\\_multiple/esclerosis\\_multiple\\_completo.pdf](http://bvs.sld.cu/libros/guia_esclerosis_multiple/esclerosis_multiple_completo.pdf)
15. Vázquez Gómez LA, Hidalgo Mesa C, Beltrán González BM, Broche-Pérez Y, Mederos-Herrera AM. Efectividad de una estrategia para el seguimiento multidisciplinario de pacientes con esclerosis múltiple. EDUMECENTRO [Internet]. 2021 [citado 4 Nov 2021];13(4):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://www.revedumecentro.sld.cu/index.php/edumc/article/view/1887>
16. Vázquez Gómez LA, Hidalgo Mesa C, Beltrán González BM, Broche-Pérez Y, Valdés Morales Y, Mederos-Herrera AM. Estrategia para el seguimiento multidisciplinario a pacientes con esclerosis múltiple. EDUMECENTRO [Internet]. 2021 [citado 19 Oct 2021];13(3):[aprox. 22 p.]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/edu/v13n3/2077-2874-edu-13-03-42.pdf>
17. Mackenzie IS, Morant SV, Bloomfield GA, MacDonald TM, O'riordan J. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in the UK 1990–2010: a descriptive study in the General Practice Research Database. J Neurol Neurosurg Psychiatry [Internet]. 2014 [citado 15 Jun 2021];85(1):[aprox. 9 p.]. Disponible en: <http://jnnp.bmj.com/content/85/1/76.short>
18. Liu X, Cui Y, Han J. Estimating epidemiological data of multiple sclerosis using hospitalized data in Shandong Province, China. Orphanet J Rare Dis [Internet]. 2016 [citado 15 Jun 2021];11(1):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://link.springer.com/content/pdf/10.1186/s13023-016-0457-4.pdf>

19. Margarit BP, Monteiro GC, Herán IS, Delgado FR, Izquierdo AY. Esclerosis múltiple. *Medicine* [Internet]. 2019 [citado 15 Jun 2021];12(78):[aprox. 10 p.]. Disponible en:  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304541219301143>
20. Hernández-Valero E, Cabrera Gómez JA, Valenzuela C. Características clínicas de la esclerosis múltiple en el Occidente de Cuba: comparación con otras dos regiones del país. *Rev Neurol* [Internet]. 2004 [citado 15 Jun 2021];38(9):[aprox. 6 p.]. Disponible en:  
<http://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=891203>
21. Vázquez Gómez LA, Hidalgo Mesa C, Broche-Pérez Y, Valdés Morales Y, Tejeda Castañeda E. Caracterización epidemiológica, clínica e imagenológica de pacientes con esclerosis múltiple. *Medicent Electrón* [Internet]. 2021 [citado 20 Oct 2021];25(3):[aprox. 25 p.]. Disponible en:  
<http://medicentro.sld.cu/index.php/medicentro/article/view/3315/2727>
22. McAlpine D, Compston A. *McAlpine's multiple sclerosis* [Internet]. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2005 [citado 19 Oct 2021]. Disponible en:  
[http://books.google.com.cu/books?hl=es&lr=&id=TrdFB8JxtaAC&oi=fnd&pg=PR8&dq=McAlpine%E2%80%99s+Multiple+Sclerosis&ots=Q5jzNeEddi&sig=BHo0syqzMvsVoJtAP96C9hmUMG8&redir\\_esc=y#v=onepage&q=McAlpine%E2%80%99s%20Multiple%20Sclerosis&f=false](http://books.google.com.cu/books?hl=es&lr=&id=TrdFB8JxtaAC&oi=fnd&pg=PR8&dq=McAlpine%E2%80%99s+Multiple+Sclerosis&ots=Q5jzNeEddi&sig=BHo0syqzMvsVoJtAP96C9hmUMG8&redir_esc=y#v=onepage&q=McAlpine%E2%80%99s%20Multiple%20Sclerosis&f=false)
23. De Angelis F, John NA, Brownlee WJ. Therapeutics: disease-modifying therapies for multiple sclerosis. *BMJ* [Internet]. 2018 [citado 23 Sept 2021];65(5):[aprox. 28 p.]. Disponible en:  
<http://core.ac.uk/download/pdf/195314839.pdf>
24. Vargas DL, Tyor WR. Update on disease-modifying therapies for multiple sclerosis. *J Invest Med* [Internet]. 2017 [citado 15 Jun 2021];65(5):[aprox. 9 p.]. Disponible en: <http://jim.bmj.com/content/65/5/883.abstract>

25. Crabtree-Hartman E. Advanced symptom management in multiple sclerosis. *Neurol Clin* [Internet]. 2018 [citado 19 Oct 2021];36(1):[aprox. 21 p.]. Disponible en: <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29157400/>
26. Kubsik-Gidlewska AM, Klimkiewicz P, Klimkiewicz R, Janczewska K, Woldańska-Okońska M. Rehabilitation in multiple sclerosis. *Adv Clin Exp Med* [Internet]. 2017 [citado 15 May 2021];26(4):[aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://advances.umw.edu.pl/pdf/2017/26/4/709.pdf>
27. Lucchetta RC, Tonin FS, Borba HHL, Leonart LP, Ferreira VL, Bonetti AF, et al. Disease-modifying therapies for relapsing–remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. *CNS Drugs* [Internet]. 2018 [citado 15 May 2021];32(9):[aprox. 13 p.]. Disponible en: <http://link.springer.com/article/10.1007/s40263-018-0541-5>
28. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, Otero-Romero S, Amato MP, Chandraratna D, et al.ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler J* [Internet]. 2018 [citado 15 May 2021];24(2):[aprox. 25 p.]. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1352458517751049>
29. Fernandez O, Tintore M, Saiz A, Calles-Hernandez MC, Comabella M, Ramio-Torrenta L, et al. Revision de las novedades del CongresoECTRIMS 2017, presentadas en la X Reunion Post-ECTRIMS (II). *Rev Neurol* [Internet]. 2018 [citado 23 Sept 2021];67(2):[aprox. 12 p.]. Disponible en: <http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/ibc-174870?lang=es>
30. Pinol C. Análisis de coste-efectividad del interferón beta-1b en el tratamiento de pacientes con síndrome desmielinizante aislado indicativo de esclerosis múltiple en España. *Neurología* [Internet]. 2016 [citado 19 Oct 2021];31(4):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0213485315000663?token=0BF251BFAA13F1EFFC64368672BE82C5A3A96EF634DDA693A31D0BD54AE11883B954E33CD4E5F55B517677668F081092&originRegion=us-east-1&originCreation=20211027134011>

31. Wiendl H, Meuth SG. Pharmacological approaches to delaying disability progression in patients with multiple sclerosis. *Drugs* [Internet]. 2015 [citado 15 Jun 2021];75(9):[aprox. 31 p.]. Disponible en:  
<http://link.springer.com/article/10.1007/s40265-015-0411-0>
32. Río J, Rovira A, Blanco Y, Sainz A, Perkal H, Robles R, et al. Respuesta al tratamiento con interferón beta en pacientes con esclerosis múltiple. Validación del Rio Score. *Rev Neurol* [Internet]. 2016 [citado 19 Oct 2021];63(4):[aprox. 5 p.]. Disponible en:  
<http://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=5627270>
33. Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple sclerosis. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2018 [citado 15 Jun 2021];391(10130):[aprox. 14 p.]. Disponible en:  
[http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(18\)30481-1/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(18)30481-1/fulltext)
34. Orozco-González C, Vagner-Ramírez B, Salas-Zapata C. Calidad de vida en pacientes con esclerosis múltiple atendidos en una institución de salud de Medellín, Colombia. *Univ Salud* [Internet]. 2019 [citado 15 May 2021];21(3):[aprox. 9 p.]. Disponible en:  
[http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S0124-71072019000300226&script=sci\\_abstract&tlng=en](http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S0124-71072019000300226&script=sci_abstract&tlng=en)
35. Jones CA, Pohar SL, Warren S, Turpin KV, Warren KG. The burden of multiple sclerosis: a community health survey. *Health Qual Life Outcomes* [Internet]. 2008 [citado 15 May 2021];6(1):[aprox. 7 p.]. Disponible en:  
<http://hqlo.biomedcentral.com/articles/10.1186/1477-7525-6-1>
36. Custodio N, Montesinos R, López-Góngora M. Deterioro cognitivo en pacientes con esclerosis múltiple. *An Fac Med* [Internet]. 2018 [citado 19 Oct 2021];79(4):[aprox. 8 p.]. Disponible en:  
<http://www.scielo.org.pe/pdf/afm/v79n4/a12v79n4.pdf>

37. Patti F, Amato MP, Trojano M, Bastianello S, Tola MR, Picconi O, et al. Quality of life, depression and fatigue in mildly disabled patients with relapsing–remitting multiple sclerosis receiving subcutaneous interferon beta-1a: 3-year results from the COGIMUS (COGnitive Impairment in MUltiple Sclerosis) study. *Mult Scler J* [Internet]. 2011 [citado 15 May 2021];17(8):[aprox. 10 p.]. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1352458511401943>
38. Sandi D, Rudisch T, Füvesi J, Fricska-Nagy Z, Huszka H, Biernacki T, et al. The Hungarian validation of the Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS) battery and the correlation of cognitive impairment with fatigue and quality of life. *Mult Scler Relat Disord* [Internet]. 2015 [citado 15 May 2021];4(6):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211034815001005>
39. Strober LB. Quality of life and psychological well-being in the early stages of multiple sclerosis (MS): importance of adopting a biopsychosocial model. *Disabil Health J* [Internet]. 2018 [citado 15 Jun 2021];11(4):[aprox. 18 p.]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1936657418300840>
40. Vanotti S, Caceres FJ. Cognitive and neuropsychiatric disorders among MS patients from Latin America. *Mult Scler J Exp Transl Clin* [Internet]. 2017 [citado 15 Jun 2021];3(3):[aprox. 11 p.]. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/2055217317717508>
41. Papeix C, Gambotti L, Assouad R, Ewenczyck C, Tanguy M-L, Pineau F, et al. Evaluation of an integrated multidisciplinary approach in multiple sclerosis care: A prospective, randomized, controlled study. *Mult Scler J Exp Transl Clin* [Internet]. 2015 [citado 19 Oct 2021];1:[aprox. 8 p.]. Disponible en: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5433398/pdf/10.1177\\_2055217315608864.pdf](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5433398/pdf/10.1177_2055217315608864.pdf)
42. Jansen DEMC, Krol B, Groothoff JW, Post D. Integrated care for MS patients. *Disabil Rehabil* [Internet]. 2007 [citado 15 May 2021];29(7):[aprox. 9 p.]. Disponible en: <http://core.ac.uk/download/pdf/232352178.pdf>

43. Sørensen J, Lee A, Løvendahl B, Nørgaard M, Bay J, Rasmussen PV, et al. Study protocol: to investigate effects of highly specialized rehabilitation for patients with multiple sclerosis. A randomized controlled trial of a personalized, multidisciplinary intervention. BMC Health Serv Res [Internet]. 2012 [citado 15 Jun 2021];12(1):[aprox. 10 p.]. Disponible en: <http://link.springer.com/article/10.1186/1472-6963-12-306>
44. Soelberg Sorensen P, Giovannoni G, Montalban X, Thalheim C, Zaratin P, Comi G. The multiple sclerosis care unit. Mult Scler J [Internet]. 2019 [citado 15 May 2021];25(5):[aprox. 10 p.]. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1352458518807082>
45. Marck CH, De Livera AM, Brown CR, Neate SL, Taylor KL, Weiland TJ, et al. Health outcomes and adherence to a healthy lifestyle after a multimodal intervention in people with multiple sclerosis: Three year follow-up. PLoS One [Internet]. 2018 [citado 15 Jun 2021];13(5):[aprox. 13 p.]. Disponible en: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0197759>
46. Jonsdottir J, Gervasoni E, Bowman T, Bertoni R, Tavazzi E, Rovaris M, et al. Intensive multimodal training to improve gait resistance, mobility, balance and cognitive function in persons with multiple sclerosis: a pilot randomized controlled trial. Front Neurol [Internet]. 2018 [citado 20 Mar 2021];9(800):[aprox. 10 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6172314/pdf/fneur-09-00800.pdf>
47. Bisht B, Darling WG, White EC, White KA, Shivapour ET, Zimmerman MB, et al. Effects of a multimodal intervention on gait and balance of subjects with progressive multiple sclerosis: a prospective longitudinal pilot study. Degener Neurol Neuromuscul Dis [Internet]. 2017 [citado 20 Mar 2021];7:[aprox. 15 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6053103/pdf/dnnd-7-079.pdf>

48. Sandroff BM, Bollaert RE, Pilutti LA, Peterson ML, Baynard T, Fernhall B, et al. Multimodal exercise training in multiple sclerosis: a randomized controlled trial in persons with substantial mobility disability. *Contemp Clin Trials* [Internet]. 2017 [citado 20 Mar 2021];61:[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28732757/>
49. Flachenecker P, Bures AK, Gawlik A, Weiland A-C, Kuld S, Gusowski K, et al. Efficacy of an internet-based program to promote physical activity and exercise after inpatient rehabilitation in persons with multiple sclerosis: a randomized, single-blind, controlled study. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2020 [citado 20 Mar 2021];17(12):[aprox. 13 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7344392/pdf/ijerph-17-04544.pdf>
50. Jiménez-Morales R, Broche-Pérez Y, Macías-Delgado Y, Sebrango C, Díaz-Díaz S, Castiñeira-Rodríguez R, et al. Cognitive rehabilitation program in patients with multiple sclerosis: a pilot study. *Neurología* [Internet]. 2021 [citado 20 Mar 2021]:[aprox. 13 p.]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213485321000888>
51. Wallin MT, Campea S, Haselkorn JK. Multidisciplinary management of a patient with multiple sclerosis. Part 1. Neurologists' and physiatrists' perspectives. *Fed Pract* [Internet]. 2015 [citado 15 May 2021];32(Suppl 3):[aprox. 4 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6375493/pdf/fp-32-4s-14s.pdf>
52. Villán Villán MA. Métodos para la evaluación motora objetiva de pacientes con daño cerebral adquirido en neurorrehabilitación funcional [Tesis]. España: Universidad Politécnica de Madrid; 2018. Disponible en: [http://oa.upm.es/50492/1/MAILIN\\_ADRIANA\\_VILLAN\\_VILLAN.pdf](http://oa.upm.es/50492/1/MAILIN_ADRIANA_VILLAN_VILLAN.pdf)
53. León-Cadme MM, Sancan-Moreira MT, Cuichán-Nuñez DJ. Tratamiento neurorehabilitador integral en pacientes con esclerosis múltiple. *Pol Con* [Internet]. 2018 [citado 15 May 2021];3(4):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://pdfs.semanticscholar.org/6513/1ecc6e60107257048a130463cda87c5a7a54.pdf>

54. Burleson A, Scheman J, LoPresti A, Prayor-Patterson H. Interdisciplinary treatment of patients with multiple sclerosis and chronic pain. *Int J MS Care* [Internet]. 2012 [citado 19 Oct 2021];14(4):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3882988/pdf/i1537-2073-14-4-216.pdf>
55. Hanssen KT, Beiske AG, Landrø NI, Hofoss D, Hessen E. Cognitive rehabilitation in multiple sclerosis: a randomized controlled trial. *Acta Neurol Scand* [Internet]. 2016 [citado 15 May 2021];133(1):[aprox. 10 p.]. Disponible en: <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25952561/>
56. Delgado-Mendilívar JM, Cadenas-Díaz JC, Fernández-Torrico JM, Navarro-Mascarell G, Izquierdo G. Estudio de la calidad de vida en la esclerosis múltiple. *Rev Neurol* [Internet]. 2005 [citado 23 Sept 2021];41(5):[aprox. 6 p.]. Disponible en: [http://sid.usal.es/idocs/F8/ART9198/estudio\\_calidad\\_vida.pdf](http://sid.usal.es/idocs/F8/ART9198/estudio_calidad_vida.pdf)
57. Montero Salgado B. Esclerosis múltiple [Tesis]. España: Universidad de Sevilla; 2019. Disponible en: <http://idus.us.es/bitstream/handle/11441/92266/MONTERO%20SALGADO%20c%20BEGO%c3%91A.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
58. das Nair R, Ferguson H, Stark DL, Lincoln NB. Memory rehabilitation for people with multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2012 [citado 23 Sept 2021] (3):[aprox. 33 p.]. Disponible en: <http://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD008754.pub2/epdf/full>
59. Kamm CP, Bohlhalter S, Pflugshaupt T, Vanbellingen T, Nyffeler T. Patient-tailored multimodal neurorehabilitation: the Lucerne model. *Clin Transl Neurosci* [Internet]. 2019 [citado 20 Mar 2021];3(2):[aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/2514183X19875075>
60. Doshi A, Chataway J. Multiple sclerosis, a treatable disease. *Clin Med J R Coll Physicians London* [Internet]. 2017 [citado 15 May 2021];17(6):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6297710/>

61. Rivera VM. Multiple sclerosis: a global concern with multiple challenges in an era of advanced therapeutic complex molecules and biological medicines. *Biomedicines* [Internet]. 2018 [citado 15 May 2021];6(4):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://www.mdpi.com/373192>
62. Filippi M, Bar-Or A, Piehl F, Preziosa P, Solari A, Vukusic S, et al. Multiple sclerosis. *Nat Rev Dis Primers* [Internet]. 2018 [citado 20 Mar 2021];4(1):[aprox. 3 p.]. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0041-4>
63. Arteaga Noriega A, Cortés Alvarez EA, Castro Alvarez JF, Gutiérrez Vagas JA. Tratamiento sintomatológico de la esclerosis múltiple. *Arch Venezolanas Farmacol Ter* [Internet]. 2020 [citado 19 Oct 2021];39(2):[aprox. 13 p.]. Disponible en: <http://biblat.unam.mx/hevila/Archivosvenezolanosdefarmacologiayterapeutica/2020/vol39/no2/1.pdf>
64. Wallin MT, Culpepper WJ, Campbell JD, Nelson LM, Langer-Gould A, Marrie RA, et al. The prevalence of MS in the United States: a population-based estimate using health claims data. *Neurology* [Internet]. 2019 [citado 15 Jun 2021];92(10):[aprox. 15 p.]. Disponible en: <http://n.neurology.org/content/92/10/e1029.abstract>
65. Hosseinzadeh A, Baneshi MR, Sedighi B, Kermanchi J, Haghdoost AA. Geographic variations of multiple sclerosis in Iran: a population based study. *Mult Scler Relat Disord* [Internet]. 2019 [citado 20 Mar 2021];28:[aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S221103481930001X>
66. Eskandarieh S, Heydarpour P, Minagar A, Pourmand S, Sahraian MA. Multiple sclerosis epidemiology in East Asia, South East Asia and South Asia: a systematic review. *Neuroepidemiology* [Internet]. 2016 [citado 23 Sept 2021];46(3):[aprox. 13 p.]. Disponible en: <http://www.karger.com/Article/Pdf/444019>

67. van der Poel M, Ulas T, Mizze MR, Hsiao C-C, Miedema SS, Schuurman KG, et al. Transcriptional profiling of human microglia reveals grey–white matter heterogeneity and multiple sclerosis-associated changes. *Nat Commun* [Internet]. 2019 [citado 20 Mar 2021];10(1):[aprox. 13 p.]. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/s41467-019-08976-7>
68. Milo R, Korczyn AD, Manouchehri N, Stüve O. The temporal and causal relationship between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis. *Mult Scler J* [Internet]. 2020 [citado 20 Mar 2021];26(8):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1352458519886943>
69. Arteaga-Noriega A, Segura-Cardona A, González-Gomez D, Zapata-Berruecos J, Castro-Álvarez JF, Benjumea-Bedoya D. Factores clínicos y radiológicos relacionados con la progresión de la discapacidad en Esclerosis Múltiple. *Rev Ecuat Neurol* [Internet]. 2020 [citado 24 May 2022];29(1):[aprox. 10 p.]. Disponible en: <http://scielo.senescyt.gob.ec/pdf/rneuro/v29n1/2631-2581-rneuro-29-01-00062.pdf>
70. Pravatà E, Valsasina P, Gobbi C, Zecca C, Riccitelli GC, Filippi M, et al. Influence of CNS T2-focal lesions on cervical cord atrophy and disability in multiple sclerosis. *Mult Scler J* [Internet]. 2020 [citado 20 Mar 2021];26(11):[aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1352458519865989>
71. Hojati Z. Molecular genetic and epigenetic basis of multiple sclerosis. *Adv Exp Med Biol* [Internet]. 2017 [citado 15 May 2021];958:[aprox. 25 p.]. Disponible en: [http://rd.springer.com/chapter/10.1007%2F978-3-319-47861-6\\_6](http://rd.springer.com/chapter/10.1007%2F978-3-319-47861-6_6)
72. Lassmann H. Multiple sclerosis pathology. *Cold Spring Harb Perspect Med* [Internet]. 2018 [citado 20 Mar 2021];8(3):[aprox. 15 p.]. Disponible en: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5830904/pdf/cshperspectme\\_d-MS-C-a028936.pdf](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5830904/pdf/cshperspectme_d-MS-C-a028936.pdf)

73. Baecher-Allan C, Kaskow BJ, Weiner HL. Multiple sclerosis: mechanisms and immunotherapy. *Neuron* [Internet]. 2018 [citado 20 Mar 2021];97(4):[aprox. 47 p.]. Disponible en: <http://www.cell.com/action/showPdf?pii=S0896-6273%2818%2930046-1>
74. Fernández Ó, Tintoré M, Saiz A, Calles-Hernández MC, Comabella M, Ramió-Torrentà L, et al. Revisión de las novedades presentadas en el Congreso ECTRIMS 2018: XI Reunión Post-ECTRIMS (I). *Rev Neurol* [Internet]. 2019 [citado 20 Mar 2021];68(10):[aprox. 11 p.]. Disponible en: [http://www.researchgate.net/profile/Lucienne-Costa-Frossard-Franca/publication/333536097\\_Review\\_of\\_the\\_novelties\\_presented\\_at\\_the\\_2018ECTRIMS\\_congress\\_11th\\_post-ECTRIMS\\_meeting\\_II/links/5e330ee492851c7f7f0e9a52/Review-of-the-novelties-presented-at-the-2018-ECTRIMS-congress-11th-post-ECTRIMS-meeting-II.pdf](http://www.researchgate.net/profile/Lucienne-Costa-Frossard-Franca/publication/333536097_Review_of_the_novelties_presented_at_the_2018ECTRIMS_congress_11th_post-ECTRIMS_meeting_II/links/5e330ee492851c7f7f0e9a52/Review-of-the-novelties-presented-at-the-2018-ECTRIMS-congress-11th-post-ECTRIMS-meeting-II.pdf)
75. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. *Neurology* [Internet]. 1996 [citado 15 May 2021];46(4):[aprox. 4 p.]. Disponible en: <http://n.neurology.org/content/46/4/907.short>
76. Lublin FD. New multiple sclerosis phenotypic classification. *Eur Neurol* [Internet]. 2014 [citado 15 May 2021];72(Suppl. 1):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://www.karger.com/Article/Abstract/367614>
77. Brownlee WJ, Hardy TA, Fazekas F, Miller DH. Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2017 [citado 19 Oct 2021];389(10076):[aprox. 38 p.]. Disponible en: [http://discovery.ucl.ac.uk/id/eprint/1501109/3/Brownlee\\_MS%20Diagnosis%20Review\\_Revised%20Manuscript\\_Clean%20Copy\\_Final\\_The%20Lancet.pdf](http://discovery.ucl.ac.uk/id/eprint/1501109/3/Brownlee_MS%20Diagnosis%20Review_Revised%20Manuscript_Clean%20Copy_Final_The%20Lancet.pdf)
78. Solomon AJ, Naismith RT, Cross AH. Misdiagnosis of multiple sclerosis. *Neurology* [Internet]. 2019 [citado 15 May 2021];92(1):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6336166/>

79. Palotai M, Cavallari M, Koubiyr I, Morales Pinzon A, Nazeri A, Healy BC, et al. Microstructural fronto-striatal and temporo-insular alterations are associated with fatigue in patients with multiple sclerosis independent of white matter lesion load and depression. *Mult Scler J* [Internet]. 2020 [citado 20 Mar 2021];26(13):[aprox. 10 p.]. Disponible en:  
<http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1352458519869185>
80. Guenter W, Betscher E, Bonek R. Predictive value of the third ventricle width for neurological status in multiple sclerosis. [Internet]. 2021 [citado 20 Nov 2021] (Preprint):[aprox. 5 p.]. Disponible en:  
<http://www.researchsquare.com/article/rs-969286/latest.pdf>
81. Heled E, Aloni R, Achiron A. Cognitive functions and disability progression in relapsing-remitting multiple sclerosis: A longitudinal study. *Appl Neuropsychol: Adult* [Internet]. 2019 [citado 20 Mar 2021];29(2):[aprox. 9 p.]. Disponible en:  
<http://www.tandfonline.com/doi/10.1080/23279095.2019.1624260>
82. Gracia F, Parajeles Vindas A, Panday A, Guirado-Romero AE, Molina Klee B, Treviño-Frenk I. Esclerosis múltiple en América Central y el Caribe: estado actual y recomendaciones clínicas. *Rev Mex Neurocienc* [Internet]. 2017 [citado 23 Sept 2021];18(2):[aprox. 13 p.]. Disponible en:  
<http://www.medigraphic.com/pdfs/revmexneu/rmn-2017/rmn171i.pdf>
83. Palotai M, Wallack M, Kujbus G, Dalnoki A, Guttmann C. Usability of a mobile app for real-time assessment of fatigue and related symptoms in patients with multiple sclerosis: observational study. *JMIR mHealth uHealth* [Internet]. 2021 [citado 20 Mar 2021];9(4):[aprox. 5 p.]. Disponible en:  
<http://mhealth.jmir.org/2021/4/e19564>
84. Ozkul C, Guclu-Gunduz A, Yazici G, Guzel NA, Irkec C. Effect of immersive virtual reality on balance, mobility, and fatigue in patients with multiple sclerosis: A single-blinded randomized controlled trial. *Eur J Integr Med* [Internet]. 2020 [citado 20 Mar 2021];35:[aprox. 5 p.]. Disponible en:  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1876382019314180>

85. Correa-Díaz EP, Jácome-Sánchez EC, Torres Herrán GE, Buestán Zumba ME, Altamirano-Brito MJ, Caiza-Zambrano FJ, et al. El perfil epidemiológico y clínico de la esclerosis múltiple en el Ecuador. Rev Ecuat Neurol [Internet]. 2019 [citado 19 Oct 2021];28(2):[aprox. 12 p.]. Disponible en: <http://revecuatneurol.com/wp-content/uploads/2019/10/2631-2581-rneuro-28-02-00059.pdf>
86. Klineova S, Lublin FD. Clinical course of multiple sclerosis. Cold Spring Harb Perspect Med [Internet]. 2018 [citado 20 Mar 2021];8(9):[aprox. 11 p.]. Disponible en: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6120692/pdf/cshperspectme\\_d-MS-a028928.pdf](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6120692/pdf/cshperspectme_d-MS-a028928.pdf)
87. Rojas JI, Pattrucco L, Cristiano E. Evaluación clínica y por imágenes de la esclerosis múltiple progresiva. Medicina (Buenos Aires) [Internet]. 2019 [citado 20 Mar 2021];79(1):[aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://www.medicinabuenosaires.com/PMID/30694187.pdf>
88. Rebollo Quintero JJ. Esclerosis múltiple, una enfermedad desmielinizante [Tesis]. España: Universidad de Sevilla; 2017. Disponible en: <http://core.ac.uk/download/pdf/157760524.pdf>
89. Achaques Rodríguez M. Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple [Tesis]. España: Universidad Complutense de Madrid; 2020. Disponible en: <http://eprints.ucm.es/id/eprint/65923/1/T42391.pdf>
90. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. Ann Neurol [Internet]. 2011 [citado 19 Oct 2021];69(2):[aprox. 12 p.]. Disponible en: <http://core.ac.uk/download/pdf/323074301.pdf>
91. Hartung H-P, Graf J, Aktas O, Mares J, Barnett MH. Diagnosis of multiple sclerosis: revisions of the mcdonald criteria 2017-continuity and change. Curr Opin Neurol [Internet]. 2019 [citado 19 Oct 2021];32(3):[aprox. 11 p.]. Disponible en: <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30985371/>

92. Bevan RJ, Evans R, Griffiths L, Watkins LM, Rees MI, Magliozzi R, et al. Meningeal inflammation and cortical demyelination in acute multiple sclerosis. *Ann Neurol* [Internet]. 2018 [citado 19 Oct 2021];84(6):[aprox. 15 p.]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/ana.25365>
93. Petrova N, Carassiti D, Altmann DR, Baker D, Schmierer K. Axonal loss in the multiple sclerosis spinal cord revisited. *Brain Pathol* [Internet]. 2018 [citado 15 May 2021];28(3):[aprox. 19 p.]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/bpa.12516>
94. Casserly C, Seyman EE, Alcaide-Leon P, Guenette M, Lyons C, Sankar S, et al. Spinal cord atrophy in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Neuroimaging* [Internet]. 2018 [citado 19 Oct 2021];28(6):[aprox. 30 p.]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jon.12553>
95. Arevalo O, Riascos R, Rabiei P, Kamali A, Nelson F. Standardizing magnetic resonance imaging protocols, requisitions, and reports in multiple sclerosis: an update for radiologist based on 2017 Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis and 2018 Consortium of Multiple Sclerosis Centers Consensus Guidelines. *J Comput Assist Tomogr* [Internet]. 2019 [citado 19 Oct 2021];43(1):[aprox. 12 p.]. Disponible en: <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30015803/>
96. Filippi M, Rocca MA, Ciccarelli O, De Stefano N, Evangelou N, Kappos L, et al. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. *Lancet Neurol* [Internet]. 2016 [citado 23 Sept 2021];15(3):[aprox. 25 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4760851/pdf/nihms755583.pdf>
97. Matthews PM, Roncaroli F, Waldman A, Sormani MP, De Stefano N, Giovannoni G, et al. A practical review of the neuropathology and neuroimaging of multiple sclerosis. *Pract Neurol* [Internet]. 2016 [citado 15 May 2021];16(4):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://pn.bmj.com/content/16/4/279.abstract>

98. Pravatà E, Rocca MA, Valsasina P, Riccitelli GC, Gobbi C, Comi G, et al. Gray matter trophism, cognitive impairment, and depression in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler J* [Internet]. 2017 [citado 15 Jun 2021];23(14):[aprox. 10 p.]. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1352458517692886>
99. Vågberg M, Axelsson M, Birgander R, Burman J, Cananau C, Forslin Y, et al. Guidelines for the use of magnetic resonance imaging in diagnosing and monitoring the treatment of multiple sclerosis: recommendations of the Swedish Multiple Sclerosis Association and the Swedish Neuroradiological Society. *Acta Neurol Scand* [Internet]. 2017 [citado 15 Jun 2021];135(1):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ane.12667>
100. Dekker I, Wattjes MP. Brain and spinal cord MR imaging features in multiple sclerosis and variants. *Neuroimaging Clin North Am* [Internet]. 2017 [citado 23 Sept 2021];27(2):[aprox. 20 p.]. Disponible en: <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28391782/>
101. Hernández Cristóbal J, Carvalho Monteiro G, Povedano Margarit B, Sánchez Herán I, Celi Celi YM, Álvarez Bravo G. Protocolo diagnóstico del paciente con sospecha de enfermedad desmielinizante. *Medicine* [Internet]. 2019 [citado 20 Mar 2021];12(78):[aprox. 4 p.]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304541219301192>
102. Brownlee WJ, Altmann DR, Prados F, Miszkiel KA, Eshaghi A, Gandini Wheeler-Kingshott CA, et al. Early imaging predictors of long-term outcomes in relapse-onset multiple sclerosis. *Brain* [Internet]. 2019 [citado 19 Oct 2021];142(8):[aprox. 12 p.]. Disponible en: [http://researchonline.lshtm.ac.uk/id/eprint/4652700/1/brownlee\\_etal\\_2019\\_early\\_imaging\\_predictors\\_long-term\\_outcomes.pdf](http://researchonline.lshtm.ac.uk/id/eprint/4652700/1/brownlee_etal_2019_early_imaging_predictors_long-term_outcomes.pdf)
103. Giovannoni G, Bermel R, Phillips T, Rudick R. A brief history of NEDA. *Mult Scler Relat Disord* [Internet]. 2018 [citado 23 Sept 2021];20:[aprox. 1 p.]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/sdfe/pdf/download/eid/1-s2.0-S2211034817301621/first-page-pdf>

104. Filippi M, Preziosa P, Banwell BL, Barkhof F, Ciccarelli O, De Stefano N, et al. Assessment of lesions on magnetic resonance imaging in multiple sclerosis: practical guidelines. *Brain* [Internet]. 2019 [citado 23 Sept 2021];142(7):[aprox. 18 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6598631/pdf/awz144.pdf>
105. Champion T, Smith RJP, Altmann DR, Brito GC, Turner BP, Evanson J, et al. FLAIR\* to visualize veins in white matter lesions: a new tool for the diagnosis of multiple sclerosis? *Eur Radiol* [Internet]. 2017 [citado 19 Oct 2021];27(10):[aprox. 7 p.]. Disponible en: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5579202/pdf/330\\_2017\\_Article\\_4822.pdf](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5579202/pdf/330_2017_Article_4822.pdf)
106. Ghione E, Bergsland N, Dwyer MG, Hagemeyer J, Jakimovski D, Paunkoski I, et al. Aging and brain atrophy in multiple sclerosis. *J Neuroimaging* [Internet]. 2019 [citado 23 Sept 2021];29(4):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31074192/>
107. Maggi P, Absinta M, Grammatico M, Vuolo L, Emmi G, Carlucci G, et al. Central vein sign differentiates multiple sclerosis from central nervous system inflammatory vasculopathies. *Ann Neurol* [Internet]. 2018 [citado 15 May 2021];83(2):[aprox. 12 p.]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ana.25146>
108. Luzzio DF. Multiple sclerosis guidelines 2019 [Internet]. 2019 [citado 15 May 2021]. Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/1146199-guidelines>
109. The Consortium of Multiple Sclerosis Centers. Consortium of MS Centers MRI protocol and clinical guidelines for the diagnosis and follow-up of MS: 2018 revised guidelines [Internet]. Hackensack: The Consortium of Multiple Sclerosis Centers; 2018 [citado 15 Jun 2021]. Disponible en: [http://cdn.ymaws.com/mscare.site-ym.com/resource/collection/9C5F19B9-3489-48B0-A54B-623A1ECEE07B/2018MRIGuidelines\\_booklet\\_with\\_final\\_changes\\_0522.pdf](http://cdn.ymaws.com/mscare.site-ym.com/resource/collection/9C5F19B9-3489-48B0-A54B-623A1ECEE07B/2018MRIGuidelines_booklet_with_final_changes_0522.pdf)

110. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* [Internet]. 2018 [citado 19 Oct 2021];17(2):[aprox. 50 p.]. Disponible en: [http://discovery.ucl.ac.uk/id/eprint/10041020/1/Barkhof\\_Diagnostic%20criteria\\_revision%201\\_final\\_10OCT2017.pdf](http://discovery.ucl.ac.uk/id/eprint/10041020/1/Barkhof_Diagnostic%20criteria_revision%201_final_10OCT2017.pdf)
111. Mantero V, Abate L, Balgera R, La Mantia L, Salmaggi A. Clinical application of 2017 McDonald diagnostic criteria for multiple sclerosis. *J Clin Neurol* [Internet]. 2018 [citado 15 May 2021];14(3):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://synapse.koreamed.org/articles/1097812>
112. Kaunzner UW, Gauthier SA. MRI in the assessment and monitoring of multiple sclerosis: an update on best practice. *Ther Adv Neurol Disord* [Internet]. 2017 [citado 15 May 2021];10(6):[aprox. 15 p.]. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/1756285617708911>
113. Louapre C, Bodini B, Lubetzki C, Freeman L, Stankoff B. Imaging markers of multiple sclerosis prognosis. *Curr Opin Neurol* [Internet]. 2017 [citado 15 May 2021];30(3):[aprox. 5 p.]. Disponible en: [http://journals.lww.com/co-neurology/FullText/2017/06000/Imaging\\_markers\\_of\\_multiple\\_sclerosis\\_prognosis.6.aspx](http://journals.lww.com/co-neurology/FullText/2017/06000/Imaging_markers_of_multiple_sclerosis_prognosis.6.aspx)
114. Labbé T, Ciampi E, Cruz JP, Zurita M, Uribe S, Cárcamo C. Imágenes de resonancia magnética funcional en el estudio de la esclerosis múltiple. *Rev Neurol* [Internet]. 2018 [citado 20 Mar 2021];67(3):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://www.neurologia.com/articulo/2017442>
115. Pérez-Álvarez Ál, García-Rúa A, Suárez-Santos P, Castañón-Apilánez M, Ameijide-Sanluis E, Saiz-Ayala A, et al. Valoración de la atrofia cerebral en la esclerosis múltiple mediante el índice de cuerpo calloso. *Rev Neurol* [Internet]. 2018 [citado 20 Mar 2021];67(11):[aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://www.neurologia.com/articulo/2018157>

116. Martínez Sánchez A, Medina Rodríguez MM. Biomarcadores en Esclerosis Múltiple [Tesis]. España: Universidad de Valladolid; 2018. Disponible en: <http://uvadoc.uva.es/bitstream/handle/10324/31033/TFG-M-M1265.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
117. De Jesús A, Báez-Martin MM, Alarcón-Calaña C, Grass-Fernández D, Hernández-Díaz Z, Díaz de la Fe A. Puntaje global de potenciales evocados multimodales sensoriales en el estudio de pacientes con Esclerosis Múltiple. Rev Ecuat Neurol [Internet]. 2020 [citado 20 Mar 2021];29(3):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://scielo.senescyt.gob.ec/pdf/rneuro/v29n3/2631-2581-rneuro-29-03-00015.pdf>
118. Morales Viera J, Machado Rojas A, Viera Rodríguez M, Jiménez Espiñeira O. Caracterización de pacientes con esclerosis múltiple definida. Conecta Libertad [Internet]. 2020 [citado 20 Mar 2021];4(3):[aprox. 16 p.]. Disponible en: <http://revistaitsl.itslibertad.edu.ec/index.php/ITSL/article/view/197/370>
119. Hervás García JV. Tratamiento del brote de esclerosis múltiple. Búsqueda de la óptima dosis oral de metilprednisolona [Tesis]. España: Universitat Autònoma de Barcelona; 2019. Disponible en: <http://84.88.27.106/bitstream/handle/10803/668203/jvhg1de1.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
120. García Merino A, Ara Callizo JR, Fernández Fernández O, Landete Pascual L, Moral Torres E, Rodríguez-Antigüedad Zarrantz A. Consenso para el tratamiento de la esclerosis múltiple 2016. Neurología [Internet]. 2017 [citado 24 Jun 2021];32(2):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://www.elsevier.es/index.php?p=revista&pRevista=pdf-simple&pii=S0213485316300299&r=295>
121. Kinkel RP, Dontchev M, Kollman C, Skaramagas TT, O'Connor PW, Simon JH, et al. Association between immediate initiation of intramuscular interferon beta-1a at the time of a clinically isolated syndrome and long-term outcomes: a 10-year follow-up of the Controlled High-Risk Avonex Multiple Sclerosis Prevention Study in Ongoing Neurological Surveillance. Arch Neurol

- [Internet]. 2012 [citado 15 May 2021];69(2):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/article-abstract/1108056>
122. Miller AE, Wolinsky JS, Kappos L, Comi G, Freedman MS, Olsson TP, et al. Oral teriflunomide for patients with a first clinical episode suggestive of multiple sclerosis (TOPIC): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* [Internet]. 2014 [citado 15 May 2021];13(10):[aprox. 10 p.]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1474442214701917>
123. Río J, Castelló J, Rovira A, Tintoré M, Sastre-Garriga J, Horga A, et al. Measures in the first year of therapy predict the response to interferon Beta in MS. *Mult Scler* [Internet]. 2009 [citado 19 Oct 2021];15(7):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19542263/>
124. Jakimovski D, Kolb C, Ramanathan M, Zivadinov R, Weinstock-Guttman B. Interferon  $\beta$  for multiple sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med* [Internet]. 2018 [citado 15 May 2021];8(11):[aprox. 20 p.]. Disponible en: <http://perspectivesinmedicine.cshlp.org/content/8/11/a032003.full.pdf+html>
125. Hassan FC. Interferones y acetato de glatiramer en el tratamiento de la Esclerosis Múltiple. En: Cerrato Cuadra A, Coulson Romero A, Chávez Hassan F, Díaz Neira W, Duarte Sotelo O, García Valle L, et al., editor. *Guía de Esclerosis Múltiple* [Internet]. Nicaragua: Cámara Nicaragüense de Ciencias Neurológicas; 2017. p. 55-64. Disponible en: [http://focem.org/wp-content/uploads/2019/10/Gu%C3%ADa-Esclerosis-Multiple-Nicaragua-Camara-Nicarag%C3%BCense-de-Ciencias-Neurol%C3%B3gicas\\_compressed.pdf](http://focem.org/wp-content/uploads/2019/10/Gu%C3%ADa-Esclerosis-Multiple-Nicaragua-Camara-Nicarag%C3%BCense-de-Ciencias-Neurol%C3%B3gicas_compressed.pdf)
126. Arnold DL, Calabresi PA, Kieseier BC, Liu S, You X, Fiore D, et al. Peginterferon beta-1a improves MRI measures and increases the proportion of patients with no evidence of disease activity in relapsing-remitting multiple sclerosis: 2-year results from the ADVANCE randomized controlled trial. *BMC Neurol* [Internet]. 2017 [citado 24 May 2022];17(1):[aprox. 10 p.]. Disponible en: <http://bmcneurol.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12883-017-0799-0.pdf>

127. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* [Internet]. 1996 [citado 15 May 2021];39(3):[aprox. 10 p.]. Disponible en: <http://ohsu.pure.elsevier.com/en/publications/intramuscular-interferon-beta-1a-for-disease-progression-in-relap-2>
128. Marziniak M, Ghorab K, Kozubski W, Pflieger C, Sousa L, Vernon K, et al. Variations in multiple sclerosis practice within Europe—Is it time for a new treatment guideline? *Mult Scler Relat Disord* [Internet]. 2016 [citado 15 May 2021];8:[aprox. 9 p.]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211034816300475>
129. Rotstein DL, Healy BC, Malik MT, Chitnis T, Weiner HL. Evaluation of no evidence of disease activity in a 7-year longitudinal multiple sclerosis cohort. *JAMA Neurol* [Internet]. 2015 [citado 15 May 2021];72(2):[aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/article-abstract/2048956>
130. Huamaní C, Rojas E, Inca J. Esclerosis múltiple de alta actividad: ¿ se puede iniciar precozmente el tratamiento con drogas de alta eficacia? *Acta Med Peru* [Internet]. 2017 [citado 15 May 2021];34(4):[aprox. 11 p.]. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1728-59172017000400008&script=sci\\_arttext&tlng=pt](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1728-59172017000400008&script=sci_arttext&tlng=pt)
131. Ziemssen T, Derfuss T, de Stefano N, Giovannoni G, Palavra F, Tomic D, et al. Optimizing treatment success in multiple sclerosis. *J Neurol* [Internet]. 2016 [citado 15 Jun 2021];263(6):[aprox. 12 p.]. Disponible en: <http://link.springer.com/article/10.1007/s00415-015-7986-y>
132. Scolding N, Barnes D, Cader S, Chataway J, Chaudhuri A, Coles A, et al. Association of British Neurologists: revised (2015) guidelines for prescribing disease-modifying treatments in multiple sclerosis. *Pract Neurol* [Internet]. 2015 [citado 15 May 2021];15(4):[aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://pn.bmj.com/content/15/4/273.short>

133. Fox EJ, Wynn D, Coles AJ, Palmer J, Margolin DH, Investigators C. Alemtuzumab improves neurological functional systems in treatment-naive relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *J Neurol Sci* [Internet]. 2016 [citado 23 Sept 2021];363(2016):[aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/sdfe/reader/pii/S0022510X16300909/pdf>
134. Comini-Frota ER, Vasconcelos CC, Mendes MF. Guideline for multiple sclerosis treatment in Brazil: Consensus from the Neuroimmunology Scientific Department of the Brazilian Academy of Neurology. *Arq Neuropsiquiatr* [Internet]. 2017 [citado 19 Oct 2021];75(1):[aprox. 9 p.]. Disponible en: <http://www.scielo.br/j/anp/a/yRmtZSp8XT7yC3j5794HVqQ/?format=pdf&lang=en>
135. Gyllensten H, Kavaliunas A, Alexanderson K, Hillert J, Tinghög P, Friberg E. Costs and quality of life by disability among people with multiple sclerosis: a register-based study in Sweden. *Mult Scler J Exp Transl Clin* [Internet]. 2018 [citado 20 Mar 2021];4(3):[aprox. 10 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6077913/>
136. Bermel RA, You X, Foulds P, Hyde R, Simon JH, Fisher E, et al. Predictors of long-term outcome in multiple sclerosis patients treated with interferon beta. *Ann Neurol* [Internet]. 2013 [citado 19 Oct 2021];73(1):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/ana.23758>
137. Kalincik T, Manouchehrinia A, Sobisek L, Jokubaitis V, Spelman T, Horakova D, et al. Towards personalized therapy for multiple sclerosis: prediction of individual treatment response. *Brain* [Internet]. 2017 [citado 24 May 2022];140(9):[aprox, 18 p.]. Disponible en: <http://academic.oup.com/brain/article/140/9/2426/4061515?login=fals>
138. Ziemssen T, Akgün K, Brück W. Molecular biomarkers in multiple sclerosis. *J Neuroinflam* [Internet]. 2019 [citado 24 May 2022];16(1):[aprox, 11 p.]. Disponible en: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6929340/pdf/12974\\_2019\\_Article\\_1674.pdf](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6929340/pdf/12974_2019_Article_1674.pdf)

139. Sánchez Martínez I. Influencia de la vía de administración del tratamiento farmacológico en la adherencia del paciente con Esclerosis Múltiple [Tesis]. Murcia: Universidad Católica de Murcia; 2020. Disponible en: <http://repositorio.ucam.edu/bitstream/handle/10952/4585/Tesis.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
140. Brown JW, Coles A, Horakova D, Havrdova E, Izquierdo G, Prat A, et al. Association of initial disease-modifying therapy with later conversion to secondary progressive multiple sclerosis. JAMA [Internet]. 2019 [citado 19 Oct 2021];321(2):[aprox. 13 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6439772/>
141. Ingwersen J, Aktas O, Hartung HP. Advances in and algorithms for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. Neurotherapeutics [Internet]. 2016 [citado 15 May 2021];13(1):[aprox. 10 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles//PMC4720679>
142. Ontaneda D, Tallantyre E, Kalincik T, Planchon SM, Evangelou N. Early highly effective versus escalation treatment approaches in relapsing multiple sclerosis. Lancet Neurol [Internet]. 2019 [citado 15 May 2021];18(10):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1474442219301516>
143. Giovannoni G. Multiple sclerosis should be treated using a step-down strategy rather than a step-up strategy—YES. Mult Scler J [Internet]. 2016 [citado 23 Sept 2021];22(11):[aprox. 3 p.]. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1352458516650737#>
144. Río J, Nos C, Tintoré M, Borrás C, Galán I, Comabella M, et al. Assessment of different treatment failure criteria in a cohort of relapsing–remitting multiple sclerosis patients treated with interferon  $\beta$ : Implications for clinical trials. Ann Neurol [Internet]. 2002 [citado 15 May 2021];52(4):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/ana.10290>

145. Prosperini L, Mancinelli CR, De Giglio L, De Angelis F, Barletta V, Pozzilli C. Interferon beta failure predicted by EMA criteria or isolated MRI activity in multiple sclerosis. *Mult Scler J* [Internet]. 2014 [citado 15 May 2021];20(5):[aprox. 10 p.]. Disponible en:  
<http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1352458513502399>
146. Río J, Ruiz-Peña JL. Short-term suboptimal response criteria for predicting long-term non-response to first-line disease modifying therapies in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci* [Internet]. 2016 [citado 15 May 2021];361:[aprox. 8 p.]. Disponible en:  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022510X15301088>
147. Dobson R, Rudick RA, Turner B, Schmierer K, Giovannoni G. Assessing treatment response to interferon- $\beta$ : Is there a role for MRI? *Neurology* [Internet]. 2014 [citado 23 Sept 2021];82(3):[aprox. 7 p.]. Disponible en:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3902760/pdf/NEUROLOGY2013531699.pdf>
148. Khan F, Amatya B, Galea MP, Gonzenbach R, Kesselring J. Neurorehabilitation: applied neuroplasticity. *J Neurol* [Internet]. 2017 [citado 20 Mar 2021];264(3):[603-15]. Disponible en:  
<http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27778158/>
149. Messinis L, Kosmidis MH, Nasios G, Konitsiotis S, Ntoskou A, Bakirtzis C, et al. Do secondary progressive multiple sclerosis patients benefit from computer-based cognitive neurorehabilitation? A randomized sham controlled trial. *Mult Scler Relat Disord* [Internet]. 2020 [citado 20 Mar 2021];39:[aprox. 9 p.]. Disponible en:  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2211034820300080?via%3Dihub>

150. Huang S-C, Guerrieri S, Dalla Costa G, Pisa M, Leccabue G, Gregoris L, et al. Intensive neurorehabilitation and gait improvement in progressive multiple sclerosis: clinical, kinematic and electromyographic analysis. *Brain Sci* [Internet]. 2022 [citado 20 Mar 2021];12(2):[aprox. 11 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8870152/pdf/brainsci-12-00258.pdf>
151. Sailer M, Lindquist S, Sickert A, Lamprecht J. Multiple Sklerose: Neurorehabilitation und symptomatische Therapie. *Die Rehabilitation* [Internet]. 2019 [citado 20 Mar 2021];58(5):[aprox. 11 p.]. Disponible en: <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31645080/>
152. Madroñero-Miguel B, Cuesta-García C. Efectos de la rehabilitación en la fatiga, discapacidad y calidad de vida de personas con esclerosis múltiple: revisión sistemática. *Rehabilitación* [Internet]. 2021 [citado 20 Mar 2021];55(1):[aprox. 10 p.]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0048712020300153>
153. Wong VL, Holahan MR. A systematic review of aerobic and resistance exercise and inflammatory markers in people with multiple sclerosis. *Behav Pharmacol* [Internet]. 2019 [citado 15 Jun 2021];30(8):[aprox. 8 p.]. Disponible en: [http://journals.lww.com/behaviouralpharm/fulltext/2019/12000/a\\_systematic\\_review\\_of\\_aerobic\\_and\\_resistance.5.aspx](http://journals.lww.com/behaviouralpharm/fulltext/2019/12000/a_systematic_review_of_aerobic_and_resistance.5.aspx)
154. Boesen F, Nørgaard M, Skjerbæk AG, Rasmussen PV, Petersen T, Løvendahl B, et al. Can inpatient multidisciplinary rehabilitation improve health-related quality of life in MS patients on the long term—The Danish MS Hospitals Rehabilitation Study. *Mult Scler J* [Internet]. 2020 [citado 20 Mar 2021];26(14):[aprox. 4 p.]. Disponible en: <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31687884/>

155. Stuifbergen AK, Becker H, Perez F, Morrison J, Brown A, Kullberg V, et al. Computer-assisted cognitive rehabilitation in persons with multiple sclerosis: Results of a multi-site randomized controlled trial with six month follow-up. *Disabil Health J* [Internet]. 2018 [citado 20 Mar 2021];11(3):[aprox. 7 p.]. Disponible en:  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1936657418300360>
156. Rohrig M. Physical therapy in multiple sclerosis [Internet]. New York: National Multiple Sclerosis Society; 2018 [citado 20 Mar 2021]. Disponible en:  
[http://www.nationalmssociety.org/NationalMSSociety/media/MSNationalFiles/Brochures/Clinical\\_Bulletin\\_Physical-Therapy-in-MS-Rehabilitation.pdf](http://www.nationalmssociety.org/NationalMSSociety/media/MSNationalFiles/Brochures/Clinical_Bulletin_Physical-Therapy-in-MS-Rehabilitation.pdf)
157. Turner-Stokes L, Williams H, Bill A, Bassett P, Sephton K. Cost-efficiency of specialist inpatient rehabilitation for working-aged adults with complex neurological disabilities: a multicentre cohort analysis of a national clinical data set. *BMJ Open* [Internet]. 2016 [citado 20 Mar 2021];6(2):[aprox. 13 p.]. Disponible en:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4769383/pdf/bmjopen-2015-010238.pdf>
158. Jiménez Morales RM, Jiménez Herrera LF, Broche Pérez Y, Macías Delgado Y. Programa integrado de rehabilitación neuropsicológica dirigido a pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente. *An Acad Cienc Cuba* [Internet]. 2019 [citado 15 Jun 2021];9(3):[aprox. 4 p.]. Disponible en:  
[http://www.researchgate.net/profile/Rodneys-Mauricio-Morales/publication/348910405\\_Integrated\\_neuropsychological\\_rehabilitation\\_program\\_aimed\\_at\\_patients\\_with\\_relapsing\\_remitting\\_multiple\\_sclerosis/links/6015df5c92851c2d4d06a2a0/Integrated-neuropsychological-rehabilitation-program-aimed-at-patients-with-relapsing-remitting-multiple-sclerosis.pdf](http://www.researchgate.net/profile/Rodneys-Mauricio-Morales/publication/348910405_Integrated_neuropsychological_rehabilitation_program_aimed_at_patients_with_relapsing_remitting_multiple_sclerosis/links/6015df5c92851c2d4d06a2a0/Integrated-neuropsychological-rehabilitation-program-aimed-at-patients-with-relapsing-remitting-multiple-sclerosis.pdf)
159. Quintanar L, Solovieva Y. Rehabilitación neuropsicológica. Historia, teoría y práctica [Tesis]. Mexico: Puebla Autonomous University; 2016. Disponible en:  
<http://biblioteca.uazuay.edu.ec/buscar/item/83165>

160. Gutiérrez-Cruz C, Rojas-Ruiz FJ, la Cruz-Márquez D, Carlos J, Gutiérrez-Dávila M. Effect of a combined program of strength and dual cognitive-motor tasks in multiple sclerosis subjects. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2020 [citado 23 Sept 2021];17(17):[aprox. 12 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7503584/pdf/ijerph-17-06397.pdf>
161. Jiménez Morales R, Herrera-Jiménez LF, Macías-Delgado Y, Pérez-Medinilla YT, Díaz-Díaz SM, Forn C. Entrenamiento cognitivo combinado con ejercicios aeróbicos en pacientes con esclerosis múltiple: estudio piloto. *Rev Neurol* [Internet]. 2017 [citado 19 Oct 2021];64:[aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://repositori.uji.es/xmlui/bitstream/handle/10234/170763/54127.pdf>
162. Sosnoff JJ, Wajda DA, Sandroff BM, Roeing KL, Sung J, Motl RW. Dual task training in persons with multiple sclerosis: a feasibility randomized controlled trial. *Clin Rehabil* [Internet]. 2017 [citado 15 Jun 2021];31(10):[aprox. 11 p.]. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/0269215517698028>
163. Feys P, Moumdjian L, Van Halewyck F, Wens I, Eijnde BO, Van Wijmeersch B, et al. Effects of an individual 12-week community-located “start-to-run” program on physical capacity, walking, fatigue, cognitive function, brain volumes, and structures in persons with multiple sclerosis. *Mult Scler* [Internet]. 2019 [citado 23 Sept 2021];25(1):[aprox. 12 p.]. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/1352458517740211>
164. Orban A, Garg B, Sammi MK, Bourdette DN, Rooney WD, Kuehl K, et al. Effect of high-intensity exercise on multiple sclerosis function and 31p mrs outcomes. *Med Sci Sports Exerc* [Internet]. 2019 [citado 19 Oct 2021];51(7):[aprox. 16 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6594188/>

165. Mikuláková W, Klímová E, Kendrová L, Gajdoš M, Chmelík M. Effect of rehabilitation on fatigue level in patients with multiple sclerosis. *Med Sci Monit* [Internet]. 2018 [citado 20 Mar 2021];24:[aprox. 10 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6110142/pdf/medscimonit-24-5761.pdf>
166. Castellano-del Castillo MA, Lacasa-Andrade ME, Hijós-Bitrián E, Mambrona-Girón L, Sebastián-Vigatá E, Vázquez-Sasot A. Efectividad de la rehabilitación en la esclerosis múltiple. *Rehabilitación* [Internet]. 2014 [citado 19 Oct 2021];48(1):[aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/fr/ibc-120887?lang=es>
167. Frias CF. *Manual de neuropsicología* [Internet]. España: Ediciones Pirámide; 2020 [citado 24 May 2022]. Disponible en: <http://books.google.com.cu/books?id=3uRWEAAAQBAJ>
168. Luria A. *Las funciones corticales superiores del hombre*. La Habana: Editorial Ciencia y Tecnología; 1982.
169. Solovieva Y, Wiener P, Rojas LQ. Organización de la rehabilitación neuropsicológica desde la concepción teórica de AR Luria. *Rev Electrón Psicol FES Zaragoza UNAM* [Internet]. 2021 [citado 24 May 2022];11(21):[aprox. 11 p.]. Disponible en: [https://www.zaragoza.unam.mx/wp-content/Portal2015/publicaciones/revistas/rev\\_elec\\_psico/REP\\_21.pdf#page=16](https://www.zaragoza.unam.mx/wp-content/Portal2015/publicaciones/revistas/rev_elec_psico/REP_21.pdf#page=16)
170. Rueda-Rebek L, Contador I, Fernández Calvo B, Ramus F, Manga D, Villarejo A. Utilidad de la batería Luria diagnóstico neuropsicológico de adultos. *Pap Psicol* [Internet]. 2017 [citado 24 May 2022];38(3):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://www.redalyc.org/journal/778/77853188016/77853188016.pdf>

171. Benedict RH, Amato MP, DeLuca J, Geurts JJ. Cognitive impairment in multiple sclerosis: clinical management, MRI, and therapeutic avenues. *Lancet Neurol* [Internet]. 2020 [citado 20 Mar 2021];19(10):[aprox. 11 p.]. Disponible en:  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1474442220302775>
172. Rocca MA, Amato MP, De Stefano N, Enzinger C, Geurts JJ, Penner I-K, et al. Clinical and imaging assessment of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* [Internet]. 2015 [citado 24 Jun 2021];14(3):[aprox. 15 p.]. Disponible en:  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1474442214702509>
173. Fuchs TA, Benedict RH, Bartnik A, Choudhery S, Li X, Mallory M, et al. Preserved network functional connectivity underlies cognitive reserve in multiple sclerosis. *Hum Brain Mapp* [Internet]. 2019 [citado 15 Jun 2021];40(18):[aprox. 11 p.]. Disponible en:  
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/hbm.24768>
174. Oreja-Guevara C, Ayuso Blanco T, Brieva Ruiz L, Hernández Pérez MÁ, Meca-Lallana V, Ramió-Torrentà L. Cognitive dysfunctions and assessments in multiple sclerosis. *Front Neurol* [Internet]. 2019 [citado 20 Mar 2021];10:[aprox. 3 p.]. Disponible en:  
<http://europepmc.org/article/med/31214113>
175. Fenu G, Fronza M, Lorefice L, Arru M, Coghe G, Frau J, et al. Performance in daily activities, cognitive impairment and perception in multiple sclerosis patients and their caregivers. *BMC Neurol* [Internet]. 2018 [citado 20 Mar 2021];18(1):[aprox. 6 p.]. Disponible en:  
[http://web.archive.org/web/20190302180022id\\_/http://pdfs.semanticscholar.org/b9d8/b70dfd290c0e155657d25f4f1d81b39e0e99.pdf](http://web.archive.org/web/20190302180022id_/http://pdfs.semanticscholar.org/b9d8/b70dfd290c0e155657d25f4f1d81b39e0e99.pdf)

176. Duque P, Oltra-Cucarella J, Fernández O, Sepulcre J. Bateria neuropsicológica breve en la esclerosis múltiple. Baremación normativa estratificada por edad y nivel educativo. Rev Neurol [Internet]. 2017 [citado 15 Jun 2021];64(3):[aprox. 13 p.]. Disponible en: [http://www.researchgate.net/profile/Javier-Oltra-Cucarella/publication/320878710\\_Brief\\_Neuropsychological\\_Battery\\_for\\_multiple\\_sclerosis\\_Normative\\_data\\_stratified\\_by\\_age\\_and\\_educational\\_level/links/5b4c5a580f7e9b4637ddc8e9/Brief-Neuropsychological-Battery-for-multiple-sclerosis-Normative-data-stratified-by-age-and-educational-level.pdf](http://www.researchgate.net/profile/Javier-Oltra-Cucarella/publication/320878710_Brief_Neuropsychological_Battery_for_multiple_sclerosis_Normative_data_stratified_by_age_and_educational_level/links/5b4c5a580f7e9b4637ddc8e9/Brief-Neuropsychological-Battery-for-multiple-sclerosis-Normative-data-stratified-by-age-and-educational-level.pdf)
177. Leavitt VM, Buyukturkoglu K, Inglese M, Sumowski JF. Protective personality traits: High openness and low neuroticism linked to better memory in multiple sclerosis. Mult Scler J [Internet]. 2017 [citado 15 Jun 2021];23(13):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5494016/pdf/nihms833716.pdf>
178. Romero Martínez Á, Sariñana González P, Cuervo A, Moya Albiol L. Eficacia de la rehabilitación cognitiva en un paciente con esclerosis múltiple progresiva primaria. Rev Chil Neuropsicol [Internet]. 2020 [citado 24 May 2022];15(1):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/7851108.pdf>
179. Tobyne SM, Ochoa WB, Bireley JD, Smith VM, Geurts JJ, Schmahmann JD, et al. Cognitive impairment and the regional distribution of cerebellar lesions in multiple sclerosis. Mult Scler J [Internet]. 2018 [citado 20 Mar 2021];24(13):[aprox. 12 p.]. Disponible en: <http://research.vumc.nl/en/publications/cognitive-impairment-and-the-regional-distribution-of-cerebellar->
180. Govindarajan ST, Pan R, Krupp L, Charvet L, Duong TQ. Gray matter morphometry correlates with attentional efficiency in young-adult multiple sclerosis. Brain Sci [Internet]. 2021 [citado 20 Mar 2021];11(1):[aprox. 12 p.]. Disponible en: <http://www.mdpi.com/2076-3425/11/1/80>

181. Mateu Mollá J. Aspectos psicológicos y neuropsicológicos de la esclerosis múltiple [Tesis]. Valencia: Universidad de Valencia; 2018. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1474442220302775>
182. Calderón-Chagualá JA, Montilla-García MÁ, Gómez M, Ospina-Viña JE, Triana-Martínez JC, Vargas-Martínez LC. Rehabilitación neuropsicológica en daño cerebral: uso de herramientas tradicionales y realidad virtual. Rev Mex Neurocienc [Internet]. 2019 [citado 20 Mar 2021];20(1):[aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://roderic.uv.es/handle/10550/66605>
183. Cores EV, Vanotti S, Osorio M, Silva BA, Garcea O, Politis DG. Memoria prospectiva objetiva y subjetiva en pacientes con esclerosis múltiple, recaídas y remisiones. Rev Arg Psiquiat [Internet]. 2017 [citado 20 Mar 2021];28(134):[aprox. 9 p.]. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=85929>
184. Goverover Y, Togliola J, DeLuca J. The weekly calendar planning activity in multiple sclerosis: a top-down assessment of executive functions. Neuropsychol Rehabil [Internet]. 2020 [citado 20 Mar 2021];30(7):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/09602011.2019.1584573>
185. Dohle S, Diel K, Hofmann W. Executive functions and the self-regulation of eating behavior: a review. Appetite [Internet]. 2018 [citado 20 Mar 2021];124:[aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0195666317301605>
186. Llufríu S, Martínez-Heras E, Solana E, Sola-Valls N, Sepulveda M, Blanco Y, et al. Structural networks involved in attention and executive functions in multiple sclerosis. Neurolmage Clin [Internet]. 2017 [citado 24 Jun 2021];13:[aprox. 9 p.]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213158216302339>

187. Murphy R, O'Donoghue S, Counihan T, McDonald C, Calabresi PA, Ahmed MAS, et al. Neuropsychiatric syndromes of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2017 [citado 24 Jun 2021];88(8):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://jnnp.bmj.com/content/88/8/697.abstract>
188. Pust GEA, Dettmers C, Randerath J, Rahn AC, Heesen C, Schmidt R, et al. Fatigue in multiple sclerosis is associated with childhood adversities. *Front Psych* [Internet]. 2020 [citado 19 Oct 2021];11:[aprox. 10 p.]. Disponible en: <http://internal-journal.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsy.2020.00811/full>
189. Harel Y, Kalron A, Menascu S, Magalashvili D, Dolev M, Doniger G, et al. Cognitive function in multiple sclerosis: A long-term look on the bright side. *PloS One* [Internet]. 2019 [citado 20 Mar 2021];14(8):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0221784>
190. Bernia Tarragó P, Macías López M, Peralta Chamba TE. Cuantificación y relación de los niveles de depresión, ansiedad, Il-6 y cortisol en pacientes con esclerosis múltiple. *Terapeía* [Internet]. 2019 [citado 20 Mar 2021] (12):[aprox. 21 p.]. Disponible en: <http://revistas.ucv.es/index.php/terapeia/article/download/710/706/2651>
191. Bosoko N, Langdon D. The contribution of perceived memory and information processing deficits on multiple sclerosis cognitive difficulties. *J Mult Scler* [Internet]. 2020 [citado 20 Mar 2021];7(3):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://www.iomcworld.org/pdfdownload.php?download=open-access/the-contribution-of-perceived-memory-and-information-processing-deficits-on-multiple-sclerosis-cognitive-difficulties.pdf&aid=58780>
192. Martin-Ramos R, Jiménez-Morales RM, Herrera-Jiménez LF, Guerra-Pérez LR, Martin-Ramos R, Pérez-Medinilla YT. Influencia de la ansiedad y depresión sobre las funciones ejecutivas en pacientes con esclerosis múltiple. *Arch Neurocién (Mex)* [Internet]. 2015 [citado 15 Jun 2021];20(4):[aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/arcneu/ane-2015/ane154a.pdf>

193. Dorado Martínez Y. Velocidad de procesamiento de la información y síntomas depresivos en pacientes con esclerosis múltiple [Tesis]. Madrid: Universidad Francisco de Vitoria; 2018. Disponible en: <http://ddfv.ufv.es/handle/10641/1574>
194. D'hooghe M, De Cock A, Benedict R, Gielen J, Van Remoortel A, Eelen P, et al. Perceived neuropsychological impairment inversely related to self-reported health and employment in multiple sclerosis. *Eur J Neurol* [Internet]. 2019 [citado 20 Mar 2021];26(12):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ene.14012>
195. Wilson BA, Winegardner J, van Heugten CM, Ownsworth T. Neuropsychological rehabilitation: the international handbook [Internet]. London: Psychology Press; 2017 [citado 20 Mar 2021]. Disponible en: [http://books.google.com.cu/books?hl=es&lr=&id=4-AqDwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=Neuropsychological+rehabilitation:+The+international+handbook&ots=H3Ld18Q\\_1F&sig=F60wSQI5X1vfNeX2rvDk0qe7ma0&redir\\_esc=y#v=onepage&q=Neuropsychological%20rehabilitation%3A%20The%20international%20handbook&f=false](http://books.google.com.cu/books?hl=es&lr=&id=4-AqDwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=Neuropsychological+rehabilitation:+The+international+handbook&ots=H3Ld18Q_1F&sig=F60wSQI5X1vfNeX2rvDk0qe7ma0&redir_esc=y#v=onepage&q=Neuropsychological%20rehabilitation%3A%20The%20international%20handbook&f=false)
196. Sandry J, Akbar N, Zuppichini M, DeLuca J. Cognitive rehabilitation in multiple sclerosis. En: Sung JH, editor. *Research progress in Alzheimer's Disease and dementia* [Internet]. New York: Nova Science Publisher; 2016. p. 195-233. Disponible en: [http://www.researchgate.net/profile/Joshua-Sandry/publication/313505118\\_Cognitive\\_rehabilitation\\_in\\_multiple\\_sclerosis/links/589c9040a6fdcc3e8bea28b8/Cognitive-rehabilitation-in-multiple-sclerosis.pdf](http://www.researchgate.net/profile/Joshua-Sandry/publication/313505118_Cognitive_rehabilitation_in_multiple_sclerosis/links/589c9040a6fdcc3e8bea28b8/Cognitive-rehabilitation-in-multiple-sclerosis.pdf)
197. Krch D, Díaz Orueta U, Santana E, Vasquez D. Rehabilitación de la memoria: historia, factores implicados y enfoques de tratamiento. *Rev Neuropsicol Neuropsiquiatr Neurocienc* [Internet]. 2016 [citado 24 Jun 2021];1(16):[aprox. 30 p.]. Disponible en: <http://link.springer.com/article/10.1007/s00415-005-0750-y>

198. Mitolo M, Venneri A, Wilkinson ID, Sharrack B. Cognitive rehabilitation in multiple sclerosis: a systematic review. *J Neurol Sci* [Internet]. 2015 [citado 24 Jun 2021];354(1-2):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25998261/>
199. Páez G, López-Gabeiras MdP, Moreno-D'Anna M. Alcance de la calidad de vida en atención médica. *Pers Bioet* [Internet]. 2020 [citado 20 Mar 2021];24(1):[aprox. 14 p.]. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/pebi/v24n1/2027-5382-pebi-24-01-14.pdf>
200. Robles-Espinoza AI, Rubio-Jurado B, De la Rosa-Galván EV, Nava-Zavala AH. Generalidades y conceptos de calidad de vida en relación con los cuidados de salud. *El Residente* [Internet]. 2016 [citado 24 Jun 2021];11(3):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumenI.cgi?IDARTICULO=68589>
201. Cárdbaga García MR. Calidad de vida en el climaterio: acercamiento al estudio de la salud integral y la conformidad con normas de género femeninas [Tesis]. Madrid: Universidad Complutense; 2019. Disponible en: <http://eprints.ucm.es/id/eprint/51605/1/T40942.pdf>
202. Gil-González I, Martín-Rodríguez A, Conrad R, Pérez-San-Gregorio MÁ. Quality of life in adults with multiple sclerosis: a systematic review. *BMJ Open* [Internet]. 2020 [citado 20 Mar 2021];10(11):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://bmjopen.bmj.com/content/bmjopen/10/11/e041249.full.pdf>
203. Wilski M, Gabryelski J, Broła W, Tomasz T. Health-related quality of life in multiple sclerosis: links to acceptance, coping strategies and disease severity. *Disabil Health J* [Internet]. 2019 [citado 20 Mar 2021];12(4):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1936657419301049>

204. Gullo HL, Fleming J, Bennett S, Shum DH. Cognitive and physical fatigue are associated with distinct problems in daily functioning, role fulfilment, and quality of life in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* [Internet]. 2019 [citado 20 Mar 2021];31:[aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2211034819301518>
205. Visser LA, Louapre C, Uyl-de Groot CA, Redekop WK. Health-related quality of life of multiple sclerosis patients: a European multi-country study. *Arch Public Health* [Internet]. 2021 [citado 20 Mar 2021];79(1):[aprox. 12 p.]. Disponible en: <http://archpublichealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13690-021-00561-z>
206. Maurino J, Martínez-Ginés ML, García-Domínguez JM, Solar MD, Carcelén-Gadea M, Ares-Luque A, et al. Workplace difficulties, health-related quality of life, and perception of stigma from the perspective of patients with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* [Internet]. 2020 [citado 20 Mar 2021];41:[aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S221103482030122X>
207. Fernández-Jiménez E, Arnett PA. Impact of neurological impairment, depression, cognitive function and coping on quality of life of people with multiple sclerosis: a relative importance analysis. *Mult Scler* [Internet]. 2015 [citado 24 Jun 2021];21(11):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25533298/>
208. Yalachkov Y, Soydaş D, Bergmann J, Frisch S, Behrens M, Foerch C, et al. Determinants of quality of life in relapsing-remitting and progressive multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* [Internet]. 2019 [citado 15 Jun 2021];30:[aprox. 4 p.]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211034819300513>

209. Martín Cepeda C. Personas afectadas de esclerosis múltiple: un estudio cualitativo sobre la calidad de vida, necesidades y atención social [Tesis]. España: Universidad de Valladolid; 2019. Disponible en: <http://uvadoc.uva.es/bitstream/handle/10324/39812/TFG-G4065.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
210. Martínez-Espejo MD, Limiñana-Gras RM, Patró-Hernández RM, Lallana JEM, Robles EA, Rebollo MdCM. Evaluación de la calidad de vida en Esclerosis Múltiple a través del MSQOL-54 y su relación con la salud de la persona. *Enferm Global* [Internet]. 2021 [citado 20 Mar 2021];20(4):[aprox. 17 p.]. Disponible en: <http://revistas.um.es/eglobal/article/download/474161/310741/1729341>
211. Lunde HMB, Assmus J, Myhr K-M, Bø L, Grytten N. Survival and cause of death in multiple sclerosis: a 60-year longitudinal population study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2017 [citado 24 Jun 2021];88(8):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://jnnp.bmj.com/content/88/8/621.abstract>
212. Boullosa Lale S, González Freire L, Martínez Martínez L, Crespo Diz C. Seguridad y persistencia del dimetil fumarato como tratamiento para la esclerosis múltiple remitente-recurrente. *Farm Hosp* [Internet]. 2021 [citado 19 Oct 2021];45(2):[aprox. 4 p.]. Disponible en: [http://www.sefh.es/fh/208\\_06original0411567esp.pdf](http://www.sefh.es/fh/208_06original0411567esp.pdf)
213. Bravo-González F, Álvarez-Roldán A. Esclerosis múltiple, pérdida de funcionalidad y género. *Gac Sanit* [Internet]. 2019 [citado 19 Oct 2021];33(2):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://www.scielosp.org/pdf/ga/2019.v33n2/177-184/es>
214. Gallego Erazo D, Jiménez Jaramillo LF, López Gil PA, López Rúaes DF, Marín Díaz S, Peñaloza Beltrán MM, et al. Revisión bibliográfica relación entre la esclerosis múltiple y la calidad de vida. *Rev Invest Univ Quindío* [Internet]. 2016 [citado 23 Sept 2021];28(2):[aprox. 12 p.]. Disponible en: <http://ojs.uniquindio.edu.co/ojs/index.php/riug/article/view/7/7>

215. Siboni FS, Alimoradi Z, Atashi V, Alipour M, Khatooni M. Quality of life in different chronic diseases and its related factors. *Int J Prev Med* [Internet]. 2019 [citado 20 Mar 2021];10:[aprox. 10 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6547796/>
216. Lopera-Vásquez JP. Calidad de vida relacionada con la salud: exclusión de la subjetividad. *Ciênc Saúde Coletiva* [Internet]. 2020 [citado 20 Mar 2021];25:[aprox. 10 p.]. Disponible en: <http://www.scielo.br/j/csc/a/pHhcCB54Xvz7jSZnMg3wbXH/abstract/?lang=es>
217. Andonian CS, Freilinger S, Achenbach S, Ewert P, Gundlach U, Hoerer J, et al. 'Well-being paradox' revisited: a cross-sectional study of quality of life in over 4000 adults with congenital heart disease. *BMJ Open* [Internet]. 2021 [citado 20 Mar 2021];11(6):[aprox. 9 p.]. Disponible en: [http://web.archive.org/web/20210715220524id\\_/https://bmjopen.bmj.com/content/bmjopen/11/6/e049531.full.pdf](http://web.archive.org/web/20210715220524id_/https://bmjopen.bmj.com/content/bmjopen/11/6/e049531.full.pdf)
218. Schmidt S, Jöstingmeyer P. Depression, fatigue and disability are independently associated with quality of life in patients with multiple sclerosis: results of a cross-sectional study. *Mult Scler Relat Disord* [Internet]. 2019 [citado 20 Mar 2021];35:[aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2211034819303220>
219. Zamani M, Tavoli A, Khasti BY, Sedighimornani N, Zafar M. Sexual therapy for women with multiple sclerosis and its impact on quality of life. *Iran J Psychiatry* [Internet]. 2017 [citado 15 Jun 2021];12(1):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5425353/>
220. Gaviria Carrillo M, Ortiz Salas PA, Rueda Vergara KP, Cortes Bernal GA, Nava Mesa M, Moreno Medina K. Herramientas para la evaluación integral de la función sexual en pacientes con esclerosis múltiple. *Neurología* [Internet]. 2020 [citado 23 Sept 2021]:[aprox. 9 p.]. Disponible en: <http://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0213485320302206?token=52CFF909C271266E3940548B689086FB270270A1CFD9C5317999CFBBFCCAB0CCDDDB368F08990701A8E4BD28CD3AEF91&originRegion=us-east-1&originCreation=20211103145715>

221. Jiménez González L. La inclusión de la hidroterapia al tratamiento habitual de fisioterapia en pacientes con Esclerosis Múltiple en la variación de la espasticidad, equilibrio y calidad de vida [Tesis]. Madrid: Universidad Pontificia Comillas; 2021. Disponible en: <http://repositorio.comillas.edu/xmlui/bitstream/handle/11531/64977/PFG001276.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
222. Muiño Souto N. Eficacia de la electroestimulación craneal no invasiva sobre la calidad de vida en relación con el equilibrio y la marcha en pacientes con esclerosis múltiple [Tesis]. España: Universidade da Coruña; 2021. Disponible en: [http://ruc.udc.es/dspace/bitstream/handle/2183/28885/Mui%C3%B1oSoutoNatalia\\_TFG\\_2021.pdf?sequence=2&isAllowed=y](http://ruc.udc.es/dspace/bitstream/handle/2183/28885/Mui%C3%B1oSoutoNatalia_TFG_2021.pdf?sequence=2&isAllowed=y)
223. Águila Castillo D. Efectividad del tratamiento multimodal con hipnosis en la atenuación del estado depresivo en trastornos de adaptación [Tesis]. Santa Clara: Universidad Central “Marta Abreu” de Las Villas; 2019. Disponible en: <http://dspace.uclv.edu.cu/bitstream/handle/123456789/11790/Tesis%20Maestr%C3%ada%20Daniel.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
224. Campo García J. Intervención multimodal en el Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad [Tesis]. España: Universidad de Valladolid; 2020. Disponible en: <http://uvadoc.uva.es/bitstream/handle/10324/42103/TFG-M-L1975.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
225. Maldonado Quinatoa GB. Analgesia multimodal una alternativa en el manejo del dolor posoperatorio [Tesis]. Quito: Universidad Central del Ecuador; 2021. Disponible en: <http://www.dspace.uce.edu.ec/bitstream/25000/24754/1/UCE-FCM-CPO-MALDONADO%20GABRIELA.pdf>
226. Badyra B, Sułkowski M, Milczarek O, Majka M. Mesenchymal stem cells as a multimodal treatment for nervous system diseases. Stem Cells Transl Med [Internet]. 2020 [citado 20 Mar 2021];9(10):[aprox. 16 p.]. Disponible en: [http://academic.oup.com/stcltm/article-pdf/9/10/1174/42628386/stcltm\\_9\\_10\\_1174.pdf](http://academic.oup.com/stcltm/article-pdf/9/10/1174/42628386/stcltm_9_10_1174.pdf)

227. Fu H, Hardy J, Duff KE. Selective vulnerability in neurodegenerative diseases. *Nat Neurosci* [Internet]. 2018 [citado 20 Mar 2021];21(10):[aprox. 9 p.]. Disponible en:  
[http://www.polyu.edu.hk/cbs/rclcn/images/cdl\\_articles/F/Fu\\_et\\_al\\_2018.pdf](http://www.polyu.edu.hk/cbs/rclcn/images/cdl_articles/F/Fu_et_al_2018.pdf)
228. Mortezaee K, Khanlarkhani N, Beyer C, Zendedel A. Inflammasome: its role in traumatic brain and spinal cord injury. *J Cell Physiol* [Internet]. 2018 [citado 20 Mar 2021];233(7):[aprox. 9 p.]. Disponible en:  
<http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29150951/>
229. Scherbaum R, Hartelt E, Kinkel M, Gold R, Muhlack S, Tönges L. Parkinson's Disease Multimodal Complex Treatment improves motor symptoms, depression and quality of life. *J Neurol* [Internet]. 2020 [citado 20 Mar 2021];267(4):[aprox. 11 p.]. Disponible en:  
[http://www.researchgate.net/profile/Raphael-Scherbaum/publication/350183169\\_Analysis\\_of\\_Nationwide\\_Multimodal\\_Complex\\_Treatment\\_and\\_Drug\\_Pump\\_Therapy\\_in\\_Parkinsons\\_Disease\\_in\\_Times\\_of\\_COVID-19\\_Pandemic\\_in\\_Germany/links/607695f9299bf1f56d561e08/Analysis-of-Nationwide-Multimodal-Complex-Treatment-and-Drug-Pump-Therapy-in-Parkinson-s-Disease-in-Times-of-COVID-19-Pandemic-in-Germany.pdf](http://www.researchgate.net/profile/Raphael-Scherbaum/publication/350183169_Analysis_of_Nationwide_Multimodal_Complex_Treatment_and_Drug_Pump_Therapy_in_Parkinsons_Disease_in_Times_of_COVID-19_Pandemic_in_Germany/links/607695f9299bf1f56d561e08/Analysis-of-Nationwide-Multimodal-Complex-Treatment-and-Drug-Pump-Therapy-in-Parkinson-s-Disease-in-Times-of-COVID-19-Pandemic-in-Germany.pdf)
230. Amatya B, Khan F, Galea M. Rehabilitation for people with multiple sclerosis: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2019 [citado 24 May 2022] (1):[aprox. 10 p.]. Disponible en:  
<http://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012732.pub2/epdf/full>
231. Goischke H-K. Comorbidities in multiple sclerosis—a plea for interdisciplinary collaboration to improve the quality of life of MS patients. *Degener Neurol Neuromuscul Dis* [Internet]. 2019 [citado 20 Mar 2021];9:[aprox. 15 p.]. Disponible en:  
<http://pdfs.semanticscholar.org/b24b/bff9d17d7c38319dabf11afebc1017075d0c.pdf>

232. Cheong WL, Mohan D, Warren N, Reidpath DD. Accessing palliative care for multiple sclerosis: A qualitative study of a neglected neurological disease. *Mult Scler Relat Disord* [Internet]. 2019 [citado 20 Mar 2021];35:[aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31357123/>
233. Péran P, Nemmi F, Dutilleul C, Finamore L, Caravasso CF, Troisi E, et al. Neuroplasticity and brain reorganization associated with positive outcomes of multidisciplinary rehabilitation in progressive multiple sclerosis: a fMRI study. *Mult Scler Relat Disord* [Internet]. 2020 [citado 20 Mar 2021];42:[aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32438326/>
234. Miller P, Soundy A. The pharmacological and non-pharmacological interventions for the management of fatigue related multiple sclerosis. *J Neurol Sci* [Internet]. 2017 [citado 20 Mar 2021];381:[aprox. 5 p.]. Disponible en: [http://pure-oai.bham.ac.uk/ws/files/42441815/MS\\_Manuscript\\_Final\\_1\\_.pdf](http://pure-oai.bham.ac.uk/ws/files/42441815/MS_Manuscript_Final_1_.pdf)
235. National Institute for Clinical Excellence. Multiple sclerosis: management of multiple sclerosis in primary and secondary care [Internet]. London: National Clinical Guideline Center; 2014 [citado 19 Oct 2021]. Disponible en: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK248064/pdf/Bookshelf\\_NBK248064.pdf](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK248064/pdf/Bookshelf_NBK248064.pdf)
236. Rae-Grant A, Bennett A, Sanders AE, Phipps M, Cheng E, Bever C. Quality improvement in neurology: multiple sclerosis quality measures: executive summary. *Neurology* [Internet]. 2015 [citado 19 Oct 2021];85(21):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://n.neurology.org/content/85/21/1904.short>
237. Dahham J, Rizk R, Kremer I, Evers SM, Hiligsmann M. Economic burden of multiple sclerosis in low-and middle-income countries: a systematic review. *Pharmacoeconomics* [Internet]. 2021 [citado 20 Mar 2021];39(7):[aprox. 19 p.]. Disponible en: <http://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s40273-021-01032-7.pdf>

238. Sicras-Mainar A, Ruíz-Beato E, Navarro-Artieda R, Maurino J. Impact on healthcare resource utilization of multiple sclerosis in Spain. *BMC Health Serv Res* [Internet]. 2017 [citado 19 Oct 2021];17(1):[aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://bmchealthservres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12913-017-2807-x>
239. Bustos K, Bruno MP, Finkelberg A, Clark M, Godoy M, Zanella A. Factores relacionados con la calidad de vida en pacientes en neurorrehabilitación transdisciplinaria: estudio de corte transversal. *Neurol Arg* [Internet]. 2016 [citado 19 Oct 2021];8(3):[aprox. 4 p.]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1853002816000252>
240. Kinyanjui B, McDaniels B, Frain M, Bishop M, Chiu C-Y, Lee B, et al. Healthcare and rehabilitation needs of individuals with multiple sclerosis. *Contemp Res Disabil Rehabil* [Internet]. 2018 [citado 20 Mar 2021];1(1):[aprox. 16 p.]. Disponible en: <http://crdr-ojs-utrgv.tdl.org/crdr/index.php/crdr/article/view/29/8>
241. Hernández-Sampieri R, Fernández Collado C, Baptista Lucio P. Metodología de la investigación. México: McGraw-Hill Interamericana; 2018.
242. Röhrig B, du Prel JB, Wachtlin D, Blettner M. Types of study in medical research: part 3 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int* [Internet]. 2009 [citado 20 Mar 2021];106(15):[aprox. 6 p.]. Disponible en: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2689572/pdf/Dtsch\\_Arztebl\\_Int-106-0262.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2689572/pdf/Dtsch_Arztebl_Int-106-0262.pdf)
243. de Vocht F, Katikireddi SV, McQuire C, Tilling K, Hickman M, Craig P. Conceptualising natural and quasi experiments in public health. *BMC Med Res Methodol* [Internet]. 2021 [citado 20 Mar 2021];21(1):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://link.springer.com/content/pdf/10.1186/s12874-021-01224-x.pdf>

244. Miller CJ, Smith SN, Pugatch M. Experimental and quasi-experimental designs in implementation research. *Psychiatry Res* [Internet]. 2020 [citado 20 Mar 2021];283:[aprox. 9 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6923620/pdf/nihms-1533574.pdf>
245. Dunne J, Chih HJ, Begley A, Daly A, Gerlach R, Schütze R, et al. A randomised controlled trial to test the feasibility of online mindfulness programs for people with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* [Internet]. 2021 [citado 24 May 2022];48:[aprox. 9 p.]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2211034820308026>
246. Salimi A, Arsalandeh F, Zaharakar K, Davarniya R, Shakarami M. The effectiveness of compassion-focused therapy on mental health of women with multiple sclerosis. *Horiz Med Sci* [Internet]. 2018 [citado 24 May 2022];24(2):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://hms.gmu.ac.ir/article-1-2739-en.pdf>
247. Piri Çinar B, Güven Yorgun Y. What we learned from the history of multiple sclerosis measurement: expanded disability status scale. *Arch Neuropsychiatry* [Internet]. 2018 [citado 20 Mar 2021];55(Suppl 1):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6278618/pdf/archneuro-55-S69.pdf>
248. Barrero Solís CL, García Arrijoja S, Ojeda Manzano A. Índice de Barthel (IB): un instrumento esencial para la evaluación funcional y la rehabilitación. *Plast Rest Neurol* [Internet]. 2005 [citado 19 Oct 2021];4(1-2):[aprox. 7 p.]. Disponible en: [http://d1wqtxts1xzle7.cloudfront.net/60664817/indice\\_de\\_barthel20190921-23478-1smn7te-with-cover-page-v2.pdf?Expires=1634660970&Signature=hFCSfLYQmSTj8JGGM~1-nb9SeUMB0clFNtv~n1myUMRoMpn6F-oLyMMjvdA2IZHvMkF23W7T4xudnvecevIZEBPr8wUvY~htZCbdYYgLjJXTKuUpxlh7BMx4IIL8w4VO5~i9OaWcQEe6Zc4dF~3WjhA8BA6SYHnFK54jLAJH~](http://d1wqtxts1xzle7.cloudfront.net/60664817/indice_de_barthel20190921-23478-1smn7te-with-cover-page-v2.pdf?Expires=1634660970&Signature=hFCSfLYQmSTj8JGGM~1-nb9SeUMB0clFNtv~n1myUMRoMpn6F-oLyMMjvdA2IZHvMkF23W7T4xudnvecevIZEBPr8wUvY~htZCbdYYgLjJXTKuUpxlh7BMx4IIL8w4VO5~i9OaWcQEe6Zc4dF~3WjhA8BA6SYHnFK54jLAJH~)

[N82NNhyPRVLytHddiqri5WcQKJBqIQY85P~coyjMWf61IPyT7ENH9pMwBFhC57fQzP9KRizULtPg2MpFM9c5N1-id8GVmaakGdrOKPShSzaKr2CAIGZ1YiHuSn7TICWBOWfcaTeZxG-0BURU6s905x9KPXR0pB6MKBXL66EEdQsg\\_&Key-Pair-Id=APKAJLOHF5GGSLRBV4ZA](http://N82NNhyPRVLytHddiqri5WcQKJBqIQY85P~coyjMWf61IPyT7ENH9pMwBFhC57fQzP9KRizULtPg2MpFM9c5N1-id8GVmaakGdrOKPShSzaKr2CAIGZ1YiHuSn7TICWBOWfcaTeZxG-0BURU6s905x9KPXR0pB6MKBXL66EEdQsg_&Key-Pair-Id=APKAJLOHF5GGSLRBV4ZA)

249. Díaz Amador Y. Evaluación de la funcionalidad y el grado de dependencia de adultos mayores de una Fundación para la Inclusión Social. Rev Cubana Enferm [Internet]. 2020 [citado 24 May 2022];36(3):[aprox. 16 p.]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/enf/v36n3/1561-2961-enf-36-03-e3100.pdf>
250. Colqui Leon SR, Soria Vidal DK. Nivel de independencia funcional al inicio de la rehabilitación en pacientes post accidente cerebro vascular en un Hospital Nacional de Lima, 2018 [Tesis]. Lima: Universidad Privada Norbert Wiener; 2019. Disponible en: <http://repositorio.uwiener.edu.pe/bitstream/handle/123456789/2922/TESIS%20Colqui%20Susan%20-%20Soria%20Daniela.pdf?sequence=3&isAllowed=y>
251. Arias Castrillón N, Moreno López JÁ. Estado de discapacidad y parámetros de funcionalidad de usuarios con esclerosis múltiple de un centro de rehabilitación de la ciudad de Manizales en el 2019 [Tesis]. Colombia: Universidad Santiago de Cali; 2019. Disponible en: <http://repository.usc.edu.co/bitstream/handle/20.500.12421/5454/ESTADO%20DE%20DISCAPACIDAD?sequence=1>
252. Fisk JD, Doble SE. Construction and validation of a fatigue impact scale for daily administration (D-FIS). Qual Life Res [Internet]. 2002 [citado 19 Oct 2021];11(3):[aprox. 9 p.]. Disponible en: <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12074263/>
253. Martinez-Martin P, Catalan MJ, Benito-Leon J, Moreno AO, Zamarbide I, Cubo E, et al. Impact of fatigue in Parkinson's disease: the fatigue impact scale for daily use (D-FIS). Qual Life Res [Internet]. 2006 [citado 19 Oct 2021];15(4):[aprox. 11 p.]. Disponible en: [http://www.researchgate.net/profile/Maria-Jose-Catalan/publication/7093829\\_Impact\\_of\\_Fatigue\\_in\\_Parkinson's\\_Disease\\_Th](http://www.researchgate.net/profile/Maria-Jose-Catalan/publication/7093829_Impact_of_Fatigue_in_Parkinson's_Disease_Th)

[e Fatigue Impact Scale for Daily Use D-FIS/links/54c4c3ba0cf219bbe4ef713f/Impact-of-Fatigue-in-Parkinsons-Disease-The-Fatigue-Impact-Scale-for-Daily-Use-D-FIS.pdf](https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/09638288.2017.1411983?needAccess=true)

254. Lundgren-Nilsson Å, Tennant A, Jakobsson S, Simrén M, Taft C, Dencker A. Validation of Fatigue Impact Scale with various item sets—a Rasch analysis. *Disabil Rehabil* [Internet]. 2019 [citado 24 May 2022];41(7):[aprox. 8 p.]. Disponible en:  
<http://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/09638288.2017.1411983?needAccess=true>
255. Lebrato Hernández L, Prieto León M, Cerdá Fuentes N, Uclés Sánchez A, Casado Chocán J, Díaz Sánchez M. Síndrome de piernas inquietas en esclerosis múltiple: evaluación de factores de riesgo y repercusión clínica. *Neurología* [Internet]. 2019 [citado 24 May 2022];37:[aprox. 8 p.]. Disponible en:  
<http://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0213485319300301?token=A6C6439E630EACA68E122EB2144B7317834961BA6F87A9B4085FEC96BA6D048726D5AE288902772355ED7E26D903FD39&originRegion=us-east-1&originCreation=20220623180330>
256. Silva MCN, Cavalcanti DBA. Avaliação da qualidade de vida em portadores de esclerose múltipla: impacto da fadiga, ansiedade e depressão. *Fisioter Pesqui* [Internet]. 2019 [citado 24 May 2022];26(4):[aprox. 7 p.]. Disponible en:  
<http://www.scielo.br/j/fp/a/FYB5RqW97VT9sZsvrjXbPBC/?lang=pt&format=pdf>
257. Sánchez Rodríguez MJ, Varona Pérez J. Cribado del deterioro cognitivo con el Test SDMT en formas iniciales de esclerosis múltiple [Tesis]. España: Universidad de Valladolid; 2018. Disponible en:  
<https://uvadoc.uva.es/bitstream/handle/10324/30243/TGF-M-M1114.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

258. Burggraaff J, Knol DL, Uitdehaag BM. Regression-based norms for the symbol digit modalities test in the Dutch population: Improving detection of cognitive impairment in multiple sclerosis. *Eur Neurol* [Internet]. 2017 [citado 24 May 2022];77(5-6):[aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://www.karger.com/Article/Abstract/464405>
259. Nikravesh M, Jafari Z, Mehrpour M, Kazemi R, Shavaki YA, Hossienifar S, et al. The paced auditory serial addition test for working memory assessment: psychometric properties. *Med J Islam Repub Iran* [Internet]. 2017 [citado 24 May 2022];31:[aprox, 6 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5804453/pdf/mjiri-31-61.pdf>
260. Barry D, Bates ME, Labouvie E. FAS and CFL forms of verbal fluency differ in difficulty: a meta-analytic study. *Appl Neuropsychol* [Internet]. 2008 [citado 19 Oct 2021];15(2):[aprox. 18 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3085831/pdf/nihms-249551.pdf>
261. Huff FJ. Language in normal aging and age-related neurological diseases. En: Boller F, Grafman J, editor. *Handbook Neuropsychology*. ed. Washington, DC: Elsevier Science; 1990. p. 251–64.
262. Patterson J. Multilingual aphasia examination. En: Kreutzer JS, DeLuca J, Caplan B, editor. *Encyclopedia of clinical neuropsychology*. ed. New York: Springer; 2011. p. 1674-6.
263. Henry JD, Beatty WW. Verbal fluency deficits in multiple sclerosis. *Neuropsychologia* [Internet]. 2006 [citado 19 Oct 2021];44(7):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16293271/>
264. Rotaecche Pelayo L, Valiente Sáenz de Cabezón V. Intervención cognitiva con familias en pacientes con enfermedad de Alzheimer: protocolo de estudio de ensayo clínico [Tesis]. Torrelavega: Escuelas Universitarias Gimbernat-Cantabria; 2021. Disponible en: <http://eugdSPACE.eug.es/bitstream/handle/20.500.13002/763/ROTAECHE%20PELAYO%2c%20LEIRE.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

265. Golden CJ. STROOP. Test de colores y palabras: [Internet]. Madrid: TEA Ediciones; 2020 [citado 15 May 2021]. Disponible en: [http://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=http://web.teaediciones.com/Ejemplos/STROOP-extracto-Web.pdf&ved=2ahUKEwju9eeKo4\\_0AhUwRzABHeeqBgcQFnoECAQQAQ&usq=AOvVaw32f8P\\_2kyxBE-VjhYIG85x](http://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=http://web.teaediciones.com/Ejemplos/STROOP-extracto-Web.pdf&ved=2ahUKEwju9eeKo4_0AhUwRzABHeeqBgcQFnoECAQQAQ&usq=AOvVaw32f8P_2kyxBE-VjhYIG85x)
266. Aymerich M, Guillamón I, Perkal H, Nos C, Porcel J, Montalbán X, et al. Adaptación al español del cuestionario específico MSQOL-54 para pacientes con esclerosis múltiple. Neurología [Internet]. 2006 [citado 19 Oct 2021];21(4):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://medes.com/publication/23651>
267. Idiman E, Uzunel F, Ozakbas S, Yozbatiran N, Oguz M, Callioglu B, et al. Cross-cultural adaptation and validation of multiple sclerosis quality of life questionnaire (MSQOL-54) in a Turkish multiple sclerosis sample. J Neurol Sci [Internet]. 2006 [citado 19 Oct 2021];240(1-2):[aprox. 4 p.]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022510X05003448>
268. Solari A, Filippini G, Gasco P, Colla L, Salmaggi A, La Mantia L, et al. Physical rehabilitation has a positive effect on disability in multiple sclerosis patients. Neurology [Internet]. 1999 [citado 19 Oct 2021];52(1):[aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://n.neurology.org/content/52/1/57.short>
269. Vickrey BG, Hays RD, Harooni R, Myers LW, Ellison GW. A health-related quality of life measure for multiple sclerosis. Qual Life Res [Internet]. 1995 [citado 19 Oct 2021];4(3):[aprox. 15 p.]. Disponible en: <http://link.springer.com/article/10.1007/BF02260859>
270. Soto JL, Soto CA, Pérez JG, Hernández JA, Gastélum G. Relajación muscular y depresión en pacientes con esclerosis múltiple: estudio de caso múltiple. Rev Cienc Act Fís [Internet]. 2018 [citado 24 May 2022];19(1):[aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://revistacaf.ucm.cl/article/download/127/127/>

271. Beck AT. Cognitive therapy of depression. Nueva York: Guilford Press; 1979.
272. Beck AT, Steer RA, Brown GK. Beck Depression Inventory (BDI-II). San Antonio The Psychological Corporation; 1996.
273. Vázquez C, Sanz J. Fiabilidad y validez de la versión española del Inventario para la Depresión de Beck de 1978 en pacientes con trastornos psicológicos. *Clín Salud Invest Empír Psicol* [Internet]. 1999 [citado 19 Oct 2021];10(1):[aprox. 23 p.]. Disponible en:  
<http://journals.copmadrid.org/clysa/art/757b505cfd34c64c85ca5b5690ee5293>
274. Lasa L, Ayuso-Mateos JL, Vázquez-Barquero JL, Diez-Manrique FJ, Dowrick CF. The use of the Beck Depression Inventory to screen for depression in the general population: a preliminary analysis. *J Affect Dis* [Internet]. 2000 [citado 19 Oct 2021];57(1-3):[aprox. 4 p.]. Disponible en:  
<http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10708841/>
275. Beck AT. Beck Anxiety Inventory manual. San Antonio: The Psychological Corporation; 1990.
276. Beck AT. Beck Anxiety Inventory manual. San Antonio: The Psychological Corporation; 1993.
277. Magán I, Sanz J, García-Vera MP. Psychometric properties of a Spanish version of the Beck Anxiety Inventory (BAI) in general population. *Span J Psychol* [Internet]. 2008 [citado 19 Oct 2021];11(2):[aprox. 15 p.]. Disponible en:  
<http://revistas.ucm.es/index.php/SJOP/article/download/SJOP0808220626A/28750/0>

278. Campbell J, Rashid W, Cercignani M, Langdon D. Cognitive impairment among patients with multiple sclerosis: associations with employment and quality of life. *Postgrad Med J* [Internet]. 2017 [citado 15 Jun 2021];93(1097):[aprox. 21 p.]. Disponible en: [http://pmj.bmj.com/content/93/1097/143?hwoasp=authn%3A1530403255%3A38272071%3A3286595748%3A0%3A0%3Atj62G1%2FIBROYxC6Aj%2FmPXA%3D%3D&utm\\_campaign=pmj&utm\\_source=trendmd&utm\\_medium=cpc&utm\\_content=consumer&utm\\_term=1-A](http://pmj.bmj.com/content/93/1097/143?hwoasp=authn%3A1530403255%3A38272071%3A3286595748%3A0%3A0%3Atj62G1%2FIBROYxC6Aj%2FmPXA%3D%3D&utm_campaign=pmj&utm_source=trendmd&utm_medium=cpc&utm_content=consumer&utm_term=1-A)
279. Coote S, Uszynski M, Herring MP, Hayes S, Scarrott C, Newell J, et al. Effect of exercising at minimum recommendations of the multiple sclerosis exercise guideline combined with structured education or attention control education—secondary results of the step it up randomised controlled trial. *BMC Neurol* [Internet]. 2017 [citado 15 Jun 2021];17(1):[aprox. 14 p.]. Disponible en: <http://bmcneurol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12883-017-0898-y>
280. Fanciullacci C, Straudi S, Basaglia N, Chisari C. The role of psychological well-being in multiple sclerosis rehabilitation. *Eur J Phys Rehabil Med* [Internet]. 2017 [citado 15 Jun 2021];53(1):[aprox. 9 p.]. Disponible en: <http://www.minervamedica.it/index2.t?show=R33Y2017N01A0105>
281. Kavaliunas A, Manouchehrinia A, Stawiarz L, Ramanujam R, Agholme J, Hedström AK, et al. Importance of early treatment initiation in the clinical course of multiple sclerosis. *Mult Scler J* [Internet]. 2017 [citado 20 Mar 2021];23(9):[aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1352458516675039>
282. Pakdaman H, Harandi AA, Gharagozli K, Abbasi M, Tabassi A, Ashrafi F, et al. Health-related quality of life in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with subcutaneous interferon  $\beta$ -1a in Iran. *Int J Neurosci* [Internet]. 2017 [citado 15 May 2021];127(6):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27279451>

283. Blaschek A, Calabrese P, Rostásy K, Huppke P, Kessler J, Kalbe E, et al. Fatigue and depression predict health-related quality of life in patients with pediatric-onset multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* [Internet]. 2019 [citado 20 Jun 2021];36:[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2211034819303372>
284. Gómez Moreno SM. Validación de la escala de Montreal como test de cribado en deterioro cognitivo en la esclerosis múltiple [Tesis]. Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 2018. Disponible en: <http://eprints.ucm.es/id/eprint/47047/1/T39787.pdf>
285. Grazioli E, Tranchita E, Borriello G, Cerulli C, Minganti C, Parisi A. The effects of concurrent resistance and aerobic exercise training on functional status in patients with multiple sclerosis. *Curr Sports Med Rep* [Internet]. 2019 [citado 15 Jun 2021];18(12):[aprox. 6 p.]. Disponible en: [http://journals.lww.com/acsm-csmr/FullText/2019/12000/The\\_Effects\\_of\\_Concurrent\\_Resistance\\_and\\_Aerobic.9.aspx](http://journals.lww.com/acsm-csmr/FullText/2019/12000/The_Effects_of_Concurrent_Resistance_and_Aerobic.9.aspx)
286. Pagnini F, Cavalera C, Rovaris M, Mendozzi L, Molinari E, Phillips D, et al. Longitudinal associations between mindfulness and well-being in people with multiple sclerosis. *Int J Clin Health Psychol* [Internet]. 2019 [citado 20 Jun 2021];19(1):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://www.elsevier.es/en-revista-international-journal-clinical-health-psychology-355-articulo-longitudinal-associations-between-mindfulness-well-being-S1697260018301364>
287. World Medical Association. Declaration of Helsinki - ethical principles for medical research involving human subjects. 2018. Disponible en: <http://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medicalresearch-involving-human-subjects/>
288. Solomon AJ. Diagnosis, differential diagnosis, and misdiagnosis of multiple sclerosis. *Contin Lifelong Learn Neurol* [Internet]. 2019 [citado 15 Jun 2021];25(3):[aprox. 25 p.]. Disponible en: [http://journals.lww.com/continuum/fulltext/2019/06000/diagnosis,\\_differential\\_diagnosis,\\_and.5.aspx](http://journals.lww.com/continuum/fulltext/2019/06000/diagnosis,_differential_diagnosis,_and.5.aspx)

289. Cipriani VP, Klein S. Clinical characteristics of multiple sclerosis in African-Americans. *Curr Neurol Neurosci Rep* [Internet]. 2019 [citado 20 Mar 2021];19(11):[aprox. 15 p.]. Disponible en:  
<http://link.springer.com/article/10.1007/s11910-019-1000-5>
290. Negrotto L, Correale J. Evolution of multiple sclerosis prevalence and phenotype in Latin America. *Mult Scler Relat Disord* [Internet]. 2018 [citado 15 Jun 2021];22:[aprox. 5 p.]. Disponible en:  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211034818301019>
291. Carreón Guarnizo E, Andreu Reinón E, Cerdán Sánchez M, Carrasco Torres R, Hernández Clares R, Prieto Valiente L, et al. Prevalencia de la esclerosis múltiple en la Región de Murcia. *Rev Neurol* [Internet]. 2016 [citado 15 Jun 2021];62:[aprox. 5 p.]. Disponible en:  
<http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/ibc-151860>
292. Goodin DS. The epidemiology of multiple sclerosis: insights to a causal cascade. *Handbook Clin Neurol* [Internet]. 2016 [citado 15 Jun 2021];138:[aprox. 33 p.]. Disponible en:  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128029732000112>
293. Leray E, Moreau T, Fromont A, Edan G. Epidemiology of multiple sclerosis. *Rev Neurol* [Internet]. 2016 [citado 15 Jun 2021];172(1):[aprox. 10 p.]. Disponible en:  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0035378715009194>
294. Magyari M. Gender differences in multiple sclerosis epidemiology and treatment response. *Dan Med J* [Internet]. 2016 [citado 15 Jun 2021];63(3):[aprox. 8 p.]. Disponible en:  
<http://europepmc.org/article/med/26931196>

295. Correa Diaz EP, Yepez O, Buestan Zumba ME, Torres Herran GE, Jacome Sanchez EC, Zambrano Godoy J, et al. Prevalence of multiple sclerosis in Quito, Ecuador. *Mult Scler J* [Internet]. 2017 [citado 15 Jun 2021];23(S3):[aprox. 3 p.]. Disponible en: <http://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2017/ACTRIMS-ECTRIMS2017/199361/edgar.patricio.correa.daz.prevalence.of.multiple.sclerosis.in.quito.ecuador.html>
296. Correa-Díaz EP, Ortiz MA, Toral AM, Guillen F, Terán E, Ontaneda D, et al. Prevalence of multiple sclerosis in Cuenca, Ecuador. *Mult Scler J* [Internet]. 2019 [citado 15 Jun 2021];5(4):[aprox. 9 p.]. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/2055217319884952>
297. Vázquez-Gómez LA, Hidalgo Mesa C, Beltrán González BM, Broche-Pérez Y, Mederos-Herrera AM. Perfil epidemiológico, clínico e imagenológico de la esclerosis múltiple. *MediSur* [Internet]. 2021 [citado 10 Ene 2022];19(6):[aprox. 12 p.]. Disponible en: <http://scielo.senescyt.gob.ec/pdf/rneuro/v28n2/2631-2581-rneuro-28-02-00059.pdf>
298. Vázquez-Gómez LA, Hidalgo Mesa C, Broche-Pérez Y. Esclerosis múltiple remitente-recurrente en el contexto de la salud pública de Villa Clara. *EDUMECENTRO* [Internet]. 2022 [citado 25 Mar 2022];14:[aprox. 18 p.]. Disponible en: <http://www.revedumecentro.sld.cu/index.php/edumc/article/download/e2285/pdf>
299. Rotstein DL, Chen H, Wilton AS, Kwong JC, Marrie RA, Gozdyra P, et al. Temporal trends in multiple sclerosis prevalence and incidence in a large population. *Neurology* [Internet]. 2018 [citado 20 Mar 2021];90(16):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://n.neurology.org/content/90/16/e1435.abstract>
300. An Q, Fan C, Xu S. Childhood multiple sclerosis: clinical features and recent developments on treatment choices and outcomes. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* [Internet]. 2018 [citado 20 Mar 2021];22(17):[aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30229853/>

301. Ömerhoca S, Akkaş SY, İçen NK. Multiple sclerosis: diagnosis and differential diagnosis. Arch Neuropsychiatry [Internet]. 2018 [citado 20 Mar 2021];55(Suppl 1):[aprox. 12 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6278620/>
302. Correa Diaz EP, Ortiz Yopez A, Herran GT. The clinical and epidemiological spectrum of multiple sclerosis in Quito, Ecuador. J Neurol Disord [Internet]. 2016 [citado 15 Jun 2021];4(7):[aprox. 6 p.]. Disponible en: [http://www.researchgate.net/publication/309876930\\_The\\_Clinical\\_and\\_Epidemiological\\_Spectrum\\_of\\_Multiple\\_Sclerosis\\_in\\_Quito\\_Ecuador/link/610e9694169a1a0103e9155a/download](http://www.researchgate.net/publication/309876930_The_Clinical_and_Epidemiological_Spectrum_of_Multiple_Sclerosis_in_Quito_Ecuador/link/610e9694169a1a0103e9155a/download)
303. Vilacres Guerrero SP, Porras Sanchez JM, Mateo Calderon A, Chalaco Agreda NA, Correa Diaz EP, Ortiz Yopez MA, et al. Prevalence of cognitive impairment in patients with multiple sclerosis from the Andean region of Ecuador. Mult Scler J [Internet]. 2019 [citado 15 Jun 2021];25(1):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15596748/>
304. Messinis L, Nasios G, Kambanaros M. Neuropsychological features of multiple sclerosis: Impact and rehabilitation. Behav Neurol [Internet]. 2018 [citado 15 Jun 2021]:[aprox. 4 p.]. Disponible en: <http://downloads.hindawi.com/journals/specialissues/941748.pdf>
305. Barzola-Castro N, Cepeda-Escalante R, Jimenez-Zambrano J, Burgos-Campuzano A, Acuña-Chong MG. Do anxiety and depression levels interfere with cognitive performance in ecuadorian multiple sclerosis patients?—a case-control study. Neurology [Internet]. 2019 [citado 15 Jun 2021];92(s15):[aprox. 12 p.]. Disponible en: [http://n.neurology.org/content/92/15\\_Supplement/P2.1-012.abstract](http://n.neurology.org/content/92/15_Supplement/P2.1-012.abstract)
306. Rimkus CM, Schoonheim MM, Steenwijk MD, Vrenken H, Eijlers AJ, Killestein J, et al. Gray matter networks and cognitive impairment in multiple sclerosis. Mult Scler J [Internet]. 2019 [citado 20 Mar 2021];25(3):[aprox. 10 p.]. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1352458517751650>

307. Hynčicová E, Vyhňálek M, Kalina A, Martinkovič L, Nikolai T, Lisý J, et al. Cognitive impairment and structural brain changes in patients with clinically isolated syndrome at high risk for multiple sclerosis. *J Neurol* [Internet]. 2017 [citado 20 Mar 2021];264(3):[aprox. 9 p.]. Disponible en: <http://link.springer.com/article/10.1007/s00415-016-8368-9>
308. Rocca MA, Sormani MP, Rovaris M, Caputo D, Ghezzi A, Montanari E, et al. Long-term disability progression in primary progressive multiple sclerosis: a 15-year study. *Brain* [Internet]. 2017 [citado 15 Jun 2021];140(11):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://academic.oup.com/brain/article-abstract/140/11/2814/4259067>
309. García-Bermúdez RJ, Bertado-Cortés B, Carrera-Pineda R. Magnetic resonance poor prognostic factors in mexican Multiple Sclerosis patients. *Rev Ecuat Neurol* [Internet]. 2021 [citado 15 Jun 2021];30(1):[aprox. 4 p.]. Disponible en: [http://scielo.senescyt.gob.ec/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2631-25812021000100046](http://scielo.senescyt.gob.ec/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2631-25812021000100046)
310. Ortiz P, Bareño J, Cabrera L, Rueda K, Rovira Á. Resonancia magnética con gadolinio en la fase aguda de las recaídas en esclerosis múltiple. *Rev Neurol* [Internet]. 2017 [citado 15 Jun 2021];64:[aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/ibc-161279>
311. Treaba CA, Granberg TE, Sormani MP, Herranz E, Ouellette RA, Louapre C, et al. Longitudinal characterization of cortical lesion development and evolution in multiple sclerosis with 7.0-T MRI. *Radiology* [Internet]. 2019 [citado 20 Mar 2021];291(3):[aprox. 10 p.]. Disponible en: <http://pubs.rsna.org/doi/pdf/10.1148/radiol.2019181719>
312. Swanberg KM, Landheer K, Pitt D, Juchem C. Quantifying the metabolic signature of multiple sclerosis by in vivo proton magnetic resonance spectroscopy: current challenges and future outlook in the translation from proton signal to diagnostic biomarker. *Front Neurol* [Internet]. 2019 [citado 20 Mar 2021];10:[aprox. 10 p.]. Disponible en: <http://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2019.01173/full>

313. Ontaneda D, Raza PC, Mahajan KR, Arnold DL, Dwyer MG, Gauthier SA, et al. Deep grey matter injury in multiple sclerosis: a NAIMS consensus statement. *Brain* [Internet]. 2021 [citado 20 Mar 2021];144(7):[aprox. 10 p.]. Disponible en: <http://academic.oup.com/brain/article-abstract/144/7/1974/6184142>
314. Sastre-Garriga J, Pareto D, Rovira À. Brain atrophy in multiple sclerosis: clinical relevance and technical aspects. *Neuroimaging Clin* [Internet]. 2017 [citado 20 Mar 2021];27(2):[aprox. 11 p.]. Disponible en: [http://www.neuroimaging.theclinics.com/article/S1052-5149\(17\)30002-3/abstract](http://www.neuroimaging.theclinics.com/article/S1052-5149(17)30002-3/abstract)
315. De Stefano N, Stromillo ML, Giorgio A, Bartolozzi ML, Battaglini M, Baldini M, et al. Establishing pathological cut-offs of brain atrophy rates in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2016 [citado 15 Jun 2021];87(1):[aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://jnnp.bmj.com/content/87/1/93.short>
316. Opfer R, Ostwaldt A-C, Sormani MP, Gocke C, Walker-Egger C, Manogaran P, et al. Estimates of age-dependent cutoffs for pathological brain volume loss using SIENA/FSL—a longitudinal brain volumetry study in healthy adults. *Neurobiol Aging* [Internet]. 2018 [citado 15 Jun 2021];65:[aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0197458017304219>
317. Schippling S, Ostwaldt A-C, Suppa P, Spies L, Manogaran P, Gocke C, et al. Global and regional annual brain volume loss rates in physiological aging. *J Neurol* [Internet]. 2017 [citado 15 Jun 2021];264(3):[aprox. 9 p.]. Disponible en: <http://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00415-016-8374-y.pdf>
318. Núñez Moreno L, Corbalán Sevilla MT, Vara Cilla R, Vega Villar J, Sánchez Reyes JM, Cobos Alonso J. Manifestaciones radiológicas de la esclerosis múltiple. *Radiología* [Internet]. 2018 [citado 15 Jun 2021];58:[aprox. 21 p.]. Disponible en: <http://www.piper.espacio-seram.com/index.php/seram/article/download/2503/1230>

319. Jakimovski D, Ramasamy DP, Zivadinov R. Magnetic resonance imaging and analysis in multiple sclerosis. En: Rizvi S, Cahill J, Coyle P, editor. Clinical Neuroimmunology Current Clinical Neurology [Internet]. Switzerland: Springer; 2020. p. 109-36. Disponible en: <http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-24436-1>
320. Luengo Mangas A. Estudio de las alteraciones cognitivas en una muestra de pacientes con esclerosis múltiples [Tesis]. España: Universidad de Extremadura; 2021. Disponible en: [http://dehesa.unex.es/bitstream/10662/12498/6/TFGUJEX\\_2021\\_Luengo\\_Mangas.pdf](http://dehesa.unex.es/bitstream/10662/12498/6/TFGUJEX_2021_Luengo_Mangas.pdf)
321. Menéndez Valladares P. Utilidad de las cadenas ligeras libres en líquido cefalorraquídeo como biomarcador de conversión a esclerosis múltiple clínicamente definida [Tesis]. España: Universidad de Sevilla; 2018. Disponible en: <http://idus.us.es/bitstream/handle/11441/70201/TEISIS%20Paloma%20Men%c3%a9ndez%20Valladares.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
322. Gil Varea E. Búsqueda de variantes genéticas causales y estudio de sus implicaciones funcionales en pacientes con esclerosis múltiple [Tesis]. España: Universidad Autónoma de Barcelona; 2019. Disponible en: [http://ddd.uab.cat/pub/tesis/2018/hdl\\_10803\\_666854/egv1de1.pdf](http://ddd.uab.cat/pub/tesis/2018/hdl_10803_666854/egv1de1.pdf)
323. Christiansen M, Gjelstrup MC, Stilund M, Christensen T, Petersen T, Møller HJ. Cerebrospinal fluid free kappa light chains and kappa index perform equal to oligoclonal bands in the diagnosis of multiple sclerosis. Clin Chem Lab Med [Internet]. 2019 [citado 20 Mar 2021];57(2):[aprox. 10 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30055097/>
324. Alenda Asensi R. Biomarcadores de respuesta al interferón beta en la esclerosis múltiple [Tesis]. España: Universidad Complutense de Madrid; 2016. Disponible en: <http://eprints.ucm.es/id/eprint/44444/>

325. Lau AY, Ip W, Au C, Lau K, Wong W, Yip K, et al. Prevalence of neutralising antibodies to interferon-beta and clinical response in Chinese patients with relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler J Exp Transl Clin* [Internet]. 2017 [citado 20 Mar 2021];3(4):[aprox. 12 p.]. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/2055217317733485>
326. Traboulsee A, Li DK, Cascione M, Fang J, Dangond F, Miller A. Effect of interferon beta-1a subcutaneously three times weekly on clinical and radiological measures and no evidence of disease activity status in patients with relapsing–remitting multiple sclerosis at year 1. *BMC Neurol* [Internet]. 2018 [citado 20 Mar 2021];18(1):[aprox. 9 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6137887/>
327. Drulovic J, Ivanovic J, Mesaros S, Martinovic V, Kistic-Tepavcevic D, Dujmovic I, et al. Long-term disability outcomes in relapsing-remitting multiple sclerosis: a 10-year follow-up study. *Neurol Sci* [Internet]. 2019 [citado 20 Mar 2021];40(8):[aprox. 20 p.]. Disponible en: <http://link.springer.com/article/10.1007/s10072-019-03878-4>
328. Castelló Justribó J. Indicadores precoces de respuesta al tratamiento con interferón en pacientes con esclerosis múltiple [Tesis]. España: Universitat Autònoma de Barcelona; 2016. Disponible en: <http://www.tdx.cat/handle/10803/400286>
329. Salvetti M, Wray S, Nelles G, Altincatal A, Kumar A, Koster T, et al. Safety and clinical effectiveness of peginterferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis in the real-world setting: Interim results from the Plegridy Observational Program. *Mult Scler Relat Disord* [Internet]. 2022 [citado 20 Mar 2021];57:[aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2211034821006179>
330. Alcoriza Rodríguez S, Morais Vargas C. Esclerosis múltiple [Tesis]. España: Universidad Complutense; 2015. Disponible en: <http://eprints.ucm.es/id/eprint/48467/>

331. Cohen J, Comi G, Selmaj K, Bar-Or A, Arnold D, Steinman L, et al. Ozanimod vs interferon beta-1a: clinical and MRI results of RADIANCE part B-A 2-year Phase 3 trial in relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler J* [Internet]. 2017 [citado 20 Mar 2021];23:[aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2017/ACTRIMS-ECTRIMS2017/202644/jeffrey.cohen.ozanimod.vs.interferon.-1a.clinical.and.mri.results.of.radiance.html>
332. Cohen JA, Comi G, Selmaj KW, Bar-Or A, Arnold DL, Steinman L, et al. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a multicentre, randomised, 24-month, phase 3 trial. *Lancet Neurol* [Internet]. 2019 [citado 20 Mar 2021];18(11):[aprox. 12 p.]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1474442219302388>
333. Newsome SD, Scott TF, Arnold DL, Altincatal A, Naylor ML. Early treatment responses to peginterferon beta-1a are associated with longer-term clinical outcomes in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Subgroup analyses of ADVANCE and ATTAIN. *Mult Scler Relat Disord* [Internet]. 2022 [citado 20 Mar 2021];57:[aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211034821006349>
334. Cardentey Sánchez R, Díaz de la Fe A, Peláez Suarez A, Grass D, Morgado Vega T, Sánchez Canal A, et al. Interferon beta 1a (Rebif®) in relapsing remitting multiple sclerosis. *Drug Dev Res* [Internet]. 2021 [citado 20 Mar 2021];82(5):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ddr.21798>
335. Cohan SL, Hendin BA, Reder AT, Smoot K, Avila R, Mendoza JP, et al. Interferons and Multiple Sclerosis: Lessons from 25 Years of Clinical and Real-World Experience with Intramuscular Interferon Beta-1a (Avonex). *CNS drugs* [Internet]. 2021 [citado 20 Mar 2021];35(7):[aprox. 20 p.]. Disponible en: <http://link.springer.com/article/10.1007/s40263-021-00822-z>

336. Kappos L, Kuhle J, Multanen J, Kremenchutzky M, di Cantogno EV, Cornelisse P, et al. Factors influencing long-term outcomes in relapsing–remitting multiple sclerosis: PRISMS-15. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2015 [citado 20 Mar 2021];86(11):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://jnnp.bmj.com/content/86/11/1202.short>
337. Gençer G, Demirkaya Ş, Semai B, Odabaşı Z. Clinical, radiological and electrophysiological comparison of immunomodulatory therapies in multiple sclerosis. *Arch Neuropsychiatry* [Internet]. 2017 [citado 20 Mar 2021];54(2):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5491660/>
338. Menzin J, Caon C, Nichols C, White LA, Friedman M, Pill MW. Narrative review of the literature on adherence to disease-modifying therapies among patients with multiple sclerosis. *J Manag Care Pharm* [Internet]. 2013 [citado 15 Jun 2021];19(1 Supp A):[aprox. 18 p.]. Disponible en: <http://www.jmcp.org/doi/abs/10.18553/jmcp.2013.19.s1.S24>
339. Tan H, Cai Q, Agarwal S, Stephenson JJ, Kamat S. Impact of adherence to disease-modifying therapies on clinical and economic outcomes among patients with multiple sclerosis. *Adv Ther* [Internet]. 2011 [citado 15 Jun 2021];28(1):[aprox. 10 p.]. Disponible en: <http://link.springer.com/article/10.1007/s12325-010-0093-7>
340. Vázquez-Gómez LA, Hidalgo Mesa C, Broche-Pérez Y. Respuesta al tratamiento con Interferón beta-1a en pacientes con Esclerosis Múltiple Remitente-Recurrente. Aniversario CIMEQ 2022. La Habana: Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas; 2022. Disponible en: <http://aniversariocimeq2022.sld.cu/index.php/aniversariocimeq/2022/paper/view/17/219>
341. Tacke S, Braune S, Rovituso DM, Ziemssen T, Lehmann PV, Dikow H, et al. B-Cell activity predicts response to glatiramer acetate and interferon in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflam* [Internet]. 2021 [citado 24 May 2022];8(3):[aprox. 12 p.]. Disponible en:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7958588/pdf/NEURIMMINFL2020034041.pdf>

342. Sormani MP, Rio J, Tintore M, Signori A, Li D, Cornelisse P, et al. Scoring treatment response in patients with relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler J* [Internet]. 2013 [citado 15 Jun 2021];19(5):[aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1352458512460605>
343. O'Rourke K, Walsh C, Antonelli G, Hutchinson M. Predicting beta-interferon failure in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler J* [Internet]. 2007 [citado 15 Jun 2021];13(3):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1352458506071309>
344. Río J, Nos C, Tintoré M, Téllez N, Galán I, Pelayo R, et al. Defining the response to interferon- $\beta$  in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *Ann Neurol* [Internet]. 2006 [citado 15 Jun 2021];59(2):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ana.20740>
345. Aguilar Callejas MC. Valor de la resonancia magnética en el diagnóstico de la esclerosis múltiple. *Rev Cubana Med Fís Rehabil* [Internet]. 2019 [citado 24 May 2022];11(3):[aprox. 3 p.]. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=91223>
346. Chung KK, Altmann D, Barkhof F, Miszkiel K, Brex PA, O'Riordan J, et al. A 30-Year Clinical and Magnetic Resonance imaging observational study of multiple sclerosis and clinically isolated syndromes. *Ann Neurol* [Internet]. 2020 [citado 24 May 2022];87(1):[aprox. 12 p.]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/ana.25637>
347. Trojano M, Tintore M, Montalban X, Hillert J, Kalincik T, Iaffaldano P, et al. Treatment decisions in multiple sclerosis—insights from real-world observational studies. *Nat Rev Neurol* [Internet]. 2017 [citado 15 Jun 2021];13(2):[aprox. 13 p.]. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/nrneurol.2016.188>

348. Giovannoni G, Tomic D, Bright JR, Havrdová E. “No evident disease activity”: the use of combined assessments in the management of patients with multiple sclerosis. *Mult Scler J* [Internet]. 2017 [citado 15 Jun 2021];23(9):[aprox. 9 p.]. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1352458517703193>
349. Freedman MS, Comi G, Coyle PK, Aldridge J, Chen L, Marhardt K, et al. No evidence of disease activity status in patients treated with early vs. delayed subcutaneous interferon  $\beta$ -1a. *Mult Scler Relat Disord* [Internet]. 2020 [citado 15 Jun 2021];39:[aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211034819309629>
350. Coyle PK, Reder AT, Freedman MS, Fang J, Dangond F. Early MRI results and odds of attaining ‘no evidence of disease activity’ status in MS patients treated with interferon  $\beta$ -1a in the EVIDENCE study. *J Neurol Sci* [Internet]. 2017 [citado 15 Jun 2021];379:[aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022510X17303568>
351. Rojas JI, Sánchez F, Caro F, Miguez J, Patrucco L, Funes J, et al. Brain volume loss and no evidence of disease activity over 3 years in multiple sclerosis patients under interferon beta 1a subcutaneous treatment. *J Clin Neurosci* [Internet]. 2019 [citado 20 Mar 2021];59:[aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0967586818307240>
352. Comi G, De Stefano N, Freedman MS, Barkhof F, Uitdehaag BM, de Vos M, et al. Subcutaneous interferon  $\beta$ -1a in the treatment of clinically isolated syndromes: 3-year and 5-year results of the phase III dosing frequency-blind multicentre REFLEXION study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2017 [citado 15 Jun 2021];88(4):[aprox. 10 p.]. Disponible en: <http://jnnp.bmj.com/content/88/4/285.abstract>
353. Uher T, Havrdova E, Sobisek L, Krasensky J, Vaneckova M, Seidl Z, et al. Is no evidence of disease activity an achievable goal in MS patients on intramuscular interferon beta-1a treatment over long-term follow-up? *Mult Scler J* [Internet]. 2017 [citado 15 Jun 2021];23(2):[aprox. 10 p.]. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1352458516650525>

354. Rudick RA, Lee JC, Simon J, Ransohoff RM, Fisher E. Defining interferon  $\beta$  response status in multiple sclerosis patients. *Ann Neurol* [Internet]. 2004 [citado 15 Jun 2021];56(4):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ana.20224>
355. Rilo O, Peña J, Ojeda N, Rodríguez-Antigüedad A, Mendibe-Bilbao M, Gómez-Gastiasoro A, et al. Integrative group-based cognitive rehabilitation efficacy in multiple sclerosis: a randomized clinical trial. *Disabil Rehabil* [Internet]. 2018 [citado 15 Jun 2021];40(2):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/09638288.2016.1250168>
356. Chaviano Conesa D, Jiménez Martín NM, Pérez Concepción I, Maldonado Gan D, Frómata Ordúñez R. Beneficio de la neurorrehabilitación integral en pacientes con esclerosis múltiple. *Rev Inf Científ* [Internet]. 2013 [citado 5 Jun 2021];79(3):[aprox. 11 p.1]. Disponible en: <http://revinfcientifica.sld.cu/index.php/ric/article/view/910>
357. Herrera Broche M, Avello Olivert ME, Blanco Ramos C, Fraga Ramírez O, Navarro Jiménez L, Vásquez Gómez LA. Resultado del tratamiento rehabilitador en pacientes con esclerosis múltiple. *Acta Méd Centro* [Internet]. 2020 [citado 20 Jun 2021];14(1):[aprox. 11 p.]. Disponible en: <http://revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/view/1197/1348>
358. Francabandera FL, Holland NJ, Wiesel-Levison P, Scheinberg LC. Multiple sclerosis rehabilitation: inpatient vs. outpatient. *Rehabil Nurs* [Internet]. 1988 [citado 15 Jun 2021];13(5):[aprox. 3 p.]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/j.2048-7940.1988.tb00634.x>
359. Dalgas U. Exercise therapy in multiple sclerosis and its effects on function and the brain. *Neurodegener Dis Manag* [Internet]. 2017 [citado 15 Jun 2021];7(6s):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://www.futuremedicine.com/doi/abs/10.2217/nmt-2017-0040>

360. Halabchi F, Alizadeh Z, Sahraian MA, Abolhasani M. Exercise prescription for patients with multiple sclerosis; potential benefits and practical recommendations. BMC Neurol [Internet]. 2017 [citado 15 Jun 2021];17(1):[aprox. 11 p.]. Disponible en: <http://bmcneurol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12883-017-0960-9>
361. de Souza Oliveira-Kumakura AR, Bezutti LM, Gomes Silva JL, Gasparino RC. Capacidad funcional y de autocuidado de personas con esclerosis múltiple. Rev Latino-Am Enfermagem [Internet]. 2019 [citado 20 Jun 2021];27:[aprox. 11 p.]. Disponible en: <http://www.revistas.usp.br/rlae/article/download/184002/170479/480348>
362. Jaraba Berné D. Programa de intervención intensiva de terapia ocupacional en destreza manipulativa de usuarios con Esclerosis Múltiple [Tesis]. España: Universidad de Zaragoza; 2019. Disponible en: <http://zaguan.unizar.es/record/88915>
363. Mesa Walwyn IJ, Bravo Acosta T. Influencia del tratamiento neurorrehabilitador en la calidad de vida de pacientes con esclerosis múltiple. Rev Cubana Med Fís Rehabil [Internet]. 2019 [citado 15 Jun 2021];10(2):[aprox. 13 p.]. Disponible en: <http://www.revrehabilitacion.sld.cu/index.php/reh/article/view/293>
364. Russo M, Dattola V, De Cola MC, Logiudice AL, Porcari B, Cannavò A, et al. The role of robotic gait training coupled with virtual reality in boosting the rehabilitative outcomes in patients with multiple sclerosis. Int J Rehabil Res [Internet]. 2018 [citado 15 Jun 2021];41(2):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://www.ingentaconnect.com/content/wk/ijrre/2018/00000041/00000002/article/00011>
365. Davies BL, Arpin DJ, Liu M, Reelfs H, Volkman KG, Healey K, et al. Two different types of high-frequency physical therapy promote improvements in the balance and mobility of persons with multiple sclerosis. Arch Phys Med Rehabil [Internet]. 2016 [citado 15 Jun 2021];97(12):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0003999316302660>

366. Sosnoff JJ, Moon Y, Wajda DA, Finlayson ML, McAuley E, Peterson EW, et al. Fall risk and incidence reduction in high risk individuals with multiple sclerosis: a pilot randomized control trial. *Clin Rehabil* [Internet]. 2015 [citado 15 Jun 2021];29(10):[aprox. 9 p.]. Disponible en:  
<http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/0269215514564899>
367. Abasıyanık Z, Ertekin Ö, Kahraman T, Yigit P, Özakbaş S. The effects of Clinical Pilates training on walking, balance, fall risk, respiratory, and cognitive functions in persons with multiple sclerosis: A randomized controlled trial. *Explore* [Internet]. 2020 [citado 20 Jun 2021];16(1):[aprox. 8 p.]. Disponible en:  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1550830719300539>
368. Rademacher A, Joisten N, Proschinger S, Bloch W, Gonzenbach R, Kool J, et al. Cognitive impairment impacts exercise effects on cognition in multiple sclerosis. *Front Neurol* [Internet]. 2021 [citado 20 Jun 2021];11:[aprox. 10 p.]. Disponible en:  
<http://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2020.619500/full>
369. Rooney S, Riemenschneider M, Dalgas U, Jørgensen M-LK, Michelsen A-S, Brønd JC, et al. Physical activity is associated with neuromuscular and physical function in patients with multiple sclerosis independent of disease severity. *Disabil Rehabil* [Internet]. 2021 [citado 20 Jun 2021];43(5):[aprox. 6 p.]. Disponible en:  
<http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/09638288.2019.1634768>
370. Van Geel F, Geurts E, Abasıyanık Z, Coninx K, Feys P. Feasibility study of a 10-week community-based program using the WalkWithMe application on physical activity, walking, fatigue and cognition in persons with Multiple Sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* [Internet]. 2020 [citado 20 Jun 2021];42:[aprox. 6 p.]. Disponible en:  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2211034820301437>

371. Brochet B. Cognitive rehabilitation in multiple sclerosis in the period from 2013 and 2021: a narrative review. *Brain Sci* [Internet]. 2021 [citado 20 Jun 2021];12(1):[aprox. 14 p.]. Disponible en: <http://www.mdpi.com/2076-3425/12/1/55>
372. Ozkul C, Guclu-Gunduz A, Eldemir K, Apaydin Y, Yazici G, Irkec C. Combined exercise training improves cognitive functions in multiple sclerosis patients with cognitive impairment: a single-blinded randomized controlled trial. *Mult Scler Relat Disord* [Internet]. 2020 [citado 20 Jun 2021];45:[aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211034820304946>
373. Kounti F, Bakoglidou E, Agogiatou C, Lombardo NBE, Serper LL, Tsolaki M. RHEA,\* a nonpharmacological cognitive training intervention in patients with mild cognitive impairment: a pilot study. *Top Geriatr Rehabil* [Internet]. 2011 [citado 15 Jun 2021];27(4):[aprox. 13 p.]. Disponible en: [http://journals.lww.com/topicsingeriatricrehabilitation/fulltext/2011/10000/RHEA\\_a\\_Nonpharmacological\\_Cognitive\\_Training.5.aspx](http://journals.lww.com/topicsingeriatricrehabilitation/fulltext/2011/10000/RHEA_a_Nonpharmacological_Cognitive_Training.5.aspx)
374. Peña CDI, Parra-Bolaños N, Bernabéu-Brotóns E, Fernández-Medina J. Neuropsychological differences between types of multiple sclerosis: relapsing remitting versus primary progressive. *Rev Mex Neurocienc* [Internet]. 2020 [citado 20 Jun 2021];21(5):[aprox. 7 p.]. Disponible en: [http://www.academia.edu/download/64838769/Neuropsychological\\_differences\\_between\\_types\\_of\\_multiple\\_sclerosis.pdf](http://www.academia.edu/download/64838769/Neuropsychological_differences_between_types_of_multiple_sclerosis.pdf)
375. Lamargue D, Koubiyr I, Deloire M, Saubusse A, Charre-Morin J, Moroso A, et al. Effect of cognitive rehabilitation on neuropsychological and semiecollogical testing and on daily cognitive functioning in multiple sclerosis: The REACTIV randomized controlled study. *J Neurol Sci* [Internet]. 2020 [citado 20 Jun 2021];415:[aprox. 9 p.]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022510X20302665>

376. Nejati S, Esfahani SR, Rahmani S, Afrookhteh G, Hoveida S. The effect of group mindfulness-based stress reduction and consciousness yoga program on quality of life and fatigue severity in patients with MS. *J Caring Sci* [Internet]. 2016 [citado 15 Jun 2021];5(4):[aprox. 11 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5187553/>
377. Ghodspour Z, Najafi M, Rahimian Boogar I. Effectiveness of mindfulness-based cognitive therapy on psychological aspects of quality of life, depression, anxiety, and stress among patients with multiple sclerosis. *J Pract Clin Psychol* [Internet]. 2018 [citado 20 Jun 2021];6(4):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://jpcp.uswr.ac.ir/article-1-521-en.pdf>
378. Simpson R, Mair FS, Mercer SW. Mindfulness-based stress reduction for people with multiple sclerosis—a feasibility randomised controlled trial. *BMC Neurol* [Internet]. 2017 [citado 15 Jun 2021];17(1):[aprox. 12 p.]. Disponible en: <http://bmcneurol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12883-017-0880-8>
379. Retamal-Matus H, Fernández-Calderón R, Fernández-Elgueta A, Martínez-Alarcón C, Montaña-Yañez G. Calidad de vida relacionada a la salud de las personas con esclerosis múltiple en la Región de Magallanes, Chile. *Rev Chil Salud Pública* [Internet]. 2019 [citado 15 Jun 2021];23(2):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://revistaidiem.uchile.cl/index.php/RCSP/article/view/56345>
380. Hadgkiss EJ, Jelinek GA, Weiland TJ, Rumbold G, Mackinlay CA, Gutbrod S, et al. Health-related quality of life outcomes at 1 and 5 years after a residential retreat promoting lifestyle modification for people with multiple sclerosis. *Neurol Sci* [Internet]. 2013 [citado 15 Jun 2021];34(2):[aprox. 9 p.]. Disponible en: <http://link.springer.com/article/10.1007/s10072-012-0982-4>
381. Vázquez Gómez LA, Hidalgo Mesa C, Beltrán González BM, Broche Pérez Y, Mederos Herrera AM. Calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con esclerosis múltiple. *Medisur* [Internet]. 2021 [citado 20 Jun 2021];20(1):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://www.medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/5247/3663>

382. Balsamo R, Arcaniolo D, Stizzo M, Illiano E, Autorino R, Natale F, et al. Increased risk of erectile dysfunction in men with multiple sclerosis: an Italian cross-sectional study. *Cent Eur J Urol* [Internet]. 2017 [citado 15 Jun 2021];70(3):[aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc5656369/>
383. Dehghan-Nayeri N, Khakbazan Z, Ghafoori F, Nabavi SM. Sexual dysfunction levels in iranian women suffering from multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* [Internet]. 2017 [citado 15 Jun 2021];12:[aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211034817300068>
384. Miletta M, Bogliatto F, Bacchio L. Multidisciplinary management of sexual dysfunction, perineal pain, and elimination dysfunction in a woman with multiple sclerosis. *Int J MS Care* [Internet]. 2017 [citado 15 Jun 2021];19(1):[aprox. 4 p.]. Disponible en: <http://meridian.allenpress.com/ijmsc/article-abstract/19/1/25/33323>
385. Domingo S, Kinzy T, Thompson N, Gales S, Stone L, Sullivan A. Factors associated with sexual dysfunction in individuals with multiple sclerosis: implications for assessment and treatment. *Int J MS Care* [Internet]. 2018 [citado 15 Jun 2021];20(4):[aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://meridian.allenpress.com/ijmsc/article-abstract/20/4/191/33442>
386. Konstantinidis C, Tzitzika M, Bantis A, Nikolia A, Samarinas M, Kratiras Z, et al. Female sexual dysfunction among Greek women with multiple sclerosis: correlations with organic and psychological factors. *Sex Med* [Internet]. 2019 [citado 15 Jun 2021];7(1):[aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2050116118301132>
387. Masmoudi R, Aissi M, Halouani N, Fathallah S, Louribi I, Aloulou J, et al. Female sexual dysfunction and multiple sclerosis: A case-control study. *Prog Urol* [Internet]. 2018 [citado 15 Jun 2021];28(11):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://europepmc.org/article/med/30076093>

388. Bartnik P, Wielgoś A, Kacperczyk J, Pisarz K, Szymusik I, Podlecka-Piętowska A, et al. Sexual dysfunction in female patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Brain Behav* [Internet]. 2017 [citado 15 Jun 2021];7(6):[aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/brb3.699>
389. Gava G, Visconti M, Salvi F, Bartolomei I, Seracchioli R, Meriggiola MC. Prevalence and psychopathological determinants of sexual dysfunction and related distress in women with and without multiple sclerosis. *J Sex Med* [Internet]. 2019 [citado 15 Jun 2021];16(6):[aprox. 9 p.]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1743609519304679>
390. Hösl KM, Deutsch M, Wang R, Roy S, Winder K, Niklewski G, et al. Sexual dysfunction seems to trigger depression in female multiple sclerosis patients. *Eur Neurol* [Internet]. 2018 [citado 15 Jun 2021];80(1-2):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://www.karger.com/Article/Abstract/492126>
391. Nasimbera A, Rosales J, Silva B, Alonso R, Bohorquez N, Lepera S, et al. Everything you always wanted to know about sex and Neurology: neurological disability and sexuality. *Arq Neuropsiquiatr* [Internet]. 2018 [citado 15 Jun 2021];76:[aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://www.scielo.br/j/anp/a/s8YMCxLgQWK9q4hpSdzzKRd/abstract/?lang=en>
392. A't Hoen L, Groen J, Scheepe JR, Reuvers S, Diaz DC, Fernandez BP, et al. A quality assessment of patient-reported outcome measures for sexual function in neurologic patients using the consensus-based standards for the selection of health measurement instruments checklist: a systematic review. *Eur Urol Focus* [Internet]. 2017 [citado 15 Jun 2021];3(4-5):[aprox. 12 p.]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405456916300694>
393. Houtchens MK, Sadovnick AD. Health issues in women with multiple sclerosis [Internet]. Austria: Springer; 2017 [citado 15 Jun 2021]. Disponible en: <http://link.springer.com/content/pdf/10.1007/978-3-7091-4858-7.pdf>

394. Fricška-Nagy Z, Füvesi J, Rózsa C, Komoly S, Jakab G, Csépany T, et al. The effects of fatigue, depression and the level of disability on the health-related quality of life of glatiramer acetate-treated relapsing-remitting patients with multiple sclerosis in Hungary. *Mult Scler Relat Disord* [Internet]. 2016 [citado 15 Jun 2021];7:[aprox. 6 p.]. Disponible en:  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211034816300116>
395. Henry A, Tourbah A, Camus G, Deschamps R, Mailhan L, Castex C, et al. Anxiety and depression in patients with multiple sclerosis: The mediating effects of perceived social support. *Mult Scler Relat Disord* [Internet]. 2019 [citado 20 Jun 2021];27:[aprox. 6 p.]. Disponible en:  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2211034818303626>
396. Forman AC, Lincoln NB. Evaluation of an adjustment group for people with multiple sclerosis: a pilot randomized controlled trial. *Clin Rehabil* [Internet]. 2010 [citado 15 Jun 2021];24(3):[aprox. 10 p.]. Disponible en:  
<http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/0269215509343492>
397. Lincoln NB, Yuill F, Holmes J, Drummond AE, Constantinescu CS, Armstrong S, et al. Evaluation of an adjustment group for people with multiple sclerosis and low mood: a randomized controlled trial. *Mult Scler J* [Internet]. 2011 [citado 15 Jun 2021];17(10):[aprox. 7 p.]. Disponible en:  
<http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1352458511408753>
398. Kobelt G, Langdon D, Jönsson L. The effect of self-assessed fatigue and subjective cognitive impairment on work capacity: The case of multiple sclerosis. *Mult Scler J* [Internet]. 2019 [citado 24 May 2022];25(5):[aprox. 10 p.]. Disponible en:  
<http://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/1352458518769837>
399. Matias-Guiu JA, Cortés-Martínez A, Valles-Salgado M, Oreja-Guevara C, Pytel V, Montero P, et al. Functional components of cognitive impairment in multiple sclerosis: a cross-sectional investigation. *Front Neurol* [Internet]. 2017 [citado 20 Jun 2021];8:[aprox. 8 p.]. Disponible en:  
<http://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2017.00643/full>

400. Diamond BJ, Johnson SK, Kaufman M, Graves L. Relationships between information processing, depression, fatigue and cognition in multiple sclerosis. Arch Clin Neuropsychol [Internet]. 2008 [citado 15 May 2021];23(2):[aprox. 11 p.]. Disponible en: <http://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0887617707002065?token=25687491E4B0421BE0F21A44147FC1D00017DFB716AB9C9F356D7BA095C75E02ADE8BCE0FFA590DB49C16650E508C37E&originRegion=us-east-1&originCreation=20211123194655>
401. Smestad C, Sandvik L, Landrø NI, Celius EG. Cognitive impairment after three decades of multiple sclerosis. Eur J Neurol [Internet]. 2010 [citado 15 Jun 2021];17(3):[aprox. 6 p.15 Jun 2021]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1468-1331.2009.02889.x>
402. Romero K, Shammi P, Feinstein A. Neurologists' accuracy in predicting cognitive impairment in multiple sclerosis. Mult Scler Relat Disord [Internet]. 2015 [citado 15 Jun 2021];4(4):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S221103481500070X>
403. Torres Pareja M, Peinado Palomino D, Vaquerizo García J, Juárez Santos D, Esteban García P, Mendoza Laiz N. Evaluación de un programa de entrenamiento de fuerza en personas con esclerosis múltiple. Cultura Ciencia Deporte [Internet]. 2019 [citado 15 Jun 2021];14(42):[aprox. 11 p.]. Disponible en: <http://ddfv.ufv.es/handle/10641/1751>
404. Hadoush H, Alawneh A, Kassab M, Al-Wardat M, Al-Jarrah M. Effectiveness of non-pharmacological rehabilitation interventions in pain management in patients with multiple sclerosis: Systematic review and meta-analysis. NeuroRehabilitation [Internet]. 2022 [citado 25 Mar 2022] (Preprint):[aprox. 18 p.]. Disponible en: <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35180138/>
405. Miller E, Morel A, Redlicka J, Miller I, Saluk J. Pharmacological and non-pharmacological therapies of cognitive impairment in multiple sclerosis. Curr Neuropharmacol [Internet]. 2018 [citado 20 Jun 2021];16(4):[aprox. 18 p.]. Disponible en: [http://www.researchgate.net/profile/Elzbieta-Miller/publication/320988931\\_Pharmacological\\_and\\_Non-](http://www.researchgate.net/profile/Elzbieta-Miller/publication/320988931_Pharmacological_and_Non-)

[pharmacological Therapies of Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis/inks/5a5619b0aca272bb6963bd1b/Pharmacological-and-Non-pharmacological-Therapies-of-Cognitive-Impairment-in-Multiple-Sclerosis.pdf](#)

406. Lee JE, Bisht B, Hall MJ, Rubenstein LM, Louison R, Klein DT, et al. A multimodal, nonpharmacologic intervention improves mood and cognitive function in people with multiple sclerosis. *J Am Coll Nutr* [Internet]. 2017 [citado 20 Jun 2021];36(3):[aprox. 20 p.]. Disponible en:

<http://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/07315724.2016.1255160?needAccess=true>

# **ANEXOS**

## ANEXOS

### Anexo 1. Descripción gráfica del proceso de investigación.



Fig. 1. Descripción gráfica del proceso de investigación.

**Anexo 2.** Línea temporal e instrumentos utilizados para realizar las mediciones de las variables de interés.

**Tabla 1.** Línea temporal e instrumentos utilizados para realizar las mediciones de las variables de interés.

Línea base (Medición inicial)	Al primer año de tratamiento (12 meses)	Período de seguimiento 2do año (24 meses)	Período de seguimiento 3er año (36 meses)
EDSS inicial <sub>1</sub>	EDSS <sub>2</sub>	EDSS <sub>3</sub>	EDSS <sub>4</sub>
Tasa anualizada de Brotes <sup>1</sup>	Brotes <sub>2</sub>	Brotes <sub>3</sub>	Brotes <sub>4</sub>
Edad de inicio de la enfermedad <sub>1</sub>	NE	NE	NE
tiempo de evolución antes del tratamiento <sub>1</sub>	NE	NE	NE
taza anualizada de brotes <sub>1</sub>	NE	NE	NE
RMN inicial <sub>1</sub>	RMN <sub>2</sub>	NE	NE

**Leyenda.** EDSS (Expanded Disability Status Scale), RMN (resonancia magnética nuclear), NE (no evaluado).

**Anexo 3.** Criterios revisados de Mc Donald 2010 y del 2017 para el diagnóstico de la esclerosis múltiple.

**Cuadro 1.** Criterios revisados de Mc Donald 2010 para el diagnóstico de la esclerosis múltiple.

<b>Presentación clínica</b>	<b>Datos adicionales requeridos para el diagnóstico de esclerosis múltiple</b>
≥ 2 o más brotes <sup>a</sup> , evidencia clínica objetiva de ≥2 lesiones o evidencia clínica objetiva de 1 lesión con evidencia histórica razonable de un brote previo <sup>b</sup>	Ninguno <sup>c</sup>
≥ 2 o más brotes <sup>a</sup> , evidencia clínica objetiva de 1 lesión.	Diseminación en el espacio, demostrada por: ≥1 lesión en T2 en al menos 2 de 4 regiones típicas de EM en SNC (periventricular, yuxtacortical, infratentorial o en médula espinal) <sup>d</sup> o esperar por un nuevo brote <sup>a</sup> clínico que implique un sitio diferente en SNC.
1 brote <sup>a</sup> , evidencia clínica objetiva de ≥ 2 lesiones.	Diseminación en el tiempo, demostrada por: Presencia simultánea de realce con gadolinio asintomático y lesiones no captantes en cualquier momento, o una nueva lesión en T2 o captante con gadolinio en el seguimiento con resonancia magnética, independiente del tiempo con referencia al estudio previo, o esperar por un segundo brote clínico <sup>a</sup>
1 brote <sup>a</sup> , evidencia clínica objetiva de 1 lesión (síndrome clínico aislado)	Diseminación en tiempo y espacio demostrada por: Espacio: ≥ 1 lesión en T2 en al menos 2 de 4 regiones típicas de EM en SNC (periventricular, yuxtacortical, infratentorial o en médula espinal) <sup>d</sup> o esperar por un nuevo ataque <sup>a</sup> clínico que implique un sitio diferente en SNC. Tiempo: Presencia simultánea de realce con gadolinio asintomático y lesiones no captantes en cualquier momento, o una nueva lesión en T2 o captante con gadolinio en el seguimiento con resonancia magnética, independiente del tiempo con referencia al estudio previo, o esperar por un segundo brote clínico <sup>a</sup>
Progresión neurológica insidiosa sugestiva de EM (EM primaria progresiva)	1 año de progresión de la enfermedad (retro o prospectivamente) más 2 de 3 de los siguientes criterios <sup>d</sup> :

	1. Evidencia de diseminación en espacio en el cerebro basado en $\geq 1$ lesión en T2 en regiones características de EM (periventricular, yuxtacortical o infratentorial) 2. Evidencia de diseminación en espacio en la medula espinal basado en $\geq 2$ lesiones en T2 a nivel espinal. 3. Líquido cefalorraquídeo positivo (bandas oligoclonales o índice de IgG elevado)
--	--

<sup>a</sup> Un brote se define como el reporte del paciente o la observación objetiva de eventos neurológicos agudos que se mantienen más de 24 h en ausencia de fiebre o infección, 1 ataque debe ser corroborado con el examen neurológico, potenciales evocados visuales o resonancia magnética.

<sup>b</sup> El diagnóstico clínico se basa en hallazgos objetivos de 2 o más ataques o historia razonable de un ataque en el pasado que deben ser soportados por hallazgos objetivos.

<sup>c</sup> No se requieren estudios adicionales, sin embargo, es deseable que cualquier diagnóstico de EM sea hecho con acceso a imágenes basadas en estos criterios, si la imagen o algún otro examen son negativos debe tenerse cuidado antes de hacer el diagnóstico de EM y deben considerarse diagnósticos diferenciales.

<sup>d</sup> Las lesiones que realcen con gadolinio no son necesarias, las lesiones sintomáticas son excluidas de consideración en sujetos con síndromes en tallo o medula espinal.

EM: esclerosis múltiple; IgG: inmunoglobulina G; SNC: sistema nervioso central.

**Cuadro 2.** Criterios de McDonald de 2017 para la EM con inicio con brotes.

	<b>Número de lesiones con evidencia clínica objetiva</b>	<b>Datos adicionales para establecer el diagnóstico</b>
≥2 brotes clínicos	≥2	Ninguna
≥2 brotes clínicos	1 (si existe historia clínica previa de otro ataque en un lugar distinto del SNC)	Ninguna
≥2 brotes clínicos	1	Diseminación espacial demostrable con un nuevo brote clínico en un lugar distinto del SNC o por resonancia magnética nuclear (RMN)
1 brotes clínico	≥2	Diseminación temporal demostrable con un nuevo brote clínico o por RMN o hallazgo de bandas oligoclonales (BOC) en líquido cefalorraquídeo (LCR)
1 brote clínico	1	Diseminación espacial demostrable con un nuevo brote clínico en un lugar distinto del SNC o por resonancia magnética nuclear (RMN). Diseminación temporal demostrable con un nuevo brote clínico o por RMN o hallazgo de bandas oligoclonales (BOC) en líquido cefalorraquídeo (LCR)

**Anexo 4.** Consentimiento informado para pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente en el grupo de estudio.

Protocolo de consentimiento informado para pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente

Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro y la Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara.

Estimado (a) señor (a):

El servicio de Neurología del Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro, en colaboración con la Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara, están realizando una investigación que tiene el objetivo de desarrollar una intervención multimodal en pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente. Con este objetivo se pondrá en práctica la aplicación de un conjunto de instrumentos de diagnóstico neuropsicológico, calidad de vida y diagnóstico emocional, sesiones grupales y entrenamientos de neurorrehabilitación integral por cuatro semanas cada seis meses en dicho centro durante un año. Así como tratamiento con INF  $\beta$ -1a Sc a dosis de 44  $\mu$ g administrado 3 dosis semanal y completar o haber completado 12 meses de tratamiento con buena adherencia a él, y disponer de un seguimiento mínimo de tres años. Los datos obtenidos serán estrictamente confidenciales. Su colaboración, de aceptar participar en el estudio, resultaría de gran valor para mejorar el servicio de atención a pacientes con esclerosis múltiple.

Si decide no participar, sus datos no serán introducidos en la base de datos del estudio, ni afectará la asistencia médica que recibirá en el hospital. Si usted desea prestar su ayuda en dicha investigación debe firmar la declaración de voluntariedad que se ofrece a continuación.

Declaración de voluntariedad:

He entendido el propósito de este estudio y deseo, voluntariamente formar parte de la muestra.

Firma del participante \_\_\_\_\_ Firma del investigador \_\_\_\_\_

Lugar y fecha \_\_\_\_\_

**Anexo 5.** Consentimiento informado para pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente en el grupo de control.

Protocolo de Consentimiento Informado para el grupo control.

Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro y la Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara.

Estimado (a) señor (a): El servicio de Neurología del Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro, en colaboración con la Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara, están realizando una investigación que tiene el objetivo de desarrollar una intervención multimodal en pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente. Con este objetivo es necesario realizar un diagnóstico previo para identificar los resultados de la IM de estos pacientes comparándolos con un grupo control en lista de espera integrado por pacientes con EMRR. El grupo de control en lista de espera es un grupo de participantes que no reciben el tratamiento experimental (IM) y si el tratamiento físico-convencional, pero que se ponen en una lista de espera para recibir la intervención después de que lo hace el grupo de estudio. Proporciona una comparación para determinar si el tratamiento tuvo un efecto. Permite a los participantes en la lista de espera la oportunidad de obtener la intervención en una fecha posterior.

Se pondrá en práctica la aplicación en el grupo control en lista de espera de un conjunto de instrumentos de diagnóstico neuropsicológico, calidad de vida y diagnóstico emocional, sesiones grupales y entrenamientos físicos-convencionales, psicoterapia de apoyo emocional, atención de enfermería para la prevención y educación en la salud por cuatro semanas cada seis meses en dicho centro durante un año.

Los datos obtenidos serán estrictamente confidenciales. Su colaboración, aceptando participar en el estudio, resultaría de gran valor para mejorar la atención de los pacientes con esclerosis múltiple.

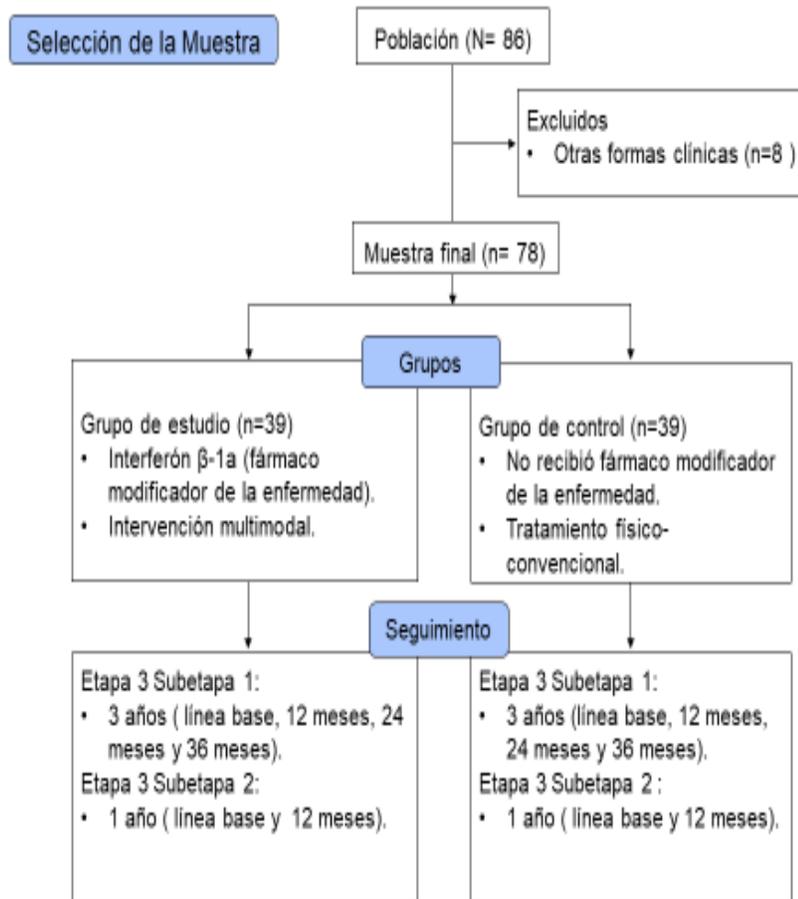
Si decide no participar, sus datos no serán introducidos en la base de datos del estudio. Si usted desea prestar su ayuda en dicha investigación debe firmar la declaración de voluntariedad que se ofrece a continuación.

Declaración de voluntariedad: He entendido el propósito de este estudio y deseo, voluntariamente formar parte del grupo de control en lista de espera.

\_\_\_\_\_  
Firma del participante.

\_\_\_\_\_  
Firma del investigador.

**Anexo 6.** Diagrama de flujo de la muestra.



**Fig. 2.** Diagrama de flujo de la muestra.

## Anexo 7. Cuestionario sociodemográfico y clínico

Nombre: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ Género: \_\_\_ Femenino \_\_\_ Masculino

Origen étnico: \_\_\_ caucásico, \_\_\_ no caucásico, edad de debut: \_\_\_\_\_

Años de evolución \_\_\_\_\_, EDSS: \_\_\_\_\_

Manifestaciones clínicas: \_\_\_ mielitis, \_\_\_ déficit sensitivo, \_\_\_ neuritis óptica, \_\_\_ alteraciones en tallo cerebral, \_\_\_ alteraciones cerebelares, \_\_\_ trastornos de los esfínteres, \_\_\_ alteraciones neuropsicológicas, \_\_\_ déficit motor, \_\_\_ déficit oculomotor.

Número de lesiones en RMN: \_\_\_\_\_ Localización de las lesiones: \_\_\_ supratentorial, \_\_\_ infratentorial, \_\_\_ cordón medular, \_\_\_ periventricular, \_\_\_ subcortical, \_\_\_ tronco cerebral

Alteraciones del cuerpo caloso: \_\_\_ no presenta, \_\_\_ total, \_\_\_ en rostrum, \_\_\_ en rodilla, \_\_\_ en cuerpo, \_\_\_ en esplenio

Presencia de bandas oligoclonales (BO) en líquido cefalorraquídeo (LCR): \_\_\_ sí, \_\_\_ no

Concentraciones de inmunoglobulina G en LCR: \_\_\_ sí, \_\_\_ no

### **Determinar los marcadores clínicos y de neuroimágenes de la respuesta al tratamiento con INF $\beta$ -1a**

Intervención de acuerdo a EDSS y número de brotes.

EDSS: \_\_\_ Línea base, \_\_\_ 12 meses, \_\_\_ 24 meses, \_\_\_ 36 meses

Brotos: \_\_\_ Línea base, \_\_\_ 12 meses, \_\_\_ 24 meses, \_\_\_ 36 meses

Intervención de acuerdo a lesiones con contraste y lesiones en T2.

Lesiones que captan contraste: \_\_\_ Línea base, \_\_\_ 12 meses

Lesiones nuevas en T2: \_\_\_ Línea base, \_\_\_ 12 meses

Tiempo evolución antes de tratamiento > 2 años: \_\_\_ Tasa anualizada de brotes antes tratamiento: \_\_\_\_\_

## **Anexo 8. Consideraciones generales sobre la técnica del grupo focal**

Consideraciones generales sobre el uso de la técnica:

La técnica fue utilizada con la finalidad de generar ideas sobre el problema tratado, el seguimiento de los pacientes con esclerosis múltiple, identificar los aspectos que deben ser mejorados y las posibles causas.

Metodología para la realización de la sesión:

La moderación fue realizada por el facilitador en este caso, una psicóloga del equipo de trabajo.

Participantes: los pacientes con EMRR que pertenecen a la provincia de Villa Clara y tienen seguimiento en el Hospital Universitario Arnaldo Milián Castro.

Organización: sentados en semicírculo se les explicó la razón de la actividad, la que inició con una técnica de animación.

Las interrogantes a desarrollar en la actividad se escribieron en un papelógrafo:

- ¿Cuáles son las preocupaciones?
- ¿Cuáles son los temores?
- ¿Qué esperanzas tienen?

Las ideas y opiniones fueron registradas en el papelógrafo, no se analizaron en este momento, se aceptaron todas, y se estimuló la participación.

Al finalizar se analizaron las ideas generadoras y se aclararon cada una.

El coordinador elaboró el informe sobre el análisis realizado.

**Anexo 9. Guía para la entrevista estructural individual de los pacientes con esclerosis múltiple.**

Nombre y apellidos:

Municipio:

Sobre el seguimiento a su enfermedad de EMRR,

- Ha recibido orientaciones para el cuidado de su salud. ¿Cuáles?
- Ha preguntado a su neurólogo sobre las preocupaciones con su enfermedad. ¿Qué le preocupa?
- Qué aspectos usted quisiera que tuviera el seguimiento de su enfermedad.
- ¿Cómo usted desearía que fuera esa actividad?

**Anexo 10.** Encuesta para criterio de los especialistas.

Apreciado(a) docente: Usted ha sido seleccionado (a) por su calificación científico-técnica, sus años de experiencia y los resultados alcanzados en su labor profesional, como especialista para valorar los resultados teórico-prácticos de esta investigación. El objetivo de la presente encuesta es valorar la intervención multimodal dirigida a pacientes con EMRR en la provincia de Villa Clara respecto a la calidad que presenta su concepción teórica y metodológica, así como los criterios que se establecen para identificar los cambios fundamentales producidos en la implementación de la misma.

Información sobre el especialista

Nombre:

Sexo:

Edad:

Años de experiencia en el sector de la salud:

Máster:

Doctor en Ciencias:

Categoría docente:

Categoría científica:

Cargos que ha desempeñado:

País:

Ciudad:

Cargo que desempeña:

Institución donde labora:

Valoración de la intervención multimodal dirigida a pacientes con EMRR en la provincia de Villa Clara.

A continuación, se presenta una lista de indicadores con las respectivas unidades de medición, con el propósito de que marque con una cruz (X) la celda que corresponda con la evaluación que usted le otorga a cada ítem. Unidades de medición: Muy adecuado (MA), Bastante adecuado (BA), Adecuado (A), Poco Adecuado (PA) y Muy Inadecuado (MI)

No	Indicadores	Valoración.				
		MA	BA	A	PA	MI
1	La concepción teórica y práctica de la intervención refleja los principios teóricos que la sustentan.					
2	La concepción estructural y metodológica favorece el logro del objetivo por el cual se elaboró.					
3	Se reflejan con calidad y precisión las orientaciones para el cumplimiento de las etapas definidas.					
4	La estrategia organizativa puede dar solución al problema planteado.					
5	Es factible la aplicación del conjunto de acciones diseñadas en el contexto de la provincia de Villa Clara.					
6	Existe correspondencia entre las acciones definidas para cada etapa y la identificación de los cambios fundamentales producidos en la implementación de la intervención.					
7	La intervención contribuye a mejorar la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes con EMRR.					

#### Recomendaciones generales

Ofrezca sus ideas y criterios sobre las bondades, deficiencias e insuficiencias que presenta la Estrategia de seguimiento en su concepción teórica y práctica con el fin de poder generar su perfeccionamiento. Para sus recomendaciones, tenga en cuenta los indicadores que valoró como: Adecuados (A), Poco Adecuados (PA) y Muy inadecuados (MI).

Para finalizar, le comunico que sus criterios y opiniones se manejarán de forma anónima. Además, le agradezco por anticipado su valiosa colaboración y estoy seguro que sus sugerencias y señalamientos críticos contribuirán a perfeccionar la intervención multimodal. Muchas gracias por su colaboración.

### **Anexo 11.** Escala ampliada de grado de discapacidad (EDSS).

- 0 = examen neurológico normal
- 1,0 = ninguna incapacidad, pero signos mínimos solo en un apartado.
- 1,5 = ninguna incapacidad, pero signos mínimos en más de un apartado.
- 2,0 = incapacidad mínima en un apartado.
- 2,5 = incapacidad mínima en dos apartados.
- 3,0 = incapacidad moderada. El paciente deambula sin dificultad.
- 3,5 = deambula sin limitaciones, pero tiene moderada incapacidad en un apartado (una tiene un grado 3), o bien tiene una o dos apartados que puntúan un grado 2, o bien dos apartados puntúan un grado 3, o bien 5 apartados 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 un apartado (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 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, trabajar todo el día sin medidas especiales. Los equivalentes apartados habituales son uno de grado 5 solamente, los otros entre 0 y 1 o bien combinaciones de grados inferiores por lo general superiores a un grado 4.

- 5,5 = camina sin ayuda o descanso por espacio de unos 100 metros; la incapacidad es lo suficientemente grave como para impedirle plenamente las actividades de la vida diaria. El equivalente de un apartado habitual es de un solo grado 5, otros de 0 a 1, o bien una combinación de grados inferiores por encima del nivel 4.
- 6,0 = 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 de los apartados representan combinaciones con más de dos apartados de grado 3.
- 6,5 = ayuda bilateral constante (bastones, muletas o abrazaderas) para caminar unos 20 metros sin descanso. Los equivalentes a combinaciones con más de dos apartados 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 esta a otro lugar, o puede manejarse para ir al lavabo durante 12 horas al día. El equivalente habitual son combinaciones de dos o más de un apartado de grado. 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 habitual son combinaciones con más de un apartado 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 de un apartado 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 apartado habitual equivale a combinaciones diversas generalmente de un grado 4.

- 9,0 = paciente inválido en cama, puede comunicarse y comer. El equivalente de un apartado 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 apartado habitualmente son combinaciones de casi todas las funciones en grado 4.
- 10 = muerte por esclerosis múltiple.

**Anexo 12.** Criterios de Rio Score.

<b>Criterio</b>	<b>Cambio en el primer año</b>
Criterio RM=0 Criterio RM=1	≤ 2 lesiones activas > 2 lesiones activas
Criterio brote=0 Criterio brote=1	No brotes ≥ 1 brotes
Criterio EDSS=0 Criterio EDSS=1	< 1 punto ≥ 1 puntos

EDSS: Expanded Disability Status Scale; RM: resonancia magnética.

**Anexo 13.** Índice de Barthel o medida de independencia funcional.

Nombre y apellidos: \_\_\_\_\_

Fecha \_\_\_\_\_

VALORACIÓN	Puntuación:	Grado de independencia:
Parámetro	Situación del paciente	Puntuación
Comer	-Totalmente independiente	10
	- Necesita ayuda para cortar carne, pan, etc. pero es capaz de comer solo.	5
	- Dependiente: necesita ser alimentado por otra persona.	0
Lavarse (baño)	- Independiente: además, entra y sale solo del baño	5
	- Dependiente: Necesita algún tipo de ayuda o supervisión	0
Vestirse	- Independiente: capaz de ponerse y de quitarse la ropa, abotonarse, atarse los zapatos	10
	- Necesita ayuda	5
	- Dependiente	0
Arreglarse (aseo)	- Independiente para lavarse la cara, las manos, peinarse, afeitarse, maquillarse, etc.	5
	- Dependiente	0
Deposición (valórese la semana anterior)	- Continencia normal	10
	- Ocasionalmente algún episodio de incontinencia, o necesita ayuda para administrarse supositorios o lavativas	5
	- Incontinencia	0
Micción (valórese la semana anterior)	- Continencia normal, o es capaz de cuidarse de la sonda si tiene una puesta	10
	- Un episodio diario como máximo de incontinencia, o necesita ayuda para cuidar de la sonda	5
	- Incontinencia	0
Usar el retrete	- Independiente para ir al cuarto de aseo, quitarse y ponerse la ropa	10
	- Necesita ayuda para ir al retrete, pero se limpia solo	5
	- Dependiente	0
Trasladarse	- Independiente para ir del sillón a la cama	15
	- Mínima ayuda física o supervisión para hacerlo	10
	- Necesita gran ayuda, pero es capaz de mantenerse sentado solo	5
	- Dependiente	0
Deambular	- Independiente, camina solo 50 metros	15
	- Necesita ayuda física o supervisión para caminar 50 metros	10
	- Independiente en silla de ruedas sin ayuda	5
	- Dependiente	0
Escalones	- Independiente para bajar y subir escaleras	10
	- Necesita ayuda física o supervisión para hacerlo	5
	- Dependiente	0

## Anexo 14. Escala de Impacto Diario de la Fatiga (MFIS).

### ESCALA MODIFICADA DE IMPACTO DE FATIGA: MFIS

NOMBRE DEL PACIENTE: \_\_\_\_\_  
 NÚMERO DE AFILIACIÓN: \_\_\_\_\_  
 FECHA DE APLICACIÓN: \_\_\_\_\_

\*\*\*Datos referidos por el paciente en las últimas 4 semanas  
 1: Nunca 2: Rara vez 3: A veces 4: Con frecuencia 5: Casi siempre

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

#### PUNTUACIÓN MFIS

##### • SUBESCALA FÍSICA= \_\_\_\_\_

Rango entre 0 y 36. Se suman los valores de las afirmaciones • 4, 6, 7, 10, 13, 14, 17, 20 y 21.

##### • SUBESCALA COGNITIVA= \_\_\_\_\_

Rango entre 0 y 40. Se suman los valores de las afirmaciones • 1, 2, 3, 5, 11, 12, 15, 16, 18 y 19.

##### • SUBESCALA PSICOSOCIAL= \_\_\_\_\_

Rango entre 0 y 8. Se suman los valores de las afirmaciones 8 y 9.

##### • PUNTUACIÓN TOTAL DE LA ESCALA MFIS= \_\_\_\_\_

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



**Anexo 16. Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT)**

4	PASAT						TOTAL [60]	
	MI		Cxl		Ot		TOTAL ERR	

Ejercicio UNO				Ejercicio DOS				Ejercicio TRES					
1+2	4	6	7		2+3	1	5	2		2+2	1	6	2
3	6	10	13		5	4	6	7		4	3	7	8

2+7	3	4	8	1	5	6	9	1	3	
9	10	7	12	9	6	11	15	10	4	
6	4	3	2	7	8	5	9	4	2	t
9	10	7	5	9	15	13	14	13	6	
9	7	6	5	8	1	4	1	2	6	
11	16	13	11	13	9	5	5	3	8	
3	7	5	8	3	9	1	4	8	6	t
9	10	12	13	11	12	10	5	12	14	
2	7	5	9	2	3	9	7	4	5	
8	9	12	14	11	5	12	16	11	9	
7	6	8	1	3	1	9	2	5	6	
12	13	14	9	4	4	10	11	7	11	

TOTAL [60]	
Trastornos de memoria inmediata	
Confusión por Interferencia	
Otros errores	

TIEMPO [en sg]

## Anexo 17. Test de Fluidez Verbal Fonética y Semántica.

### FLUIDEZ VERBAL FONÉMICA

*Te voy a decir una letra del alfabeto y quiero que me digas lo más rápido que puedas, todas las palabras que se te ocurran que empiecen con esa letra. Por ejemplo, si te digo B, puedes decir barco, botella.... No puedes usar nombres propios como Beatriz o Barcelona. Tampoco puedes decir la misma palabra con diferente terminación, por ejemplo beber, bebida, bebiendo. ¿Alguna pregunta?. Muy bien, la primera letra es....TIEMPO = 1 MINUTO*

**F**

**A**

**S**

1.	1.	1.
2.	2.	2.
3.	3.	3.
4.	4.	4.
5.	5.	5.
6.	6.	6.
7.	7.	7.
8.	8.	8.
9.	9.	9.
10.	10.	10.
11.	11.	11.
12.	12.	12.
13.	13.	13.
14.	14.	14.
15.	15.	15.
16.	16.	16.
17.	17.	17.
18.	18.	18.
19.	19.	19.
20.	20.	20.
21.	21.	21.
22.	22.	22.
23.	23.	23.
24.	24.	24.
25.	25.	25.

	<b>F</b>	<b>A</b>	<b>S</b>	<b>TOTAL</b>
<b>Aciertos:</b>				
<b>Errores:</b>				
<b>Perseveraciones:</b>				
<b>Intrusiones:</b>				
<b>Otros:</b>				

**Test de fluidez verbal semántica**

Número de animales en un minuto.

1-30''
31-60''

**TOTAL CORRECTAS: PERSEVERACIONES:**

## Anexo 16. Test de Stroop

Nombre y apellidos ..... Fecha de nacimiento ..... Fecha realización .....

Medicado si  no

Prueba 45 segundos cada lámina.

No aplicable a disléxicos



LAMINA 1 (P)					LAMINA 2 (C)					LAMINA 3 (PC)				
ROJO	AZUL	VERDE	ROJO	AZUL	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX					
VERDE	VERDE	ROJO	AZUL	VERDE	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX					
AZUL	ROJO	AZUL	VERDE	ROJO	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX					
VERDE	AZUL	ROJO	ROJO	AZUL	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX					
ROJO	ROJO	VERDE	AZUL	VERDE	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX					
AZUL	VERDE	AZUL	VERDE	ROJO	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX					
ROJO	AZUL	VERDE	AZUL	VERDE	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX					
AZUL	VERDE	ROJO	VERDE	ROJO	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX					
VERDE	ROJO	AZUL	ROJO	AZUL	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX					
AZUL	VERDE	VERDE	AZUL	VERDE	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX					
VERDE	ROJO	AZUL	ROJO	ROJO	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX					
ROJO	AZUL	ROJO	VERDE	AZUL	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX					
VERDE	ROJO	AZUL	ROJO	VERDE	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX					
AZUL	AZUL	ROJO	VERDE	ROJO	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX					
ROJO	VERDE	VERDE	AZUL	AZUL	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX					
AZUL	AZUL	ROJO	VERDE	ROJO	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX					
ROJO	VERDE	AZUL	ROJO	VERDE	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX					
VERDE	ROJO	VERDE	AZUL	AZUL	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX					
ROJO	AZUL	ROJO	VERDE	ROJO	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX					
VERDE	ROJO	VERDE	AZUL	VERDE	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX					
P: palabras correctas.	PD	PCor	%	Puntuación T	Observaciones:									
C: elementos nombrados.				$PC' = P \times C / P + C$										
PC: elementos nombrados.				Interferencia= $PC - PC'$										

Cuanto mayor es su valor, mejor control de la interferencia se está ejerciendo.

**Anexo 19.** Cuestionario de Calidad de Vida específico de esclerosis múltiple  
Multiple Sclerosis Quality of Life 54. (MSQOL-54)

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

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

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

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

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

13-16. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia ha tenido alguno de los siguientes problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?

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

17-19. 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)?

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



23-32. 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...

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

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

**SALUD EN GENERAL**

34-37. Por favor, diga si le parece CIERTA o FALSA cada una de las siguientes frases:

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

## PREOCUPACIÓN POR LOS PROBLEMAS DE SALUD

38-41. Durante las 4 últimas semanas, ¿Cuántas veces...

	<b>Siempre</b>	<b>Casi siempre</b>	<b>Muchas veces</b>	<b>Algunas veces</b>	<b>Sólo alguna vez</b>	<b>Nunca</b>
38. estuvo desanimado por sus problemas de salud?	Siempre <input type="checkbox"/> 1	Casi siempre <input type="checkbox"/> 2	Muchas veces <input type="checkbox"/> 3	Algunas veces <input type="checkbox"/> 4	Sólo alguna vez <input type="checkbox"/> 5	Nunca <input type="checkbox"/> 6
39. se sintió frustrado por su salud?	Siempre <input type="checkbox"/> 1	Casi siempre <input type="checkbox"/> 2	Muchas veces <input type="checkbox"/> 3	Algunas veces <input type="checkbox"/> 4	Sólo alguna vez <input type="checkbox"/> 5	Nunca <input type="checkbox"/> 6
40. fue su salud una preocupación en su vida?	Siempre <input type="checkbox"/> 1	Casi siempre <input type="checkbox"/> 2	Muchas veces <input type="checkbox"/> 3	Algunas veces <input type="checkbox"/> 4	Sólo alguna vez <input type="checkbox"/> 5	Nunca <input type="checkbox"/> 6
41. se sintió agobiado por sus problemas de salud?	Siempre <input type="checkbox"/> 1	Casi siempre <input type="checkbox"/> 2	Muchas veces <input type="checkbox"/> 3	Algunas veces <input type="checkbox"/> 4	Sólo alguna vez <input type="checkbox"/> 5	Nunca <input type="checkbox"/> 6

## FUNCIÓN COGNITIVA

42-45. Durante las 4 últimas semanas, ¿Cuántas veces...

	<b>Siempre</b>	<b>Casi siempre</b>	<b>Muchas veces</b>	<b>Algunas veces</b>	<b>Sólo alguna vez</b>	<b>Nunca</b>
42. le costó concentrarse y pensar?	Siempre <input type="checkbox"/> 1	Casi siempre <input type="checkbox"/> 2	Muchas veces <input type="checkbox"/> 3	Algunas veces <input type="checkbox"/> 4	Sólo alguna vez <input type="checkbox"/> 5	Nunca <input type="checkbox"/> 6
43. le costó mantener la atención en una actividad durante mucho tiempo?	Siempre <input type="checkbox"/> 1	Casi siempre <input type="checkbox"/> 2	Muchas veces <input type="checkbox"/> 3	Algunas veces <input type="checkbox"/> 4	Sólo alguna vez <input type="checkbox"/> 5	Nunca <input type="checkbox"/> 6
44. tuvo problemas de memoria?	Siempre <input type="checkbox"/> 1	Casi siempre <input type="checkbox"/> 2	Muchas veces <input type="checkbox"/> 3	Algunas veces <input type="checkbox"/> 4	Sólo alguna vez <input type="checkbox"/> 5	Nunca <input type="checkbox"/> 6
45. notaron otras personas, como familiares o amigos, que tiene problemas de memoria o concentración?	Siempre <input type="checkbox"/> 1	Casi siempre <input type="checkbox"/> 2	Muchas veces <input type="checkbox"/> 3	Algunas veces <input type="checkbox"/> 4	Sólo alguna vez <input type="checkbox"/> 5	Nunca <input type="checkbox"/> 6

## FUNCIÓN SEXUAL

46-49. 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?

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

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

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

Muy satisfecho	Algo satisfecho	Ni satisfecho ni insatisfecho	Algo insatisfecho	Muy insatisfecho
<input type="checkbox"/> _1	<input type="checkbox"/> _2	<input type="checkbox"/> _3	<input type="checkbox"/> _4	<input type="checkbox"/> _5

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

Nada	Un poco	Regular	Bastante	Mucho
<input type="checkbox"/> _1	<input type="checkbox"/> _2	<input type="checkbox"/> _3	<input type="checkbox"/> _4	<input type="checkbox"/> _5

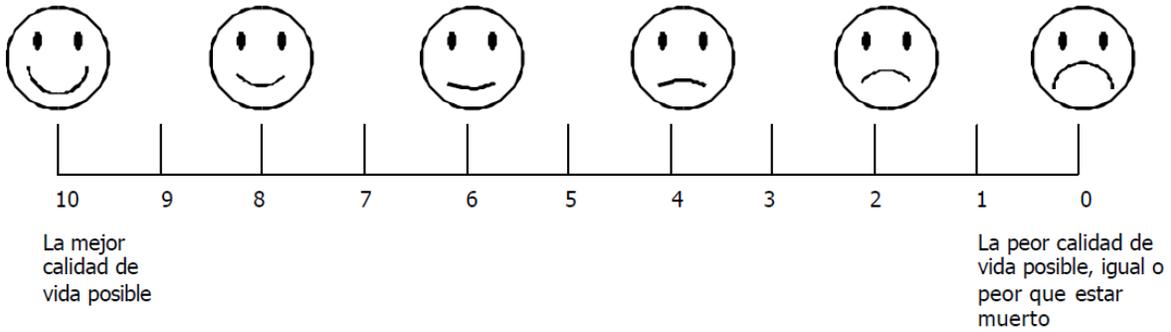
52. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto el dolor le ha limitado para disfrutar de la vida?

Nada	Un poco	Regular	Bastante	Mucho
<input type="checkbox"/> _1	<input type="checkbox"/> _2	<input type="checkbox"/> _3	<input type="checkbox"/> _4	<input type="checkbox"/> _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?

Horrible	Infeliz	En general insatisfecho	A veces satisfecho y a veces insatisfecho	En general satisfecho	Contento	Encantado
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6	<input type="checkbox"/> 7

## Anexo 20. Inventario de Depresión de Beck. (BDI-II)

### 5.3. Inventario de Depresión de Beck (Beck Depression Inventory, BDI)

1

*Instrucciones:* A continuación se expresan varias respuestas posibles a cada uno de los 21 apartados. Delante de cada frase marque con una cruz el círculo que mejor refleje su situación actual.

1. Estado de ánimo
  - Esta tristeza me produce verdaderos sufrimientos
  - No me encuentro triste
  - Me siento algo triste y deprimido
  - Ya no puedo soportar esta pena
  - Tengo siempre como una pena encima que no me la puedo quitar

---

2. Pesimismo
  - Me siento desanimado cuando pienso en el futuro
  - Creo que nunca me recuperaré de mis penas
  - No soy especialmente pesimista, ni creo que las cosas me vayan a ir mal
  - No espero nada bueno de la vida
  - No espero nada. Esto no tiene remedio

---

3. Sentimientos de fracaso
  - He fracasado totalmente como persona (padre, madre, marido, hijo, profesional, etc.)
  - He tenido más fracasos que la mayoría de la gente
  - Siento que he hecho pocas cosas que valgan la pena
  - No me considero fracasado
  - Veo mi vida llena de fracasos

---

4. Insatisfacción
  - Ya nada me llena
  - Me encuentro insatisfecho conmigo mismo
  - Ya no me divierte lo que antes me divertía
  - No estoy especialmente insatisfecho
  - Estoy harto de todo

---

5. Sentimientos de culpa
  - A veces me siento despreciable y mala persona
  - Me siento bastante culpable
  - Me siento prácticamente todo el tiempo mala persona y despreciable
  - Me siento muy infame (perverso, canalla) y despreciable
  - No me siento culpable

---

6. Sentimientos de castigo
  - Presiento que algo malo me puede suceder
  - Siento que merezco ser castigado
  - No pienso que esté siendo castigado
  - Siento que me están castigando o me castigarán
  - Quiero que me castiguen

---

7. Odio a sí mismo
  - Estoy descontento conmigo mismo
  - No me aprecio
  - Me odio (me desprecio)
  - Estoy asqueado de mí
  - Estoy satisfecho de mí mismo

---

8. Autoacusación
  - No creo ser peor que otros
  - Me acuso a mí mismo de todo lo que va mal
  - Me siento culpable de todo lo malo que ocurre
  - Siento que tengo muchos y muy graves defectos
  - Me critico mucho a causa de mis debilidades y errores

---

9. Impulsos suicidas
  - Tengo pensamientos de hacerme daño, pero no llegaría a hacerlo
  - Siento que estaría mejor muerto
  - Siento que mi familia estaría mejor si yo muriera
  - Tengo planes decididos de suicidarme
  - Me mataría si pudiera
  - No tengo pensamientos de hacerme daño

---

10. Períodos de llanto
  - No lloro más de lo habitual
  - Antes podía llorar, ahora no lloro ni aun queriéndolo
  - Ahora lloro continuamente. No puedo evitarlo
  - Ahora lloro más de lo normal

## Anexo 21. Inventario de Ansiedad de Beck. (BAI)

En el cuestionario hay una lista de síntomas comunes de la ansiedad. Lea cada uno de los items atentamente, e indique cuanto le ha afectado en la última semana incluyendo hoy:				
<b>Inventario de Ansiedad de Beck (BAI)</b>				
	En absoluto	Levemente	Moderadamente	Severamente
1 Torpe o entumecido.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2 Acalorado.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3 Con temblor en las piernas.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4 Incapaz de relajarse	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5 Con temor a que ocurra lo peor.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6 Mareado, o que se le va la cabeza.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
7 Con latidos del corazón fuertes y acelerados.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
8 Inestable.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
9 Atemorizado o asustado.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
10 Nervioso.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	En absoluto	Levemente	Moderadamente	Severamente
11 Con sensación de bloqueo.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
12 Con temblores en las manos.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
13 Inquieto, inseguro.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
14 Con miedo a perder el control.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
15 Con sensación de ahogo.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
16 Con temor a morir.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
17 Con miedo.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
18 Con problemas digestivos.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
19 Con desvanecimientos.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
20 Con rubor facial.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	En absoluto	Levemente	Moderadamente	Severamente
21 Con sudores, frios o calientes.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

**Anexo 22.** Operacionalización de la medición de las variables sociodemográficas y clínicas.

**Tabla 2.** Operacionalización de la medición de las variables sociodemográficas y clínicas.

Variable	Instrumento de medida	Forma de registro	Tipo
Edad	Entrevista inicial	Edad cumplida en años	Continua
Género	Entrevista inicial	Femenino/Masculino	Nominal
Origen étnico	Entrevista inicial	Caucásico /No caucásico	Nominal
Edad de debut	Historia Clínica	Edad al inicio de la enfermedad en años: ≤ 27 años, 28-33 años, 34-37 años, 38-42 años, ≥ 43	Continua
Años de evolución	Historia Clínica	Tiempo en años de evolución de la enfermedad:	Continua
Nivel de discapacidad (EDSS)	<u>Expanded Disability Status Scale (EDSS)</u>	Puntuaciones entre 0-10	Discreta
Manifestaciones clínicas	Evaluación neurológica	Presencia/ausencia de: mielitis, lesiones en tallo cerebral, neuritis óptica, sensitivo, motor, oculomotor, síndrome cerebeloso, trastornos esfinterianos y alteraciones neuropsiquiátricas.	Nominal
Número de lesiones en RMN	Resonancia magnética nuclear	Número de lesiones en sustancia blanca en el SNC.	Discreta
Localización de las lesiones en RMN	Resonancia magnética nuclear	Presencia/ausencia de lesiones en: supratentorial, infratentorial, cordón medular, periventricular, subcortical, tronco cerebral,	Nominal
Alteraciones del cuerpo caloso	Resonancia magnética nuclear	Según la presencia o no de atrofia o como cambio de intensidad de señal y lugar donde se observa: total, esplenio o normal.	Nominal
Presencia de bandas oligoclonales (BO) en líquido cefalorraquídeo (LCR)	Análisis de LCR	Presencia o ausencia de bandas oligoclonales en LCR	Nominal
Concentraciones de inmunoglobulina G en LCR	Análisis de LCR	Presencia o ausencia Concentraciones de inmunoglobulina G en LCR	Nominal

Brotos	Evaluación neurológica	Según número de episodios de exacerbación de la enfermedad, dado por la aparición de un nuevo síntoma, o empeoramiento de un déficit previo, atribuibles a la EM, que persiste durante más de 24 horas, que no puede explicarse por la coexistencia de un proceso intercurrente y que se precede de un período de estabilidad clínica de al menos 30 días.	Discreta
Tasa anualizada de brotes	Evaluación neurológica	Se calcula como el número total de brotes dividido por el número total de tiempo por paciente en riesgo de brote.	Continua
Lesiones que realzan Gadolinio (Gd)	Resonancia magnética nuclear	Presencia de actividad inflamatoria reciente en forma de lesiones que se realzan tras la administración de gadolinio en secuencias potencias en T1.	Discreta
Nuevas lesiones en T2	Resonancia magnética nuclear	El número de nuevas lesiones en secuencias potencias en T2.	Discreta
Lesiones activas en RMN	Resonancia magnética nuclear	Número de lesiones en T1 que se realzan tras la administración de gadolinio o nuevas lesiones identificadas en secuencias potenciadas en T2.	Discreta
<u>Rio Score</u>	<u>Rio Score</u>	Sistema que puntúa a los pacientes de 0 a 3, basado en la presencia de brotes, el incremento de al menos 1 punto en la EDSS o la presencia de lesiones activas en la RMN durante el primer año de tratamiento con INF $\beta$ -1a	Discreta

**Anexo 23.** Operacionalización de la medición de las variables para las actividades de la vida diaria, neuropsicológicas, emocionales y de CVRS.

**Tabla 3.** Operacionalización de la medición de las variables para las actividades de la vida diaria, neuropsicológicas, neuropsiquiátricas y de CVRS.

Variable	Instrumento de medida	Forma de registro	Tipo
Actividades de la vida diaria	Índice de Barthel (IB)	Puntuaciones entre 0-100	Discreta
Velocidad de procesamiento de la información-atención	<u>Symbol Digit Modalities Test</u> (SDMT)	Número de aciertos-errores	Discreta
Velocidad de procesamiento de la información y memoria de trabajo	Prueba de Adición Auditiva Consecutiva (PASAT-3)	Número de aciertos-errores	Discreta
	Prueba de Adición Auditiva Consecutiva (PASAT-2)		
Fluencia verbal (fonética y semántica)	Test de Fluidez Verbal Fonética y Semántica.	Número de aciertos-errores	Discreta
Control Inhibitorio	Test de <u>Stroop</u>	Número de aciertos-errores	Discreta
Fatiga	Escala de Impacto Diario de la Fatiga (MFIS).	Puntuaciones entre 0-84	Discreta
Depresión	Inventario de Depresión de Beck (BDI).	Puntuaciones entre 0-63	Discreta
Ansiedad	Inventario de Ansiedad de Beck (BAI)	Puntuaciones entre 0-63	Discreta
CVRS	Cuestionario de Calidad de Vida para la EM ( <u>Multiple Sclerosis Quality of Life-54, MSQoL-54</u> )	Puntuaciones entre 0-100	Discreta

**Anexo 24.** Criterios de selección de los especialistas.

**Tabla 4.** Criterios de selección de los especialistas.

	<b>Criterios</b>
<b>1</b>	Especialista de primer o segundo grado en la especialidad( Neurología, Imagenología, Psicología, Neurofisiología, y Medicina Física y Rehabilitación)
<b>2</b>	Categoría Científica de Doctor en Ciencias o Máster en Ciencias.
<b>3</b>	Categoría de Profesor Auxiliar o Titular
<b>4</b>	Categoría de Investigador Auxiliar o Titular
<b>5</b>	Más de 10 de experiencia en las ciencias de la salud

**Anexo 25.** Descripción gráfica del diseño de la subetapa 2 de la etapa 3

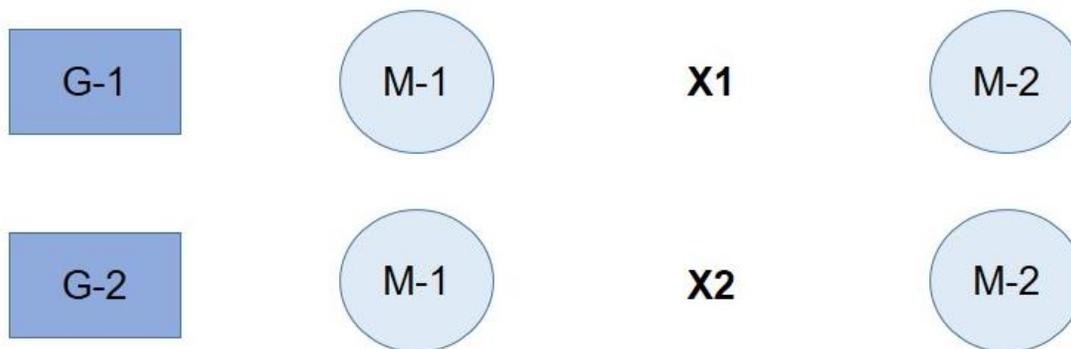
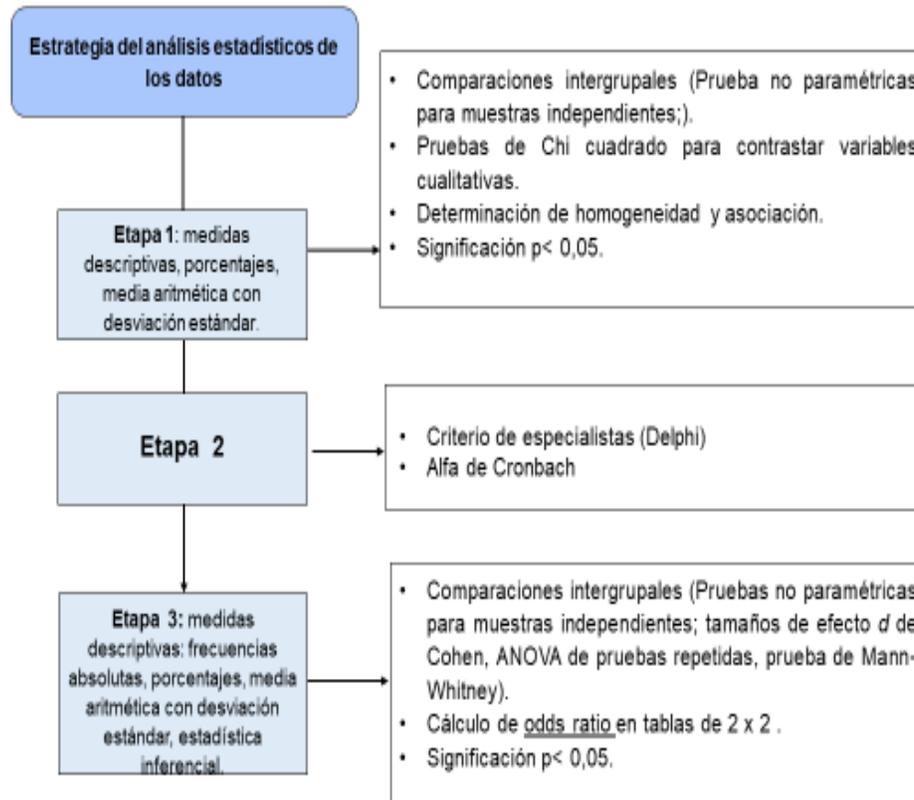


Fig. 3. Descripción gráfica del diseño de la subetapa 2 de la etapa 3.

Leyenda. G-1 (grupo de estudio); G-2 (grupo de control); M-1 (medición de variables en línea base); X1 (intervención multimodal); X2 (intervención físico-convencional); M-2 (medición post-intervención)

## Anexo 26. Descripción gráfica de la estrategia de análisis estadístico de los datos



**Fig. 4.** Descripción gráfica de la estrategia de análisis estadístico de los datos.

**Anexo 27.** Caracterización sociodemográfica y clínica de los pacientes con EMRR que conforman el grupo de estudio y grupo de control.

Tabla 5. Caracterización sociodemográfica y clínica de los pacientes con EMRR que conforman el grupo de estudio y grupo de control.

Característica		Total	Grupo de Estudio	Grupo de Control	Prueba de significación
		(n=78)	(n=39)	(n=39)	
Edad	Media ± DE	35 ± 8,54	34,54 ± 9,22	35,46 ± 7,9	Z <sub>KS</sub> =0,453; p=0,986
Género (%)	Masculino	21(26,9)	10(25,6)	11(28,2)	$\chi^2 = 0,065$ ; p=0,79
	Femenino	57(93,1)	29(74,4)	28(71,8)	
Origen étnico (%)	Caucásico	66(84,6)	33(84,6)	33(84,6)	
	No-caucásico	12(15,4)	6(15,4)	6(15,4)	
Edad de debut (%)	(Media ± DE)	39,71 ± 9,86	37,95 ± 10,86	41,46 ± 8,53	$\chi^2 = 4,407$ ; p = 0,414
	≤ 27 años	18(23,1)	11(28,2)	7(17,9)	
	28-33 años	14(17,9)	6(15,4)	8(20,5)	
	34-37 años	15(19,2)	6(15,4)	9(23,1)	
	38-42 años	20(25,6)	10(25,6)	10(25,6)	
	≥ 43	11(14,1)	6(15,4)	5(12,8)	
Años de Evolución	Media ± DE	9,77 ± 5,36	8,05 ± 3,60	11,49 ± 6,26	Z=-1,887; p=0,023
	Mínimo-Máximo	4-25	4-17	5-25	
	Mediana	7	6	10	
Nivel de discapacidad (EDSS)	Mínimo-Máximo	0,5-4,5	0,5-4,5	0,5-3,5	Z <sub>KS</sub> =0,906; p =0,385
	Mediana	1	1	1	

Fuente: Formulario de recolección de datos

Leyenda: EDSS: Expanded Disability Status Scale, ZKS: Prueba de Kolmogorov-Smirnov,  $\chi^2$  : Pruebas Chi cuadrado, Z: Prueba de la mediana.

**Anexo 28.** Caracterización de las manifestaciones clínicas iniciales de los pacientes con EMRR que conforman el grupo de estudio y grupo de control.

Tabla 6. Caracterización de las manifestaciones clínicas iniciales de los pacientes con EMRR que conforman el grupo de estudio y grupo de control.

Manifestaciones clínicas iniciales		Total	Grupo de Estudio	Grupo de Control	Prueba de significación
		(N=78)	(n=39)	(n=39)	
Mielitis frec. (%)	Sí	16(20,5)	12(30,8)	4(10,3)	$\chi^2 = 0,503$ . $p=0,025$
	No	62(79,5)	27(69,2)	35(89,7)	
Tallo cerebral frec. (%)	Sí	8(10,3)	3(7,7)	5(12,8)	$\chi^2 = 0,557$ . $p=0,45$
	No	70(89,7)	36(92,3)	34(87,2)	
Neuritis óptica frec. (%)	Sí	25(32,1)	19(48,7)	6(15,4)	$\chi^2 = 9,94$ . $p=0,002$
	No	53(67,9)	20(51,3)	33(84,6)	
Sensitivo frec. (%)	Sí	31(39,7)	20(51,3)	11(28,2)	$\chi^2 = 4,33$ . $p=0,037$
	No	47(60,3)	19(48,7)	28(71,8)	
Motor frec. (%)	Sí	42(53,8)	15(38,5)	27(69,2)	$\chi^2 = 7,42$ . $p=0,006$
	No	36(46,2)	24(61,5)	12(30,8)	
Oculomotor frec. (%)	Sí	13(16,7)	10(25,6)	3(7,7)	$\chi^2 = 4,52$ . $p=0,033$
	No	65(83,3)	29(74,4)	36(92,3)	
S. Cerebeloso frec. (%)	Sí	22(28,2)	11(28,2)	11(28,2)	-
	No	56(71,8)	28(71,8)	28(71,8)	
T. Esfinterianos frec. (%)	Sí	5(6,4)	4(10,3)	1(2,6)	$\chi^2 = 1,92$ . $p=0,165$
	No	73(93,6)	35(89,7)	38(97,4)	
Alt. Neuropsiquiátricas frec. (%)	Sí	12(15,4)	6(15,4)	6(15,4)	-
	No	66(84,6)	33(84,6)	33(84,6)	

Fuente: Formulario de recolección de datos.

Leyenda: S. Cerebeloso: síndrome cerebeloso, T. Esfinterianos: trastornos esfinterianos, Alt. Neuropsiquiátricas: alteraciones neuropsiquiátricas, frec: frecuencia.

**Anexo 29.** Caracterización de neuroimagen e inmunológica del LCR de los pacientes con EMRR que conforman el grupo de estudio y grupo de control.

Tabla 7. Caracterización imagenológica e inmunológica del LCR de los pacientes con EMRR que conforman el grupo de estudio y grupo de control.

Característica		Total	Grupo de Estudio	Grupo de Control	Prueba de significación
		(N=78)	(n=39)	(n=39)	
No lesiones en RMN.	Mediana	12	11	12	z=-1,071; p=0,284
	Mín-Máx	8-16	8-16	10-15	
Localización supratentorial frec.(%)	Sí	78(100)	39(100)	39(100)	-
	No				
Infratentorial frec.(%)	Sí	46(59)	18(46,2)	28(71,8)	$\chi^2=5,29$ , p=0,021
	No	32(41)	21(53,8)	11(28,2)	
Cordón Medular frec.(%)	Sí	20(25,6)	10(25,6)	10(25,6)	-
	No	58(74,4)	29(74,4)	29(74,4)	
Periventricular frec.(%)	Sí	73(93,6)	37(94,9)	36(92,3)	$\chi^2=0,21$ , p=0,64
	No	5(6,4)	2(5,1)	3(7,7)	
Subcortical frec.(%)	Sí	60(76,9)	33(84,6)	27(69,2)	$\chi^2=2,60$ , p=0,107
	No	18(23,1)	6(15,4)	12(30,8)	
Tronco Cerebral frec.(%)	Sí	20(25,6)	11(28,2)	9(23,1)	$\chi^2=0,269$ , p=0,604
	No	58(74,4)	28(71,8)	30(76,9)	
Alt. Cuerpo Calloso frec.(%)	Total	4(5,1)	1(2,6)	3(7,7)	$\chi^2=6,17$ , p=0,046
	Esplenio	14(14)	11(28,2)	3(7,7)	
	Normal	60(76,9)	27(69,2)	33(84,6)	
LCR BO frec.(%)	Sí	45(57,7)	26(66,7)	19(48,7)	$\chi^2=2,54$ , p=0,109
	No	33(42,3)	13(33,3)	20(51,3)	
Concentraciones IgG frec.(%)	Sí	65(83,3)	34(87,2)	31(79,5)	$\chi^2=0,831$ , p=0,362
	No	13(16,7)	5(12,8)	8(20,5)	

Fuente: Formulario de recolección de datos

Leyenda: No: número, Alt. Cuerpo Calloso: alteraciones del cuerpo calloso. LCR BO: presencia de bandas oligoclonales en el líquido cefalorraquídeo, Concentraciones IgG: concentraciones de inmunoglobulina G en LCR, frec: frecuencia, Z: Prueba de la mediana.

**Anexo 30.** Estructura metodológica de la intervención.

**Tabla 8.** Estructura metodológica de la intervención.

<b>Subetapa 1.</b> Determinar los marcadores clínicos y de neuroimágenes de respuesta al tratamiento con INF $\beta$ -1a	
Fármaco modificador de la enfermedad	INF $\beta$ -1a: 44 $\mu$ g administrado por vía subcutánea, tres veces por semana durante tres años
Población	Pacientes con diagnóstico de EMRR
Recursos humanos	Neurólogo, Radiólogo con experiencia en neuroimagenología.
<b>Subetapa 2.</b> Determinar la influencia de la intervención multimodal en la función neuropsicológica, emocional y CVRS de los pacientes con EMRR	
No. Sesiones de intervención	6
Horario	Lunes a Viernes 8:00 am a 12:00m y de 2:00 pm a 4:00 pm
Duración de programa	Cuatro semanas, 5 frecuencias semanales cada seis meses durante un año.
Recursos humanos	Neurólogo, Especialista en Rehabilitación y licenciado en Rehabilitación, licenciado en Logopedia, terapeuta ocupacional, trabajador social, licenciado en psicología.
Capacidad del grupo	Hasta 8 pacientes
Población	Pacientes con diagnóstico de EMRR
Condiciones del ambiente	Local con adecuada iluminación, ventilación, privacidad, sala de ingreso y departamento de rehabilitación.
Recursos básicos	Profesional con formación en neurociencias y experiencia en la atención a pacientes con EMRR. Coterapeuta, para viabilizar el proceso terapéutico

**Anexo 31.** Procedimientos de la Intervención Multimodal. Subetapa 1 Determinar los marcadores clínicos y de neuroimagen de la respuesta al tratamiento con INF  $\beta$ -1a.

1. Determinar los marcadores clínicos y de neuroimagen de la respuesta al tratamiento con interferón  $\beta$ -1a. Comprendió la inclusión de pacientes con diagnóstico de esclerosis múltiple remitente-recurrente (McDonald 2010<sup>92</sup>, 2017<sup>113</sup>), iniciar tratamiento con interferón beta 1a como primer fármaco inmunomodulador, completar al menos 12 meses de tratamiento con buena adherencia al mismo y disponer de un seguimiento mínimo de 3 años.

a. Marcadores clínicos

Objetivo: Determinar las variables clínicas: EDSS, Brotes, Edad de inicio de la enfermedad, tiempo de evolución antes del tratamiento, y tasa anulizada de brotes como marcadores de respuesta al tratamiento con interferón  $\beta$ -1a.

Estructura: Los pacientes eran evaluados en el momento del inicio del tratamiento, a los 12 meses, 24 meses y 36 meses. A todos los pacientes se les informaba que debían contactar con los investigadores en caso de presentar nuevos síntomas con el objetivo de evaluar si presentaban un brote.

Línea temporal e instrumentos utilizados para realizar las mediciones de las variables de clínicas.

Línea base (Medición inicial)	Al primer año de tratamiento (12 meses)	Período de seguimiento 2do año (24 meses)	Período de seguimiento 3er año (36 meses)
EDSS inicial <sub>1</sub>	EDSS <sub>2</sub>	EDSS <sub>3</sub>	EDSS <sub>4</sub>
Tasa anualizada de Brotes <sup>1</sup>	Brotes <sub>2</sub>	Brotes <sub>3</sub>	Brotes <sub>4</sub>
Edad de inicio de la enfermedad <sub>1</sub>	NE	NE	NE
tiempo de evolución antes del tratamiento <sub>1</sub>	NE	NE	NE
taza anulizada de brotes <sub>1</sub>	NE	NE	NE

Legenda. EDSS (Expanded Disability Status Scale), NE (no evaluado).

Rol del especialista: Fue realizado por un neurólogo con experiencia en el tratamiento de los pacientes con Esclerosis Múltiple.

a. Marcador de neuroimagen

Objetivo: Determinar las variables de neuroimagen: lesiones que realzan gadolinio, nuevas lesiones en T2, y más de dos lesiones activas como marcadores de respuesta al tratamiento con interferón  $\beta$ -1a.

Estructura: Evaluaciones por resonancia magnética nuclear (RMN): Los estudios por RMN se obtuvieron en un equipo Siemens Magnetom, de 0,3 Tesla y campo abierto, utilizando una técnica estándar, con especial atención al correcto reposicionamiento del paciente para permitir el análisis comparativo.

Los pacientes eran evaluados en el momento del inicio del tratamiento, y a los 12 meses.

Rol del especialista: Fue realizado por un imagenólogo experto en el campo de la esclerosis múltiple. Determinó mediante el estudio comparativo, el número de lesiones nueva potenciadas en T2 y el de lesiones que presentaban realce tras la administración de gadolinio, en los estudios realizados tras los 12 primeros meses de tratamiento con interferón  $\beta$ -1a.

b. Marcador combinado de variables clínicas y de neuroimagen.

Objetivo: Determinar la combinación de variables clínicas y neuroimagen -a través de la escala RS- como marcador de respuesta al tratamiento con interferón  $\beta$ -1a.

Estructura: Para identificar la respuesta al tratamiento se aplicó el RS a los 12 meses de tratamiento. Cada paciente podía ser positivo para brotes, incremento de la EDSS o actividad de la RM. Positivo para brotes significaba que los pacientes tenían al menos un brote durante el primer año de tratamiento, positivo en el incremento de EDSS significaba un incremento de al menos un punto en la EDSS durante el primer año de tratamiento, y positivo para la actividad de la RMN significaba la presencia de más de dos lesiones activas (ya sea lesiones nuevas o lesiones que mostraban captación de

contraste) en la RMN realizada tras un año de terapia. De acuerdo con las diferentes respuestas durante el primer año de tratamiento, los pacientes se clasifican en las diferentes puntuaciones del RS (ver el anexo 12). Globalmente, el paciente con mayor actividad durante el primer año tiene un RS = 2-3.

Rol del especialista: Fue realizado por un neurólogo e imagenólogo con experiencia en el tratamiento de los pacientes con Esclerosis Múltiple.

**Anexo 32.** Intervención Multimodal. Subetapa 2 Determinar la influencia de la intervención multimodal en la función neuropsicológica, emocional y calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes con Esclerosis Múltiple Remitente-Recurrente.

Intervención Multimodal: comprendió la práctica repetitiva de algunas modalidades de neurorrehabilitación integral con el propósito de potenciar funciones cognitivas y de CVRS. Así como proporcionar recursos compensatorios dirigidos a las actividades de la vida cotidiana. El paciente recibe tratamiento institucionalizado en el servicio de rehabilitación durante cuatro semanas cada seis meses en el transcurso de un año.

Objetivo: Determinar la influencia de una intervención multimodal en la función neuropsicológica, emocional y CVRS de los pacientes con EMRR.

Dosificación de las actividades correspondiente a la intervención multimodal. Hospital Provincial Universitario Arnaldo Milián Castro.

Duración total de la Intervención: 4 semanas cada 6 meses durante 1 año.

### **Sesión. 1: Terapia Física.**

Objetivo General: Prevenir el deterioro de las capacidades físicas y mentales de los pacientes con esclerosis múltiple.

Objetivo Específico:

- Mantener o mejorar las capacidades físicas y funcionales del paciente.
- Evitar las complicaciones derivadas de la inactividad que complicarían el estado basal del paciente y algunos de los síntomas presentes
- Mejorar la calidad de vida de los afectados de esclerosis múltiple y de sus familias.

Contenidos:

- Ejercicios aeróbicos
- Ejercicios de equilibrio y coordinación

- Ejercicios de fortalecimiento
- Ejercicios de estiramiento
- Ejercicios de relajación
- Agentes físicos

Técnicas utilizadas:

- Ejercicios sintéticos
- Técnicas de *Biofeedback*
- Técnica de "*Patterning*"
- Ejercicios de *Frenkel*
- Tratamiento Postural
- Movilizaciones Pasivas
- Estímulos dinámicos.
- Bipedestación.
- Crioterapia.
- Electroterapia.
- Estimulación Vibratoria
- Magnetoterapia

Especialista responsable: Especialista en Rehabilitación y Licenciado en Rehabilitación.

Estructura: Se llevó a cabo en 24 sesiones de trabajo, con un tiempo de duración de 2 horas. Durante las cuatro semanas de ingreso hospitalario cada seis meses.

## **Sesión 2: Terapia del lenguaje.**

Objetivo general: Favorecer la máxima capacidad física, psicológica y social en la persona.

Objetivos específicos:

- Examinar los trastornos.
- Intervenir en los trastornos y de forma temprana, en la medida de lo posible, para aumentar la eficacia.
- Proporcionar un Sistema Alternativo o Aumentativo de Comunicación adaptado a las necesidades individuales de la persona afectada si fuera necesario.

Contenidos:

- Mejorar la inteligibilidad del habla.
- Enseñar técnicas de respiración y voz para potenciar dichos aspectos.
- Potenciar la capacidad deglutoria para alimentos sólidos y/o líquidos.
- Aumentar la seguridad durante el acto de deglución.
- Mejorar la escritura con o sin ayuda de productos de apoyo.
- Asesoramiento y adaptación de productos de apoyo referidos a la comunicación y deglución.
- Automatizar el control de las técnicas y estrategias aprendidas en las sesiones de terapia del lenguaje durante la vida diaria.
- Dar consejos y recomendaciones que puedan favorecer la mejora de la deglución, habla, voz, respiración, escritura y comunicación en general.

Técnicas utilizadas:

- Relajación de la musculatura facial y cuello.
- Iniciación a la respiración costo-diafragmática

- Soplo
- Ejercitación de la musculatura facial, bucal y faríngea.

Especialista responsable: Licenciado en Logopedia.

Estructura: Se llevó a cabo en 20 sesiones de trabajo, con un tiempo de duración de 1 hora. Durante las cuatro semanas de ingreso hospitalario cada seis meses.

### **Sesión 3: Terapia Ocupacional**

Objetivo general: Facilitar las oportunidades necesarias para que las personas afectadas de esclerosis múltiple alcancen la participación en todas las actividades incluidas en las áreas de la ocupación: actividades de la vida diaria, actividades instrumentales de la vida diaria, descanso y sueño, educación, trabajo, juego, ocio y participación social.

Objetivos específicos:

- Mantener, promover, o compensar las destrezas motoras, cognitivas y de interacción social que intervienen en el rendimiento sobre el desempeño de estas ocupaciones.
- Promover hábitos y rutinas saludables: asesorar y formar en estrategias de conservación de energía.
- Asesorar y educar en el uso de los productos de apoyo que sean necesarios y eficaces para la mejora de la independencia funcional en el día a día de la persona con EM.

Contenidos: Dentro de los procesos de terapia ocupacional destacan el proceso de evaluación y diagnóstico ocupacional y el proceso de intervención.

Técnicas utilizadas:

- Intervención preparatoria para el desempeño ocupacional
- Uso terapéutico de las ocupaciones y actividades

- Facilitadores del desempeño ocupacional
- Educación y entrenamiento

Especialista responsable: terapeuta ocupacional.

Estructura: Se llevó a cabo en 20 sesiones de trabajo, con un tiempo de duración de 1 hora. Durante las cuatro semanas de ingreso hospitalario cada seis meses.

#### **Sesión 4: Trabajo Social**

Objetivo General: Fomentar el pleno desarrollo en la sociedad de los afectados y las afectadas con esclerosis múltiple, contribuyendo así a la mejora de su calidad de vida.

Objetivo específicos:

- Estudiar las carencias y necesidades sociales en el sistema salud-enfermedad a las personas con esclerosis múltiple.
- Identificar y describir las redes sociofamiliares de las personas de la intervención social, y promover la utilización de los recursos disponibles, a través de acciones de investigación, planificación y programación, promoción, prevención, asesoría social y gestión de recursos sociales y/o sanitarios, orientadas a la recuperación o mantenimiento de la salud y a la participación de individuos, grupos y comunidades, en las instituciones sanitarias
- Orientar, coordinar y promover el movimiento asociativo de personas con esclerosis múltiple y sus familias, con criterios de solidaridad.
- Promoción y desarrollo personal y social de las mujeres con esclerosis múltiple.

Contenidos:

- Intervención individual
- Intervención familiar

Técnicas Utilizadas:

- Estudio de la situación
- Diagnóstico social
- Planificación de la intervención
- Ejecución de lo planificado
- Información, asesoramiento u orientación por tanto la intervención dirigida a la familia la estructuramos en motivo de solicitud y estudio del sistema familiar utilizando para ello normalmente el modelo sistémico y la organización de acuerdos

Especialista: trabajador social.

Estructura: Se llevó a cabo en 20 sesiones de trabajo, con un tiempo de duración de 45 minutos. Durante las cuatro semanas de ingreso hospitalario cada seis meses.

### **Sesión 5: Estimulación cognitiva.**

Objetivo general: Fortalecer a través de estimulación cognitiva la calidad de vida

del paciente con esclerosis múltiple.

Objetivo específico:

- Estimular los principales dominios cognitivos que pueden ser afectados por la enfermedad.
- Aportar estrategias que ayuden a reorganizar la función dañada a partir del uso de las funciones que se encuentran preservadas.
- Generalizar a la vida diaria del paciente lo trabajado durante la intervención.

Contenidos

- Estimulación de la atención, memoria de trabajo y velocidad de procesamiento.
- Memoria
- Fluidez verbal
- Funciones ejecutivas

Técnicas Utilizadas:

- Actividades n-back
- Encuentra los objetos
- Recordar lista de palabras
- Recordar palabras de la misma categoría semántica
- Juego Stop
- Ordenar pasos de una actividad
- Actividad con mapa

Especialista: Licenciado en psicología con experiencia en neuropsicología.

Estructura: Se llevó a cabo en 24 sesiones de trabajo, con un tiempo de duración de 2 horas. Durante las cuatro semanas de ingreso hospitalario cada seis meses.

### **Sesión 6. Psicoterapia de apoyo**

Objetivo general:

Ofrecer apoyo psicológico a la persona y su familia, a facilitar el proceso de adaptación a la enfermedad.

Objetivo específico:

- Brindar información sobre la esclerosis múltiple para el ajuste psicológico y mejorar la percepción de la enfermedad y su afrontamiento.

## Contenidos

- Alteraciones emocionales: depresión y ansiedad

## Técnica

- Intervenciones psicoterapéuticas

Especialista: Licenciado en psicología.

Duración: Se llevó a cabo en 20 sesiones de trabajo, con un tiempo de duración de 45 minutos. Durante las cuatro semanas de ingreso hospitalario cada seis meses.

**Anexo 33.** Análisis de fiabilidad en las respuestas de los especialistas.

**Tabla 9.** Análisis de fiabilidad en las respuestas de los especialistas.

Alfa de Cronbach	Alfa de Cronbach basada en elementos estandarizados	Número de elementos
0,956	0,971	11

**Anexo 34.** Distribución de los indicadores según criterios manifestados en las votaciones de los especialistas sobre la IM. Hospital Universitario Arnaldo Milián Castro. Villa Clara.

**Tabla 10.** Distribución de los indicadores según criterios manifestados en las votaciones de los especialistas sobre la IM. Hospital Universitario Arnaldo Milián Castro. Provincia de Villa Clara.

Indicadores		Puntuaciones
Poco adecuada		3,4894
Adecuada		1,9668
Bastante adecuada		1,0024
Muy adecuada	Indicador 1	-1,3270
	Indicador 3	-2,1962
	Indicador 5	-2,2755
	Indicadores 2 y 6	-2,3855
	Indicadores 4 y 7	-2,7091

**Anexo 34:** Valoración por especialistas de la IM propuesta. Procedimientos realizados para la valoración de los criterios de los especialistas.

Esto es lo que los indicadores ofrecen estadísticamente como valor de concordancia para cada uno

Primer paso del procesamiento del criterio de especialista.

Frecuencia de las votaciones.

	Muy adecuado	Bastante adecuado	Adecuado	Poco adecuado	Inadecuado
IND_1	7	4	0	0	0
IND_2	9	0	2	0	0
IND_3	7	2	2	0	0
IND_4	9	2	0	0	0
IND_5	8	2	1	0	0
IND_6	9	0	2	0	0
IND_7	9	2	0	0	0

Segundo paso del procesamiento del criterio de expertos.

Frecuencias acumuladas de las votaciones.

	FA_1	FA_2	FA_3	FA_4	FA_5
IND_1	7	11	11	11	11
IND_2	9	9	11	11	11
IND_3	7	9	11	11	11
IND_4	9	11	11	11	11
IND_5	8	9	10	11	11
IND_6	9	9	11	11	11
IND_7	9	11	11	11	11

Tercer paso del procesamiento del criterio de expertos.

Frecuencias relativas acumuladas de las votaciones.

	FA_1	FA_2	FA_3	FA_4	FA_5
IND_1	0,70000	0,99976	0,99976	0,99976	0,99976
IND_2	0,90000	0,90000	0,99976	0,99976	0,99976
IND_3	0,70000	0,90000	0,99976	0,99976	0,99976
IND_4	0,90000	0,99500	0,99976	0,99976	0,99976
IND_5	0,80000	0,90000	0,99976	0,99976	0,99976
IND_6	0,90000	0,90000	0,99976	0,99976	0,99976
IND_7	0,90000	0,99500	0,99976	0,99976	0,99976

Tercer paso del procesamiento del criterio de expertos.

Determinación de la inversa de la distribución normal y de los puntos de cortes.

	FA_1	FA_2	FA_3	FA_4	Sumas	Promedios	Escala
IND_1	0,52440051	3,48945861	3,48945861	3,48945861	10,9928	2,7482	-1,32704363
IND_2	1,28155157	1,28155157	3,48945861	3,48945861	9,54208	2,3855	-2,38550509
IND_3	0,52440051	1,28155157	3,48945861	3,48945861	8,7849	2,1962	-2,19621733
IND_4	1,28155157	2,5758293	3,48945861	3,48945861	10,8363	2,7091	-2,70907452
IND_5	0,84162123	1,28155157	3,48945861	3,48945861	9,1021	2,27551	-2,27552251
IND_6	1,28155157	1,28155157	3,48945861	3,48945861	9,5420	2,3855	-2,38550509
IND_7	1,28155157	2,5758293	3,48945861	3,48945861	10,8363	2,7091	-2,70907452
Sumas	7,01662852	13,7673235	24,4262103	45,2101623	69,6364		
Límites	1,0023755	1,9667605	3,48945861	6,45859461	9,9480	1,4211	

NOTA: Cada indicador ocupa una posición a la izquierda de 1,0023755 que es el límite entre Muy adecuado y Bastante adecuado, lo que puede presentarse de modo gráfico ya que el proceder estadístico que mide la concordancia para la evaluación de cada uno de ellos se determina por la posición que ofrece la columna "escala".

**Anexo 36.** Porcentaje del Nivel de Discapacidad (EDSS) y número de brotes.

**Tabla 11.** Porcentaje del Nivel de Discapacidad (EDSS) y número de brotes.

Variables	Grupos	Línea base	12 meses	24 meses	36 meses
		Media ± DE	Media ± DE	Media ± DE	Media ± DE
Nivel de discapacidad EDSS*	Estudio	17,69 ±12,8	19,1±13,8	21,3±16,4	23,7 ± 18,7
	Control	20,5 ± 15.4	22,8 ± 17,7	27,4 ± 18,9	31,5 ± 21,3
Brotes**	Estudio	11,3 ± 5.2	2,6 ± 4,4	3,8 ± 5,9	1,3 ± 3,3
	Control	9,2 ± 4.8	4,1 ± 4,9	5,6 ± 5,0	4,1 ± 5,9

Fuente: Formulario de recolección de datos

Leyenda: Media ± DE: Media aritmética con desviación típica del porcentaje.

F: Prueba F de medidas repetidas.

\* Efecto tiempo: F = 57,59; p < 0,001      Efecto grupo tiempo: F = 5,30; p = 0,018

\*\* Efecto tiempo: F= 47,63; p < 0,001      Efecto grupo tiempo: F = 3,13; p = 0,033

**Anexo 37.** Proporcionalidad de pacientes según lesiones con contraste y lesiones en T2.

**Tabla 12.** Proporcionalidad de pacientes según lesiones con contraste y lesiones en T2.

Variable	Grupos	Línea base	12 meses	Prueba de significación
		Media ± DE	Media ± DE	(muestras relacionadas)
Lesiones que realzan Gd	Estudio	0,56 ± 0,50	0,26 ± 0,44	Z = -3,207;p=0,001
	Control	0,51 ± 0,51	0,38 ± 0,44	Z = -1,89;p =0,059
Nuevas lesiones en T2	Estudio	0,13 ± 0,47	0,16 ± 0,48	Z =-3,74;p < 0,001
	Control	0,15 ± 0,05	0,19 ± 0,033	Z = -3,87;p < 0,001

Fuente: Formulario de recolección de datos

Leyenda: Lesiones contraste: lesiones que realzan gadolinio, Lesiones T2: nuevas lesiones en T2, DE: desviación estándar, Media ± DE: Media aritmética con desviación típica porcentual, Z: Prueba no paramétrica de Wilcoxon.

**Anexo 38.** Evaluación del riesgo de actividad clínica durante el seguimiento en función de la evaluación durante el primer año de tratamiento para ambos grupos.

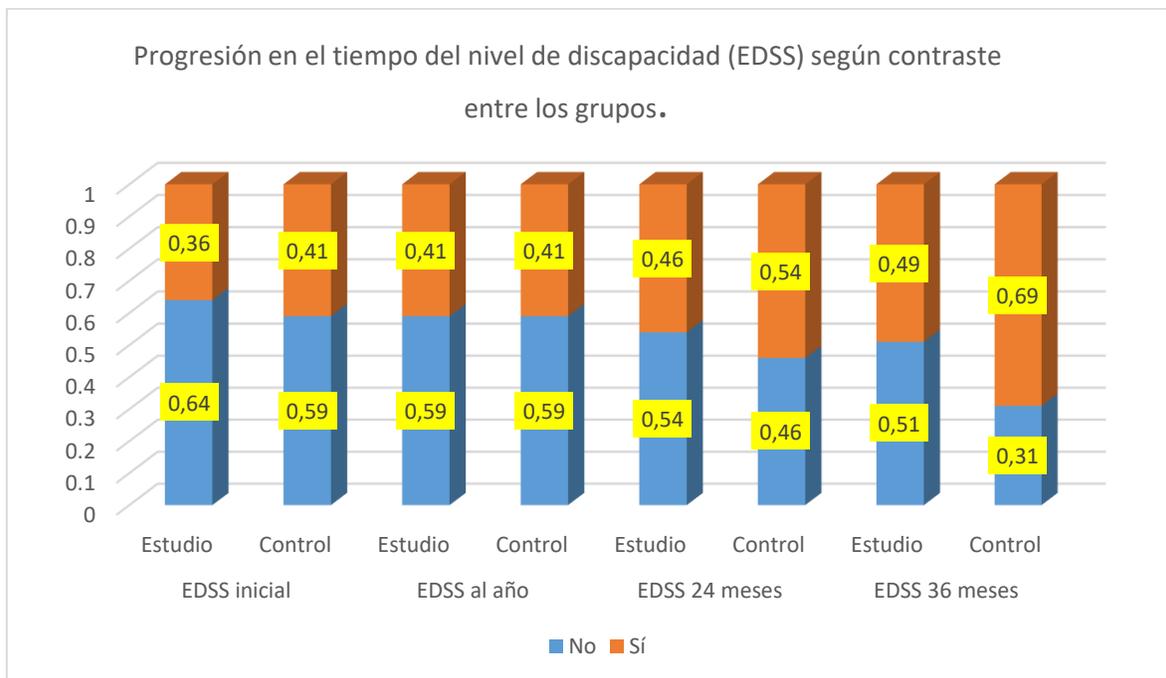
**Tabla 13.** Evaluación del riesgo de actividad clínica durante el seguimiento en función de la evaluación durante el primer año de tratamiento para ambos grupos.

Variables contrastadas entre los grupos Estudio y Control		Progresión del nivel de discapacidad (EDSS) o Brotes [24;36] meses		Progresión del nivel de discapacidad (EDSS) [24;36] meses		Brotes por [24;36] meses	
		OR[IC,95]	Sig. bilat	OR[IC,95]	Sig. bilat	OR[IC,95]	Sig. bilat
Nivel de discapacidad (EDSS) (0/12 meses)		5,95 [2,21;16,04]	0,001	3,02 [,948; 9,63]]	0,055*	5,18 [1,96;13,69]	0,003
Brotes (0/12 meses)		1,44 [0,59;3,55]	0,495*	3,6 [,89; 14,51]]	0,057*	5,18 [1,96;13,69]	0,001
Edad de debut	$20 \leq x < 40$	12,07 [2,1;69,43]	0,002	0,87 [0,127;6,003]	0,64*	7,43 [1,56;35,48]	0,010
	$x \geq 40$	6,42 [1,15;35,89]	0,03	0,87 [0,127; 6,00]	0,64*	7,43 [2,1; 69,43]	0,002
Años de evolución antes de tratamiento > 2 años		8,2 [1,37;49,57]	0,034	0,6 [0,11;3,80]	0,48	3,24 [0,82;12,83]	0,089*
Tasa anualizada de brotes antes tratamiento > -1,0		5,63 [1,59;19,85]	0,006	8,89 [1,01;78,18]	0,030	4,72 [1,36;16,4]	0,012
Lesiones activas (más de dos lesiones activas)		1,34 [0,46; 3,85]	0,78*	1,34 [0,46; 3,85]	0,78*	1,34 [0,46; 3,85]	0,78*
Lesiones que realzan Gd $\geq 1$		33 [2,72;476,2]	0,005	2,67 [0,41; 17,17]	0,406*	3,5 [0,27; 44,9]	0,543*
<u>Rio Score</u> $\geq 2$		1,38 [0,56; 3,43]	0,644	7,75 [2,78; 21,56]	0,001	5,18 [1,96;13,69]	0,001

Fuente: Formulario de recolección de datos

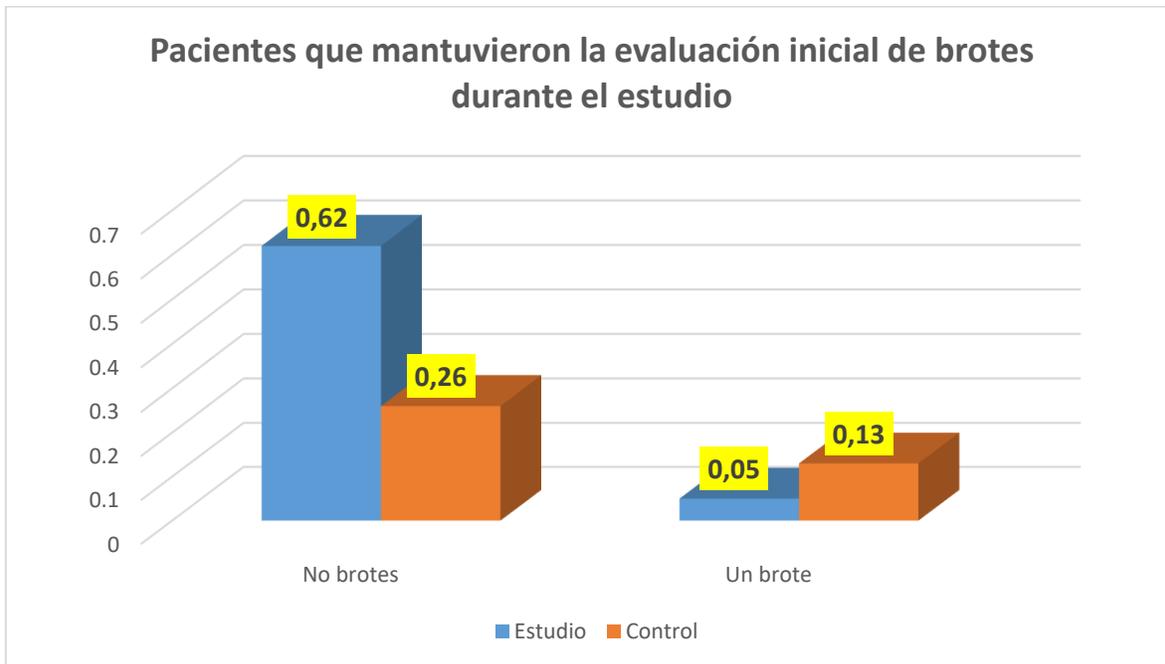
Leyenda: EDSS: Expanded Disability Scale Status. Se muestra los OR con un IC del 95%,  $p < 0,05$ , OR: odds ratio

**Anexo 39.** Progresión en el tiempo del nivel de discapacidad (EDSS) según contraste entre los grupos.



**Gráfico. 1.** Progresión en el tiempo del nivel de discapacidad (EDSS) según contraste entre los grupos

**Anexo 40.** Pacientes que mantuvieron la evaluación inicial de brotes durante el estudio.



**Gráfico. 2.** Pacientes que mantuvieron la evaluación inicial de brotes durante el estudio.

**Anexo 41.** Comparación del nivel de independencia en las actividades de la vida diaria de los pacientes con EMRR que conforman el grupo de estudio y el grupo de control.

**Tabla 14.** Comparación del nivel de independencia en las actividades de la vida diaria de los pacientes con EMRR que conforman el grupo de estudio y el grupo de control.

Grupos	Estudio	Control
	Media±DE	Media±DE
Inicial	87,17±7,76	84,35±11,31
1 mes posingreso	91,53±3.35	84,61±11,31
6 meses	92,30±7.05	81,92±14,12
12 meses	95,89±5.94	81,28±16,37
Efecto grupos	F(3,22) =42,61, p=0,001; $\eta^2_{\text{parcial}}=0,63$	
Efecto de grupo *tiempo	F(3,22) =44,59, p=0,001; $\eta^2_{\text{parcial}}= 0,64$	

Fuente: Índice de Barthel

Leyenda: Media ± DE: Media aritmética con desviación típica.

**Anexo 42.** Comparación del funcionamiento cognitivo preintervención y postratamiento de los pacientes con EMRR que conforman el grupo de estudio y grupo de control

**Tabla 15.** Comparación del funcionamiento neuropsicológico y la fatiga preintervención y postratamiento de los pacientes con EMRR que conforman el grupo de estudio y grupo de control.

Variables	Antes (Línea base)				Después (Post-intervención)			
	GE	GC	Prueba de Mann Whitney		GE	GC	Prueba de Mann Whitney	
	Rango	Rango	Z	p	Rango	Rango	Z	p
Velocidad de procesamiento de la información-atención (SDMT)	37,81	41,19	-0,678	0,498	55,38	23,62	-6,352	<0,001
Velocidad de procesamiento de la información y memoria de trabajo (PASAT 3 seg.)	32,32	46,68	-2,881	0,004	53,24	25,76	-5,574	<0,001
Velocidad de procesamiento de la información y memoria de trabajo (PASAT 2 seg.)	31,51	47,49	-3,179	0,001	52,82	26,18	-5,417	<0,001
Control Inhibitorio (Stroop)	33,92	45,08	-2,227	0,026	57,08	21,92	-7,022	<0,001
Fluidez fonética	39,63	39,37	-0,051	0,959	57,17	21,83	-7,019	<0,001
Fluidez semántica	34,53	44,47	-2,05	0,04	57,05	21,95	-7,172	<0,001
Fatiga	45,13	33,87	-2,216	0,027	32,5	46,5	-2,751	<0,001

Fuente: test neuropsicológicos y escala de impacto diario de la fatiga.

Leyenda: SDMT: Prueba de Modalidades de Dígitos y Símbolos, PASAT: Prueba de Adición Auditora Consecutiva. Stroop: Test de Stroop, GE: grupo de estudio, GC: grupo de control.

Velocidad de procesamiento de la información-atención: SDMT

Velocidad de procesamiento de la información y memoria de trabajo: PASAT-3 y PASAT-2

Control Inhibitorio: Test de Stroop

**Anexo 43.** Comparación de la CVRS y el funcionamiento emocional preintervención y postratamiento de los pacientes con EMRR que conforman el grupo de estudio y grupo de control.

**Tabla 16.** Comparación de la CVRS y el funcionamiento emocional preintervención y postratamiento de los pacientes con EMRR que conforman el grupo de estudio y grupo de control.

Variables	Antes (Línea base)				Después (Posintervención)			
	GE (n=39)	GC (n=39)	Prueba de Mann Whitney		GE (n=39)	GC (n=39)	Prueba de Mann Whitney	
	Rangos	Rangos	Z	p	Rangos	Rangos	Z	p
Salud física	37,81	41,19	-0,67	0,503	45,22	33,78	-2,267	0,023
Limitaciones físicas	36,71	42,29	-1,104	0,27	44,44	34,56	-1,95	0,051
Dolor	41,71	37,29	-0,876	0,38	48,35	30,65	-3,503	<0,001
Bienestar emocional	42,97	36,03	-1,377	0,17	50,83	28,17	-4,487	<0,001
Energía	36,85	42,15	-1,041	0,30	44,26	34,74	-1,879	0,06
Percepción de salud	36,96	42,04	-0,998	0,32	42,97	36,03	-1,364	0,173
Función social	38,64	40,36	-0,34	0,73	48,05	30,95	-3,369	0,001
Función cognitiva	38,36	40,64	-0,451	0,65	45,59	33,41	-2,401	0,016
Preocupación por la salud	36,81	42,19	-1,064	0,29	46,09	32,91	-2,61	0,009
Función sexual	40,33	38,67	-0,33	0,74	44,88	34,12	-2,123	0,034
Comprar. salud	39,91	39,09	-0,162	0,87	45,82	33,18	-2,484	0,013
Satisfacción sexual	35,69	43,31	-1,505	0,132	44,68	34,32	-2,045	0,041
Calidad de vida	40,06	38,94	-0,225	0,82	49,97	29,03	-4,129	<0,001
Salud física global	33,73	45,27	-2,281	0,02	42,64	36,36	-1,242	0,214
Salud mental global	34,38	44,62	-2,017	0,04	47,54	31,46	-3,168	0,002
Ansiedad (BAI)	45,83	33,17	-2,512	0,012	22,65	56,35	-6,64	<0,001
Depresión (BDI)	48,71	30,29	-3,672	<0,001	24,79	54,21	-5,8	<0,001

Fuente: Cuestionario de calidad de vida, Inventario de Depresión de Beck e Inventario de Ansiedad de Beck.

Leyenda: BAI: Inventario de Ansiedad de Beck, BDI: Inventario de Depresión de Beck, GE: grupo de estudio, GC: grupo de control.