

Factores relacionados con la calidad de vida en pacientes con esclerosis múltiple

Autor: Francisco Javier Ruiz Sánchez

Tesis doctoral UDC / 2023

Directores: Prof. Dr. Daniel López López

Prof. Dr. Ana María Jiménez Cebrián

Programa de doctorado en Salud y Motricidad Humana RD 99/2011



UNIVERSIDADE DA CORUÑA



UNIVERSIDAD DE MÁLAGA



UNIVERSIDADE DA CORUÑA

Dna. Ana María Jiménez Cebrián, Profesora Contratada Doutora, pertencente ao Departamento de Enfermaría e Podoloxía da Universidad de Malagaç, con docencia na Facultad de Ciencias de la Salud e **D. Daniel López López**, Profesor Titular de Universidad, pertencente ao Departamento de Ciencias da Saúde da Universidade da Coruña, con docencia na Facultade de Enfermaría e Podoloxía.

Fan Constar que o presente proxecto de doutoramento por **compendio de artigos publicados**, titulado “Factores relacionados con la Calidad de Vida en pacientes con Esclerosis Múltiple”, que presenta o alumno Francisco Javier Ruiz Sánchez para optar ao título de Doutor/a con **Mención Internacional**, foi elaborada baixo a nosa dirección no programa de doutoramento Saúde e Motricidade Humana e reúne os requisitos de idioniedade e calidade científica necesarios para obter un informe FAVORABLE.

E para que así conste aos efectos da súa presentación, asinamos a presente certificación.

Os Directores da tese de doutoramento

Profa. Dra. Ana María Jiménez Cebrián

Prof. Dr. Daniel López López

La tesis que se va a presentar a continuación está basada en un compendio de artículos de investigación, cumpliendo así, los requisitos que se indican en el artículo 41 del Reglamento de Estudios de Doctorado de la Universidad da Coruña.

Así pues, siguiendo las indicaciones generales del artículo anteriormente mencionado esta tesis consta de una introducción que centra la justificación y coherencia temática del tema a tratar, una metodología en relación con los objetivos generales y específicos, una discusión general que une los diferentes estudios tratados, una conclusión final y la bibliografía común de toda la investigación.

Los artículos fueron publicados en revistas indexadas en la base de datos de reconocido prestigio internacional: Journal Citations Reports (JCR) en la edición ciencia. Las referencias de estos estudios son las siguientes:

Estudio I: Ruiz-Sánchez FJ, Martins M do R, Soares S, Romero-Morales C, López-López D, Gómez-Salgado J, et al. Kinesiophobia Levels in Patients with Multiple Sclerosis: A Case-Control Investigation. *Biology (Basel)*. 2022 sep 29;11(10):1428. <https://doi.org/10.3390/biology11101428>

[Q1; JCR ranking 2021: Biology 21/94; Factor de Impacto 5.168]

Estudio II: Ruiz-Sánchez FJ, do Rosário Martins M, Soares S, Romero-Morales C, López-López D, Gómez-Salgado J, et al. Impact of Multiple Sclerosis and Its Association with Depression: An Analytical Case-Control Investigation. *Healthcare*. 2022 nov 4;10(11):2218. <https://doi.org/10.3390/healthcare10112218>

[Q2; JCR ranking 2021: Health Care Sciences & Services 54/159; Factor de Impacto 3.160]

Estudio III: Ruiz-Sánchez FJ, do Rosário Martins M, Losa-Iglesias ME, López-López D, Becerro-de-Bengoa-Vallejo R, Gómez-Salgado J, et al. Impact of Multiple Sclerosis on Foot Health and Quality of Life: a prospective case-control investigation. *Int J Public Health*. 2023. Aceptado.

[Q1; JCR ranking 2021: International Journal of Public Health 35/182; Factor de Impacto 5.100]

1. AGRADECIMIENTOS

*“Debemos encontrar tiempo para detenernos y agradecer
a las personas que hacen la diferencia en nuestras vidas”*

John F. Kennedy

El comienzo de este trabajo no puede ser otro que dando gracias a todas aquellas personas que han sido referente para mí, tanto profesores como compañeros de profesión. No me puedo sentir más orgulloso de mi profesión. La podología me ha abierto un mundo que era desconocido para mí, me ha hecho desarrollarme como persona, y profesionalmente, con una empatía e ilusión por sanar a cada uno de mis pacientes.

He aprendido que, en la investigación, los avances se consiguen con mucho esfuerzo, pero siempre en grupo y trabajo en equipo. Por ello, en primer lugar, tengo que agradecer a la persona que se fijó en mí y me guió en mis primeros pasos en el campo de la investigación, a la Prof. Dra. Ana María Jiménez Cebrián. Gracias Ana, sin tu ayuda, no estaría escribiendo este texto; me distes sabios consejos para avanzar y me indicaste cual era el camino a seguir, siempre desde lo profesional a lo personal. Más que profesora, más que amiga, te considero familia.

De él aprendí el esfuerzo, el tesón, el que si quiero conseguir mis objetivos tengo que pelear, trabajar y luchar por ellos. A ti Prof. Dr. Daniel López López, gracias por aceptarme y ver en mí ese pequeño investigador sin experiencia y que ahora está presentando su tesis doctoral. Gracias por tanto esfuerzo, por tanta ayuda y horas que has dedicado a que este proyecto sea una realidad.

Quiero agradecer a todos los que han colaborado en mi investigación, tanto en los consejos para el desarrollo de los artículos como en su publicación, al Dr Carlos Romero Morales, Dr Juan Gómez Salgado, Dra Marta Elena Losa Iglesias y Dr Ricardo Becerro de Bengoa Vallejo.

Também gostaria de agradecer à Dra. Maria do Rosário Martins, à Dra. Mara Rocha e à Dra. Salette Soares, por me darem a oportunidade de trabalhar de perto com elas na Escola Superior de Saúde de Viana do Castelo (Portugal).

Por último, me gustaría agradecer a mi familia, pero, sobre todo a mis padres que me dieron todas las oportunidades y el apoyo para estudiar y formarme, todo se los debo. A mis hermanos, a quienes quiero y admiro.

A ti, mi futura esposa, la que has estado incondicionalmente a mi lado en estas últimas y duras etapas de este proyecto tan importante para mí. Gracias por tu apoyo, tus palabras de aliento, tus consejos, tus abrazos. Gracias, Rocío, por creer en mí, no podría haber acabado sin tu ayuda.

2. RESÚMENES

“Una hipótesis puede ser fructífera, no sólo para sus proponentes si no, aún más, para conducir a otros nuevos avances”

William Ian Beardmore Beveridge

2.1. Resumo

Introdución: a esclerose múltiple é unha enfermidade autoinmune crónica que afecta ao sistema nervioso central, de tal xeito que afecta ao individuo en función da zona afectada. O obxectivo é determinar o nivel de medo ao movemento ou kinesiofobia, niveis de depresión e estado de saúde dos pés en pacientes con esclerose múltiple, comparándoos con controis sans.

Métodos: Realizáronse tres estudos observacionais e transversais, onde os casos son persoas que padecen esclerose múltiple e os controis son persoas sas para determinar diferentes factores que poden estar relacionados coa enfermidade en base ao medo ao movemento ou a kinesiofobia co Escala de Tampa para Kinesiophobia de 11 ítems (I), o impacto da depresión medido co Beck Depression Inventory (II) e Foot Health co Foot Health Status Questionnaire (III).

Resultados: as persoas con esclerose múltiple presentaron diferenzas significativas nos tres estudos: maior medo ao movemento e á actividade física (I), maiores niveis de depresión en todos os intervalos de BDI (II) e peor saúde xeral e dos pés, afectando negativamente á actividade física, á vitalidade. e vigor (III).

Conclusións: en pacientes con esclerose múltiple hai un aumento do medo á mobilidade, niveis elevados de depresión e un peor estado de saúde dos pés e calidade de vida.

2.2. Resumen

Introducción: la esclerosis múltiple es una enfermedad crónica autoinmune que afecta al sistema nervioso central, de manera que afecta al individuo dependiendo de la zona afectada. El objetivo es determinar el nivel de miedo al movimiento o kinesiofobia, niveles de depresión y estado de salud del pie en pacientes con esclerosis múltiple comparándolos con los controles sanos.

Métodos: se realizaron tres estudios observacionales y transversales, donde los casos son personas que padecen esclerosis múltiple y los controles son personas sanas para determinar diferentes factores que pueden estar vinculados a la enfermedad atendiendo al miedo al movimiento o kinesiofobia con la Escala Tampa para Kinesiofobia de 11 ítems (I), el impacto de la depresión medido con el Beck Depression Inventory (II) y la Salud del Pie con el Foot Health Status Questionnaire (III).

Resultados: las personas con esclerosis múltiple presentaron diferencias significativas en los tres estudios: mayor miedo al movimiento y a realizar actividad física (I), niveles de depresión superiores en todos los rangos de BDI (II) y peor salud general y en el pie afectando negativamente a la actividad física, la vitalidad y el vigor (III).

Conclusiones: en los pacientes con esclerosis múltiple existe un aumento del miedo a la movilidad, niveles elevados de depresión y un peor estado de salud del pie y de calidad de vida.

2.3. Abstract

Introduction: multiple sclerosis is a chronic autoimmune disease that affects the central nervous system, in such a way that it affects the individual depending on the affected area. The objective is to determine the level of fear of movement or kinesiophobia, levels of depression and state of foot health in patients with multiple sclerosis, comparing them with healthy controls.

Methods: three observational and cross-sectional studies were carried out, where the cases are people suffering from multiple sclerosis and the controls are healthy people to determine different factors that may be linked to the disease based on fear of movement or kinesiophobia with the 11-item Tampa Scale for Kinesiophobia (I), the impact of depression measured with the Beck Depression Inventory (II) and Foot Health with the Foot Health Status Questionnaire (III).

Results: people with multiple sclerosis presented significant differences in the three studies: greater fear of movement and physical activity (I), higher levels of depression in all BDI ranges (II) and worse general and foot health, negatively affecting to physical activity, vitality and vigor (III).

Conclusions: in patients with multiple sclerosis there is an increase in fear of mobility, high levels of depression and a worse state of foot health and quality of life.

3. PRÓLOGO

“Si no conozco una cosa, la investigaré”

Louis Pasteur

La presente tesis doctoral denominada “Factores relacionados con la calidad de vida en pacientes con esclerosis múltiple” muestra los resultados de un proyecto de investigación que estudia la implicación de la esclerosis múltiple en el estado de salud del pie y en diferentes parámetros relacionados con otros síntomas característicos de la enfermedad.

Esta obra está desarrollada en la modalidad de compendio de artículos con tres objetivos que justificarán el comienzo de la tesis. En el primer estudio se valora el nivel de miedo al movimiento en las personas con esclerosis múltiple. En segundo lugar, se habla de la presencia de la depresión en estas personas; y, por último, la afectación de diferentes variables en el estado de salud del pie y estado de salud general en esta enfermedad. Todo ello medido con herramientas de alta fiabilidad y especificidad, además de validadas al castellano.

La tesis consta de una introducción que contendrá el estado actual del tema a tratar y la bibliografía más relevante. Seguidamente, se expone el objetivo general y los objetivos específicos que queremos alcanzar; el material, método y resultados de cada artículo de investigación junto a sus tablas que facilitarán la comprensión de ellos. A continuación, se realiza la discusión general que aúna los resultados de los tres artículos, relacionándolos entre sí y con otras investigaciones anteriores expuestas por otros investigadores. Por último, se redacta las limitaciones encontradas en el desarrollo de esta tesis doctoral y las acciones a tener en cuenta en futuros estudios; finalizando con las conclusiones comunes que darán respuesta a las preguntas formuladas al inicio de la investigación.

4. ÍNDICE

*“No se puede enseñar nada a un hombre,
sólo se le puede ayudar a descubrirse a sí mismo”*

Galileo Galilei

1. AGRADECIMIENTOS	5
2. RESÚMENES	8
2.1. Resumen	9
2.2. Resumen	10
2.3. Abstract	11
3. PRÓLOGO	12
4. ÍNDICE	14
5. LISTA DE TABLAS	17
6. INTRODUCCIÓN	19
7. JUSTIFICACIÓN	26
8. HIPÓTESIS	30
9. OBJETIVOS	32
9.1. Principales	33
9.2. Secundarios.....	33
10. MATERIAL Y MÉTODOS	34
10.1. Diseño	35
10.2. Consideraciones éticas.....	35
10.3. Tamaño de la muestra.....	36
10.3.1. Estudio I	36
10.3.2. Estudio II	36
10.3.3. Estudio III	37
10.4. Participantes.....	37
10.4.1. Criterios de inclusión.....	38
10.4.2. Criterios de exclusión.....	38

10.5. Procedimiento.....	38
10.5.1. Datos sociodemográficos y descriptivos	38
10.5.2. Instrumentos	39
10.5.2.1. Estudio I	39
10.5.2.2. Estudio II	40
10.5.2.3. Estudio III	40
10.6. Análisis estadístico	42
11. RESULTADOS	43
12. DISCUSIÓN	52
12.1. Hallazgos principales.....	53
13. CONCLUSIONES	62
14. BIBLIOGRAFÍA	64
14. PRODUCCIÓN CIENTÍFICA.....	82
17.1. Asistencia a cursos.....	83
17.2. Comunicaciones en Congresos.....	85
17.3. Estancias Internacionales.....	85
17.4. Publicaciones JCR	86

5. LISTA DE TABLAS

“Quien no sabe lo que busca no entiende lo que encuentra”

Claude Bernard

Lista de tablas

Tabla 1. Datos descriptivos y sociodemográficos de la muestra del Estudio I y II.	45
Tabla 2. Datos descriptivos y sociodemográficos de la muestra del Estudio III.	26
Tabla 3. Comparaciones de puntuaciones y categorías de TSK-11 entre personas con EM y sanos.	48
Tabla 4. Relación de puntuaciones y categorías del BDI entre pacientes con EM y controles sanos.	49
Tabla 5. Niveles de dominios FHSQ entre sujetos con EM y sujetos sanos	50

6. INTRODUCCIÓN

“La idea era hacer investigación, buscar nuevos caminos a conquistar, nuevas montañas que escalar”

Gertrude Belle Elion

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad neurológica, crónica, inflamatoria y progresiva donde los primeros síntomas aparecen entre los 20 y los 40 años (1). Conduce a grandes lesiones focales en la sustancia blanca del cerebro y la médula espinal (2). Esta patología se caracteriza por la diseminación de lesiones espacio-temporales, con frecuentes exacerbaciones y remisiones (3).

La EM se ha clasificado en cuatro fenotipos clínicos distintos: recurrente-remitente (EMRR), secundaria progresiva (EMSP), primaria progresiva (EMPP) y progresiva recurrente (EMPR) (4). La clasificación de los subtipos de la enfermedad de EM todavía se basa en gran medida en las características clínicas, pero cada subtipo de EM debe incluir modificadores que transmitan información adicional sobre la actividad de la enfermedad (activa frente a no activa) y la progresión de la enfermedad, según la evaluación clínica y las imágenes por resonancia magnética (IRM) (5).

Actualmente, hay ausencia de consenso sobre la etiología de la EM, donde las teorías van desde la pérdida idiopática de la autotolerancia hasta las infecciones virales crónicas; eso sí, generalmente se expone que la EM es una combinación de factores predisponentes genéticos e influencias ambientales (6). Los factores ambientales consecuentes de la EM incluyen la exposición a la luz solar/deficiencia de vitamina D, la dieta, el tabaquismo y algunas infecciones virales (virus de Epstein-Barr) (7).

Hay 2,8 millones de personas viviendo con EM en todo el mundo y no solo afecta a los adultos ya que por lo menos 30.000 personas menores de 18 años viven con EM (8).

En España, la incidencia estimada de EM es de 3'8 por 100.000 y la prevalencia es de 36-55 por 100.000 (9,10). España puede considerarse como un área de riesgo medio, sin embargo, los datos actuales parecen estar mostrando un aumento progresivo de casos donde la incidencia estimada se sitúa entre 8 y 18 casos por 100.000 habitantes/año (11,12).

Las mujeres tienen entre 2 y 3 veces más probabilidades de tener EM, y la mayoría de los pacientes tienen entre 20 y 50 años. El fenotipo más frecuente es la esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR) (13). Hay pruebas sólidas de que los fumadores tienen un mayor riesgo de EM que los no fumadores (14).

La deficiencia de vitamina D está inversamente relacionada con el riesgo de EM y su deficiencia afecta al 20-25 % de la población en Asia, América, Canadá, Europa y Australia (15). Hay un mayor número de personas con EM en el hemisferio norte, esto está relacionado con la intensidad de la luz solar donde existe una menor síntesis de vitamina D y por tanto concentraciones menores que están relacionadas con la incidencia de esta enfermedad (16).

En España, el coste total del tratamiento de una persona con EM es de 15.000€, teniendo en cuenta los precios de 2009, donde la terapia espástica supone el 5% del coste, los cuidados necesarios el 36% y los fármacos modificadores de la enfermedad más de la mitad del coste (17).

El diagnóstico de la EM se basa en los llamados criterios de McDonald que fueron actualizados por última vez en 2017 y combinan pruebas clínicas, de imágenes y de laboratorio.

Para que un sujeto sea diagnosticado de EM debe cumplir estos supuestos, sino es así, el caso clínico no se considerará EM:

- Evidencia de daño en el sistema nervioso central (SNC) que se disemina en el espacio o aparece en múltiples regiones del sistema nervioso.
- Evidencia de daño que se está diseminando en el tiempo, o que ocurre en diferentes puntos en el tiempo.

Las bandas oligoclonales son inmunoglobulinas que se detectan en el líquido cefalorraquídeo (LCR) en personas con EM. La prueba positiva para bandas oligoclonales puede ser suficiente para cumplir con los criterios de diseminación a tiempo, incluso si un paciente solo tiene un daño evidente desde un punto de tiempo (18). La detección de focos inflamatorios en el SNC se realiza a través de tomografía por emisión de positrones (PET) y resonancia nuclear magnética (RNM) y producción intratecal de inmunoglobulinas como la aparición de bandas oligoclonales de IgG en LCR (19).

Como diagnósticos diferenciales hay que tener en cuenta la neuromielitis óptica y la enfermedad desmielinizante asociada a la glucoproteína de oligodendrocitos mayor, aunque hay otras patologías que pueden tener signos o síntomas similares de la EM como la encefalomielopatía aguda diseminada y las neoplasias del SNC (20).

La EM tiene diferentes causas y cursos, pero tiene como definición la limitación de la movilidad y la necesidad de mantener la capacidad funcional del sistema musculoesquelético durante el mayor tiempo posible (21). Las personas con EM experimentan una variedad de deficiencias y síntomas que incluyen marcha y equilibrio anormal, debilidad muscular, espasticidad y fatiga (22).

La disfunción de la marcha es un síntoma casi omnipresente incluso en las primeras etapas de la enfermedad, lo que resulta en una reducción significativa de la independencia funcional y la calidad de vida (CV) en la EM (23). Los problemas de la marcha son comunes en pacientes con EM en los que varios factores, como la ataxia, los músculos hipertónicos y las deformidades del sistema musculoesquelético, afectan el contacto normal del pie plantígrado (24).

La reducción en la velocidad de la marcha se atribuye a deficiencias en los flexores plantares, donde presentaban menor tono muscular en el hallux de los pies, afectando la propulsión hacia adelante y el inicio del balanceo, resultando en un mal despegue de los pies y mayor costo metabólico al caminar (25).

Además de los signos y síntomas psicomotores, la desmielinización de las vainas tiene consecuencias psicológicas y psiquiátricas, presentándose síntomas depresivos en el 50% de las personas con EM (26–28). Las personas con EM pueden presentar otras manifestaciones clínicas como euforia, ansiedad, labilidad emocional y psicosis (3); y estos, junto con la fatiga, la disfunción cognitiva, los trastornos del sueño, neuritis por opioides y parálisis central pueden confundir el complejo cuadro clínico (15,29,30).

Cabe destacar que la espasticidad es uno de los síntomas crónicos más prevalentes en la EM y el que más afecta la CV y la funcionalidad de los pacientes. Los estudios epidemiológicos indicaron que puede afectar hasta al 80% de los pacientes con EM. La espasticidad se presenta como un aumento de la rigidez muscular, a menudo acompañada de espasmos y reflejos alterados (31).

El pie caído, que se presenta con frecuencia en la EM por afectación del nervio peroneo y debilidad de los músculos dorsiflexores, con el consiguiente riesgo de tropiezos y caídas, repercutiendo en la forma de caminar, con alteraciones en los patrones de la marcha, obligándolos a realizar movimientos de compensación como levantar la rodilla y girar las caderas en un movimiento circular para levantar la punta del pie, lo que puede causar lesiones musculares, además de aumentar la fatiga. El deterioro de la capacidad para caminar es una preocupación importante para el 85 % de las personas con EM (32,33).

En el tratamiento de la EM resalta la importancia de evaluar la extensión del componente inflamatorio de la enfermedad (34). Anteriormente, el tratamiento de la EM se basaba en medicamentos empíricos y de bajo peso molecular, como el acetato de glatiramer, la teriflunomida, el dimetilfumarato, el fingolimod o la cladribina; sin embargo, se han introducido medicamentos biológicos como el interferón beta y anticuerpos monoclonales terapéuticos (35) como el Natalizumab, Alemtuzumab, Rituximab y Ocrelizumab (36).

7. JUSTIFICACIÓN

“Me esforzaré aún más para proseguir con esta investigación, una investigación [...] con suficiente empuje para inspirar la agradable esperanza de que se convierta en algo esencialmente beneficioso para la humanidad”

Edward Jenner

En la actualidad debido a la alta prevalencia que va tomando la EM a nivel global, existe un mayor interés por la valoración integral de esta patología. Por ello, es importante que los profesionales de la salud puedan llegar a un correcto diagnóstico clínico de esta patología y entiendan a los pacientes de EM, de una forma global, un todo. Así, con las diferentes herramientas que se ha utilizado en esta tesis se pueda conocer factores que aún no estaban estudiados en este grupo de personas y que pueda ayudar a entender un diagnóstico y aplicar un correcto tratamiento.

En esta investigación, se toma un grupo clínico de estudio que padecen EM y un grupo sin EM para comparar diferentes variables que pueden afectar a las personas que sufren o no la enfermedad.

Es fundamental comprender los factores que influyen en el dolor, siendo clínicamente útil para el desarrollo de intervenciones claras para pacientes con dolor crónico (37) y encontrar su relación con la kinesiofobia. En personas con EM, el miedo al movimiento es un obstáculo para la actividad física continua, así como para el normal desarrollo de sus hábitos diarios. Por ello, es necesario identificar la kinesiofobia en este grupo de pacientes para evitar el sedentarismo y el avance de la enfermedad, mejorando así su atención terapéutica. Tras una búsqueda en la literatura publicada, no existe ningún estudio de este factor psicológico (kinesiofobia) en pacientes con EM.

Además, la detección de la depresión en personas con EM es compleja ya que al tener una etiología multifactorial puede estar relacionado con manifestaciones clínicas diversas. Existe una relación significativa entre el tipo de EM y la depresión, donde los sujetos con EM progresiva recidivante tienen mayor riesgo (100%) de desarrollar depresión (38). Tras revisar la literatura más reciente, no se han descrito los niveles de depresión en sujetos con EM respecto a sujetos sanos para mejorar su rehabilitación, las alteraciones de la marcha y sus hábitos cotidianos en busca de una mejora de su calidad de vida y bienestar.

Así pues, el impacto de la EM en la calidad de vida puede verse afectado por numerosos factores, como el nivel de discapacidad, el tipo de EM, el apoyo social, la educación, la edad o el empleo (39–41). Existen estudios previos que han determinado que las alteraciones oculares, la falta de equilibrio, la espasticidad y las dificultades para la marcha son los factores que más afectan a la CV de estos pacientes (42). Se sabe que la EM es una enfermedad crónica, progresiva e incapacitante que influye en la CV y en la que se ve afectada la salud de los pies (43). Sin embargo, actualmente la CV relacionada con el estado de salud del pie en pacientes con EM no ha sido abordada en estudios científicos, aunque las manifestaciones clínicas y alteraciones en los miembros inferiores y pies son muy frecuentes en esta patología.

En conclusión, la finalidad del estudio es comparar a las personas con EM con las personas sanas para determinar las diferencias entre el miedo al movimiento, la depresión y la salud del pie relacionada con la calidad de vida.

Como resultado de lo mencionado anteriormente, se centró en las siguientes preguntas de investigación: ¿Existen diferencias significativas entre las personas con EM y los controles sanos en cuanto al miedo al movimiento y la actividad física? Al igual que, ¿presentan mayores niveles de depresión las personas con EM que los sujetos sanos? Y, por último, ¿tienen las personas con EM peor estado de salud en sus pies y calidad de vida que los controles sanos?

8. HIPÓTESIS

“El método de investigación científica no es más que la expresión del modo necesario del funcionamiento de la mente humana”

Thomas Henry Huxley

Al encontrarnos ante una tesis por compendio de artículos, este estudio se desarrolla en tres hipótesis, principalmente:

La hipótesis del primer estudio que se presenta, es que hay diferencias significativas en las puntuaciones obtenidas en la Escala Tampa para Kinesiofobia de 11 ítems (TSK-11), siendo así una herramienta fiable para valorar el miedo al movimiento en pacientes con EM.

La hipótesis del segundo estudio es que las personas con EM presentan niveles superiores de depresión medidos por el Inventario de Depresión de Beck (BDI), permitiendo la valoración y estratificación en diferentes niveles.

La última hipótesis formulada en esta investigación es que las personas con EM presentan unas puntuaciones más bajas en la salud del pie y calidad de vida que las personas que no están diagnosticadas de EM, medido con el Cuestionario de Estado de Salud del Pie (FHSQ).

9. OBJETIVOS

*“Si supiese qué es lo que estoy haciendo,
no lo llamaría investigación, ¿verdad?”*

Albert Einstein

9.1. Principales

- Determinar el nivel de miedo al movimiento o kinesiophobia en pacientes con EM comparándolos con los controles sanos (Estudio I).
- Determinar el nivel de depresión en pacientes con EM comparándolo con los controles sanos (Estudio II).
- Determinar el estado de salud del pie relacionado con la calidad de vida en el grupo de pacientes con EM y compararlo con el grupo de sujetos sanos (Estudio III).

9.2. Secundarios

- Evaluar las diferencias de las variables sociodemográficas descriptivas (edad, peso, altura, índice de masa corporal, sexo y años de evolución de la enfermedad) entre los sujetos de ambas muestras de estudio (Estudio I, II y III).
- Analizar la relación entre la EM y la salud del pie en términos de funcionalidad, salud general, dolor y calzado.
- Comparar el estado emocional de los pacientes diagnosticados de EM y el grupo control.
- Evaluar el temor a los hábitos diarios, actividad física y movilidad en pacientes con EM y sanos.
- Determinar en las personas con EM y sujetos sanos:
 - Las puntuaciones del TSK-11.
 - Los valores de BDI.
 - Las puntuaciones del FHSQ.

10. MATERIAL Y MÉTODOS

*“Es de importancia para quien desee alcanzar una certeza en su
investigación el saber dudar a tiempo”*

Aristóteles

10.1. Diseño

Se realizaron tres estudios observacionales, analíticos y multicéntricos de casos y controles en el que se reclutaron sujetos de diferentes asociaciones de EM y clínica podológica privada de la provincia de Cádiz, Málaga y Granada, y en el área de neurología del "Hospital de la Serranía de Ronda" desde enero hasta abril de 2022.

En concordancia con este diseño, se aplicaron las directrices recomendadas para los estudios observacionales según los criterios y listas de verificación "STROBE" (Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology) (44,45).

10.2. Consideraciones éticas

Se obtuvo una valoración favorable del Comité de Ética de la Universidad de Málaga (CEUMA) con número de registro 32-2021-H y del Comité de Ética de la Investigación Provincial de Málaga con código 5002V01. Así mismo, los participantes de estos estudios han cumplimentado un consentimiento informado en el que se detalla todo el procedimiento y la protección de sus datos. Este estudio respetó todos los principios éticos para la experimentación e investigación clínica en humanos, tanto de la Declaración de Helsinki (Asociación Médica Mundial) como de otras organizaciones (46,47).

10.3. Tamaño de la muestra

10.3.1. Estudio I

Para el cálculo del tamaño de la muestra se utilizó el programa Epidat 4.2, obteniendo niveles específicos de confianza, potencia y grupos de igual tamaño. Se obtuvo una muestra de 102 participantes (51 por grupo) con un nivel de confianza del 70%, una razón de probabilidad de 2,0, una potencia de 0,80 y una exposición del 66,67% para el grupo de EM y del 50% en el grupo control.

10.3.2. Estudio II

Para el cálculo del tamaño de la muestra se utilizó el software Epidat 4.2 (Servicio de Epidemiología de la Dirección General de Salud Pública de la Consellería de Sanidade (Xunta de Galicia) con el apoyo de la Organización Panamericana de la Salud (OPS-OMS) y la Universidad CES de Colombia), obteniendo así niveles específicos de confianza, poder y grupos de igual tamaño. Se obtuvo una muestra de 102 participantes (51 por grupo) con un nivel de confianza del 70%, una razón de probabilidad de 2,0, una potencia de 0,80 y una exposición del 66,67% para el grupo de EM y del 50% en el grupo control. Finalmente, por razones operativas y de seguridad, en este estudio se utilizaron un total de 58 pacientes (en cada grupo).

10.3.3. Estudio III

Se determinó un cálculo de muestra total como resultado de la diferencia entre dos medias independientes (dos grupos) a través del G*Power 3.1.9.7 para Windows (Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf). Se aplicó una hipótesis unilateral, un tamaño del efecto de 0.5, una probabilidad de error α de 0.05, una potencia (probabilidad de error $1-\beta$) de 0.8 y una relación de asignación para N_2/N_1 de 1. Por lo tanto, se estableció un tamaño de muestra de 102 participantes (51 por grupo). Finalmente, un total de 100 sujetos con 50 en cada grupo participaron en esta investigación.

10.4. Participantes

La población establecida para el Estudio I constó de sujetos con EM ($n = 51$) y sujetos sin EM ($n = 51$); para el Estudio II se tomó un grupo de casos de $n=58$ y grupo control de $n=58$; y en el Estudio III la población tomada fue de un grupo de EM (casos, $n = 50$) y sujetos sin EM, sanos (controles, $n = 50$).

Los pacientes fueron reclutados mediante un método de muestreo por conveniencia. Se incluyeron sujetos con EM tras ser informados por la asociación y su médico especialista en neurología de que se iba a realizar un estudio del miedo al movimiento, depresión y estado de salud de sus pies, decidiendo participar voluntariamente. Los sujetos control serán reclutados entre personas sanas de la misma localidad del caso en un centro ambulatorio.

10.4.1. Criterios de inclusión

Los criterios de inclusión sería tener entre 18-88 años, de ambos sexos, que pudieran deambular y que autorizaran su participación con la firma del consentimiento. Los casos y controles se emparejaron por edad, sexo e IMC.

10.4.2. Criterios de exclusión

Los criterios de exclusión de los sujetos fueron: padecer otra enfermedad neurodegenerativa distinta de la EM, deterioro cognitivo y trastorno mental grave. La población control fue evaluada por profesionales de la salud para que no presentara problemas en los pies y se aplicó la escala ampliada del estado de discapacidad para descartar enfermedades neurodegenerativas.

10.5. Procedimiento

10.5.1. Datos sociodemográficos y descriptivos

En los tres estudios que componen la investigación se determinó datos sociodemográficos y descriptivos cuantitativos: edad (años), peso (kg), altura (m), índice de masa corporal (kg/m^2 , según el índice de Quetelet (48)) y sexo (hombre/mujer). En los estudios I y II también se recogieron los años de evolución de la enfermedad (años).

Así como las características comórbidas: diabetes, hipertensión/hipotensión arterial y cardiopatía isquémica. Además, se registraron cuestiones de salud relacionadas con la enfermedad, como tipo de EM, grado de espasticidad, años de diagnóstico y medicación administrada. También, el investigador realizó un examen físico del pie del participante donde se seleccionaron diferentes patologías, como onicocriptosis, pie caído, pie cavo o plano, dermatomicosis, hiperhidrosis y hallux abductus valgus.

En todos los estudios de esta investigación los cuestionarios y las maniobras exploratorias fueron pasados y realizados por el podólogo investigador principal.

10.5.2. Instrumentos

10.5.2.1. Estudio I

Mediante una escala análoga visual, el paciente indicó de 0 (sin dolor) a 10 (mucho dolor) el nivel de dolor en el pie: antepié, mediopié y retropié; dado que en nuestro estudio se utilizó una escala de 0 a 10 cm, se estableció que el dolor se clasificaría del 1 al 3 como dolor leve, del 4 al 7 como dolor moderado y del 8 al 10 como dolor intenso (49). Finalmente, se pasó la TSK-11, versión en español (50). Es un cuestionario psicométrico de diagnóstico, pronóstico, seguimiento y orientación clínica, utilizado para evaluar el miedo de un paciente a sufrir una nueva lesión por el movimiento (51). Es una escala tipo Likert que va de 1 (totalmente en desacuerdo) a 4 (totalmente de acuerdo) donde los sujetos indican su grado de acuerdo con cada afirmación. Esta versión de 11 ítems proporciona el mejor ajuste que abarca estos dos factores, además de ser una variante en los diagnósticos de dolor. Las puntuaciones del TSK-11 oscilan entre 11 y 44, cuanto mayor sea la puntuación, mayor será el miedo al dolor con el movimiento. Las puntuaciones totales se clasificaron en: 11-17 puntos, sin miedo al movimiento; 18-24 puntos, ligero miedo al movimiento; 25-31 puntos, moderado miedo al movimiento; 32-38 puntos, miedo severo al movimiento; 39-44, miedo máximo al movimiento (52,53).

Esta escala fue completada por Gomez-Perez et al. (52) en cuanto a validez y confiabilidad, lo que junto con una consistencia interna de 0'78 con Cronbach y un test-retest con un ICC de 0'82 hacen que esta escala tenga propiedades psicométricas adecuadas.

10.5.2.2. Estudio II

Los participantes cumplieron la versión en español del cuestionario del Inventario de Depresión de Beck (BDI) (54–56). Este cuestionario fue validado y traducido al español y es uno de los instrumentos utilizados para establecer los niveles de depresión (57,58). Esta versión del instrumento consta de un total de 21 ítems con cuatro alternativas cada uno, los cuales se clasifican de 0 a 3 puntos, dando un total posible de 63 puntos. Los resultados obtenidos se miden en cuatro rangos: la primera categoría va de 0 a 13 puntos (sin signos de depresión), la segunda de 14 a 19 puntos (depresión leve), la tercera de 20 a 28 puntos (depresión moderada) y el cuarto de 29 a 63 puntos (depresión severa). Este instrumento es uno de los más rápidos y eficientes para una correcta evaluación de los signos de depresión con un coeficiente alfa de Cronbach de 0,889 (59).

10.5.2.3. Estudio III

La discapacidad para la marcha y el correcto equilibrio se evaluaron mediante la escala de Berg. Es una prueba clínica de equilibrio estático y dinámico que consta de 14 tareas sencillas relacionadas con el equilibrio, que se puntúan de 0 a 4. Las puntuaciones nos pueden informar sobre su capacidad motora y funcional: inicial de pie (33-39), inicio de marcha (40-44), marcha con/sin ayudas técnicas (45-49), marcha independiente (50-54) y marcha funcional (55-56) (60). Posteriormente, los sujetos completaron la versión en español

del FHSQ, que es un instrumento de medición de la calidad de vida relacionado con la salud específico del pie diseñado y validado en Australia por el Dr. Bennett et al. (61). La peor salud de los pies se representa con 0 y la mejor salud posible de los pies con 100 (61–63). La CV relacionada con la salud general y específica del pie se evaluó mediante dicho cuestionario (versión 1.03), que consta de tres secciones principales (Tabla 6) y 19 preguntas con varios dominios: dolor en el pie, función del pie, calzado y salud general (64). Este cuestionario ha demostrado un alto grado de validez de contenido, de criterio y de constructo (α de Cronbach = 0,89-0,95) y una alta fiabilidad de repetición de la prueba (coeficiente de correlación intraclase = 0,74 - 0,92) (65), y se ha demostrado que ser la herramienta más adecuada para medir la calidad de vida relacionada con la salud en el dolor crónico del talón (66). El cuestionario no proporciona una puntuación global, sino que genera un índice para cada dominio. Para obtener estos índices, las respuestas son analizadas por un programa informático (The FHSQ, Versión 1.03) que, tras procesar los datos, otorga una puntuación que va de 0 a 100. Además, el software también proporciona imágenes gráficas de los resultados (64).

10.6. Análisis estadístico

Para los procedimientos estadísticos de los tres estudios se utilizó el software SPSS 25.0v (IBM Corp., Armonk, NY, EE. UU.) reportando un error alfa de 0.05 para un intervalo de confianza (IC) del 95 %.

Para datos categóricos, se aplicaron frecuencia y porcentaje para diferenciar estos valores. Para las variables ordinales se presentaron como media, se aplicaron rangos de mínimo a máximo y desviación estándar para el análisis descriptivo de los datos; en el Estudio III los datos demográficos (edad, altura, peso e IMC) y las variables independientes se reportaron como mediana y rango intercuartílico junto con el rango de mínimo y máximo.

La normalidad para muestras de más de treinta sujetos se evaluó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov en todas las variables, considerándose para $p < 0.05$ que los datos no siguen una distribución normal.

En los contrastes de pruebas paramétricas que presentaron normalidad se utilizó la prueba de la t de Student para saber si había diferencia significativa entre grupos. Las medidas que no presentaron una distribución normal se estudiaron con la prueba de U Mann Whitney.

La distribución por género en ambos grupos se contrastó mediante la prueba de Chi-cuadrado.

En el Estudio III, además, se utilizó el FHSQ v1.03 para obtener puntuaciones de calidad de vida relacionados con el estado de salud del pie, donde la significación estadística se estableció en un IC del 95%.

11. RESULTADOS

“En algún lugar, algo increíble está esperando ser conocido”

Carl Sagan

Todos los datos mostraron una distribución normal ($p > 0.05$) entre grupos para datos descriptivos. En general, los participantes de los tres estudios reportaron las mismas características que su emparejado (EM vs Sano) con un $p > 0.05$; esto quiere decir que no hay diferencias estadísticas entre los sujetos con EM y sanos, por lo que están correctamente asociado el control con el caso (misma edad, IMC y sexo). Con base en la escala de Berg para la evaluación de la discapacidad durante la marcha, se observó que el 100% ($n=50$) de los participantes no presentaba alteraciones en la marcha y se encontraban dentro del grupo de marcha funcional.

Se puede observar que los años de evolución de la EM eran elevados según la media de los dos primeros estudios ($12,55 \pm 8,53$). En la tercera investigación los años diagnosticados se tomaron tal como aparecían en su historia clínica de salud o ficha técnica de la asociación de EM, con una evolución de la enfermedad de 10 ± 12 (1-33) años. Estos datos se muestran en Tabla 1 y 2.

Tabla 1. Datos descriptivos y sociodemográficos de la muestra del Estudio I y II.

	Muestra	EM	Sanos		
	n= 116	n=58	n= 58	P valor	
	Media±DE	Media±DE	Media±DE		
Edad (Años)	47.38 ± 10.62 (24–66)	47.38 ± 10.68 (24–66)	47.38 ± 10.65 (24–66)	1.000†	
Peso (Kg)	71.36 ± 12.75 (46–105)	70.19 ± 13.31 (46–105)	72.53 ± 12.16 (47–100)	0.324†	
Altura (cm)	167.68 ± 8.43 (150–188)	167.24 ± 8.49 (150–183)	168.12 ± 8.43 (154–188)	0.577†	
IMC (Kg/m ²)	25.32 ± 4.14 (18.0–37.5)	24.98 ± 3.94 (18.0–37.5)	25.65 ± 4.34 (18.4–37.2)	0.391†	
Años con EM (years)	N/A	12.55 ± 8.53 (1–33)	N/A	N/A	
Sexo	Hombre	34 (29.3 %)	17 (29.3 %)	17 (29.3 %)	1.000 ‡
(%)	Mujer	82 (70.7 %)	41 (70.7 %)	41 (70.7 %)	

Abreviaturas: IMC: índice de masa corporal; N/A, no aplicable; † Se aplicó la prueba t de Student para muestras independientes. ‡ Se utilizó la prueba de Chi-cuadrado. En todos los análisis, p <0,05 (con un intervalo de confianza del 95 %) se consideró estadísticamente significativo.

Tabla 2. Datos descriptivos y sociodemográficos de la muestra del Estudio III.

	Muestra (N= 100)		EM (n= 50)		Sanos (n= 50)		P valor*
	Media±DE (95%IC)	Mediana (RI)	Media±DE (95%IC)	Mediana (RI)	Media±DE (95%IC)	Mediana (RI)	
Edad (Años)	48.04±10.48 (24-66)	49.00 (16.00)	48.04±10.49 (24-66)	49.00 (16.00)	48.04±10.45 (24-66)	49.50 (15.00)	0.992*
Peso (Kg)	71.52±12.92 (46-105)	70.50 (18.00)	70.30±13.48 (46-105)	68.50 (19.50)	72.74±12.35 (47-100)	72.50 (15.80)	0.317*
Altura (m)	168±0.09 (1.50-1.88)	1.66 (0.14)	1.67±0.09 (1.50-1.83)	1.68 (0.15)	1.68±0.83 (1.56-1.88)	1.65 (0.12)	0.536†
IMC (Kg/m ²)	25.41±4.23 (18.00-37.50)	24.60 (6.05)	25.09±3.99 (18.00-37.50)	23.85 (6.25)	25.73±4.49 (18.40-37.20)	24.65 (5.88)	0.341†
Sexo (%)	Hombre 30 (30 %)		15 (50 %)		15 (50 %)		1.000‡
	Mujer 70 (70 %)		35 (50%)		35 (50)		

Abreviaturas: IMC: índice de masa corporal. En todos los análisis se consideró estadísticamente significativa una $p < 0,05$ (con un intervalo de confianza del 5%). *Se realizó la prueba t de Student para muestras independientes. † Se utilizó la prueba U Mann Whitney. ‡ Se utilizaron las pruebas de frecuencias (porcentajes) y chi-cuadrado (χ^2).

Otros datos descriptivos de interés son que se puede observar que en los tres estudios hubo una mayor presencia de mujeres (70,7% en Estudio I y II; 70% en Estudio III) con EM. La edad media entre las tres investigaciones fue similar de 47.38 ± 10.62 (Tabla 1) y $48,04 \pm 10,41$ (Tabla 2).

Además, el 93,1% de los participantes con EM son del tipo remitente-recurrente (n=54), el 3,4 % progresiva primaria (n=2) y el 3,4 % progresiva secundaria (n=2). La mayoría de las personas con EM no presentaban dolor en el pie (67,2%), así mismo se identificaron los porcentajes de dolor en las tres regiones del pie, siendo el dolor leve el que más predominó: antepié (62,1%), mediopié (72,4%) y retropié (77,6%).

Actualmente, tras recopilar datos de la investigación, se ha observado que los medicamentos modificadores de la enfermedad más utilizados para la EM fueron: antiinflamatorios (dimetilfumarato (18%)), inmunomoduladores (interferón (26%), teriflunomida (14%), fingolimod (10%), acetato de glatiramer (4%)), inmunosupresor (cladribina (8%)), anticuerpos monoclonales (ocrelizumab (4%), rituximab (2%)) y relajante muscular (tizanidina (2%)).

En la Tabla 3, las personas con EM presentaron puntuaciones más altas en TSK-11 que los sujetos sanos. Cabe señalar que la mayoría de las personas con EM tenían algún grado de kinesiofobia (TSK-11 \geq 18), y el 65,9% tenían puntuaciones de kinesiofobia de moderadas a máximas (TSK-11 \geq 25). En cambio, los sujetos sanos presentaron un porcentaje de kinesiofobia de nulo a leve (82,7%).

Tabla 3. Comparaciones de puntuaciones y categorías de TSK-11 entre personas con EM y sanos.

		Muestra (n = 116)	EM Media ± DE (n = 58)	Sanos Media ± DE (n = 58)	p-valor	
Categoría TSK-11	Miedo al movimiento	No	45 (38.8%)	11 (19%)	34 (58.6%)	<0.001*
		Leve	23 (19.8%)	9 (15%)	14 (24.1%)	
		Moderado	28 (24.1%)	20 (34.5%)	8 (13.8%)	
		Severo	12 (10.3%)	11 (19%)	1 (1.7%)	
		Máximo	8 (6.9%)	7 (12.1%)	1 (1.7%)	
Puntuaciones TSK		N/A	27.72 ± 8.66 (12-44)	17.78 ± 6.58 (11-40)	<0.001 †	

Abreviaturas: IMC: índice de masa corporal; TSK-11, Escala de Tampa Kinesiofobia; N/A, no aplicable. *Se utilizaron frecuencia, porcentaje (%) y prueba de Chi-cuadrado (χ^2). † Se aplicó la prueba t de Student para muestras independientes. En todos los análisis, $p < 0,05$ (con un intervalo de confianza del 95 %) se consideró estadísticamente significativo (negrita).

La Tabla 4 muestra una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$) para las puntuaciones del BDI entre ambos grupos. Las puntuaciones más altas correspondieron a los sujetos con EM (BDI = $9,52 \pm 7,70$ puntos) y las puntuaciones más bajas al grupo control (BDI = $5,03 \pm 5,14$). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.001$) para las categorías de BDI en el grupo de EM en comparación con el grupo control.

Tabla 4. Relación de puntuaciones y categorías del BDI entre pacientes con EM y controles sanos.

	Muestra	Casos	Controles		
	Media ± DE	Media ± DE	Media ± DE	p-valor	
	(n=116)	(n=58)	(n=58)		
Categoría BDI	No	82 (70.7%)	34 (58.6%)	48 (82.8%)	0.022 *
	Leve	18 (15.5%)	11 (19%)	7 (12.1%)	
	Moderado	12 (10.3%)	10 (17.2%)	2 (3.4%)	
	Severo	4 (3.4%)	3 (5.2%)	1 (1.7%)	
Puntuaciones BDI	7.28 ± 6.90 (0-28)	9.52 ± 7.70 (0-28)	5.03 ± 5.14 (0-24)	0.001 †	

BDI, inventario de depresión de Beck. Se utilizaron la frecuencia, el porcentaje (%) y la prueba de Chi-cuadrado (χ^2). Los dominios del BDI se dividieron en: (1) 0 a 9 puntos: sin depresión, (2) 10 a 15 puntos: depresión leve, (3) 16 a 23 puntos: depresión moderada y (4) 24 a 57 puntos: depresión severa. † Se utilizaron las puntuaciones del BDI, la media ± desviación estándar, el rango (mín.-máx.) y la prueba U de Mann-Whitney. En todos los análisis, $p < 0.05$ (con un intervalo de confianza del 95%) se consideró estadísticamente significativo (negrita).

En el estudio del estado de salud del pie y su relación con la CV, los dominios que no presentaron distribución normal fueron pie doloroso, función del pie, calzado, salud general del pie, actividad física y capacidad social ($p < 0.05$); mostrando una distribución normal en salud general y vigor ($p > 0.05$).

En cuanto a la comparación de las puntuaciones obtenidas con el FHSQ, los resultados se muestran en la Tabla 5. Estas puntuaciones fueron superiores en el grupo sin EM, con valores de referencia normalizados en el apartado del cuestionario que valora dolor en el pie, problemas con el calzado y capacidad social.

Tabla 5. Niveles de dominios FHSQ entre sujetos con EM y sujetos sanos

FHSQ	Muestra (N=100)		EM (N=50)		Sanos (N=50)		P valor
	Media±DE (95%IC)	Mediana (RI)	Media±DE (95%IC)	Mediana (RI)	Media±DE (95%IC)	Mediana (RI)	
Dolor del pie	77.58±22.70 (6.25-100.00)	84.37 (24.21)	73.50±26.33 (6.25-100.00)	81.25 (36.72)	81.65±17.70 (29.38-100.00)	85.94 (21.25)	0.291†
Función del pie	82.88±23.07 (12.50-100.00)	93.75 (29.69)	75.13±27.82 (12.50-100.00)	81.25 (43.75)	90.63±13.38 (43.75-100.00)	93.75 (14.06)	0.030†
Calzado	50.67±36.39 (0-100.00)	50.00 (66.67)	44.83±38.17 (0-100.00)	41.67 (77.08)	56.50±33.89 (0-100.00)	58.33 (60.42)	0.119†
Salud general del pie	57.05±26.77 (0-100.00)	60.00 (60.00)	49.75±27.69 (0-100.00)	57.5 (38.13)	64.35±23.92 (12.50-100.00)	60 (26.25)	0.013†
Salud general	66.30±24.48 (0-100.00)	70.00 (40.00)	57.00±25.50 (0-100.00)	60.00 (40.00)	75.60±19.60 (30.00-100.00)	80.00 (30.00)	0.001*
Actividad física	77.17±28.22 (0-100.00)	88.89 (41.67)	68.44±29.75 (0-100.00)	80.55 (50.00)	85.89±23.84 (5.56-100.00)	94.44 (16.67)	0.004†
Capacidad social	84.38±24.25 (0-100.00)	100.00 (25.00)	79.25±29.73 (0-100.00)	100.00 (40.62)	89.50±15.84 (50.00-100.00)	100.00 (25.00)	0.366†
Vigor	54.81±21.61 (0-100.00)	56.25 (31.25)	48.50±24.21 (0-100.00)	50.00 (37.50)	61.13±16.62 (18.75-93.75)	62.50 (25.00)	0.001*

Abreviaturas: FHSQ, Foot Health Status Questionnaire. *, Se emplearon pruebas t de Student independientes. †, Se empleó la prueba de U Mann Whitney. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$ con un intervalo de confianza del 95 %.

En el caso de la función del pie, salud general del pie, actividad física, salud general y vigor existe una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p < 0.05$).

Por lo tanto, los resultados indicaron que las personas con EM tenían una CV más baja relacionada con la salud de los pies (puntuaciones FHSQ más bajas) en comparación con sujetos sanos que tenían puntuaciones FHSQ más altos. No hubo diferencias estadísticamente significativas ($p > 0.05$) para las puntuaciones de los demás dominios del FHSQ (dolor de pies, calzado y capacidad social).

12. DISCUSIÓN

*“Declara el pasado, diagnostica el presente,
pronostica el futuro. Practica estos actos”*

Hipócrates

2.1. Hallazgos principales

El objetivo de esta investigación recae en conocer cada vez más ciertos factores y aspectos relacionados con la EM. Para ello, se comenzó analizando el nivel de kinesiofobia en personas con EM y compararlos con sujetos sanos. La teoría era que los resultados obtenidos del grupo control serían estadísticamente significativos con respecto a los controles sanos, es decir, que las personas con EM tenían más miedo al movimiento que los sujetos sanos.

Se compararon las puntuaciones de kinesiofobia de 58 sujetos con EM y 58 sujetos sanos. Como resultado, se encontró que la mayoría de los pacientes con EM padecían kinesiofobia en cualquiera de los cuatro niveles (leve, moderado, severo y máximo). Las puntuaciones indicaron que el 34% de las personas con EM padecían un nivel bajo de kinesiofobia y el 65,6% presentaban niveles altos de kinesiofobia (puntuaciones TSK-11 \geq 25).

Cabe señalar que este estudio se compara con un grupo sin EM, del cual el 82,7% tenía miedo al movimiento nulo o leve y el 13,8% tenía un nivel moderado de kinesiofobia.

En una búsqueda profunda realizada durante este estudio, se encontró que en pacientes con lupus eritematoso y kinesiofobia (66%) se asocia con depresión y dolor (67). Otros estudios, como el de pacientes con artrosis crónica de rodilla, presentan un alto nivel de kinesiofobia (85%), que debe ser considerado como factor de riesgo de dolor crónico, inactividad física, discapacidad y mala CV (68). En otro grupo de riesgo, como son las personas mayores con enfermedad arterial coronaria, la kinesiofobia es un problema

grave (76%), siendo este un factor de riesgo para la progresión de esta enfermedad. Por el contrario, las personas con educación superior tienen menos miedo al movimiento (69).

De los resultados obtenidos en este estudio podemos indicar que la mayoría de las personas con EM presentan dolor leve para las tres regiones del pie, donde existen diferencias significativas entre dolor y kinesiofobia ($p < 0,05$, se utilizó la prueba de Chi cuadrado).

Actualmente, solo se ha encontrado un estudio previo (70) que demuestra niveles de kinesiofobia en personas con EM, donde los clasifica según la Escala Extendida del Estado de Discapacidad (EDSS) en tres grupos de menor a mayor discapacidad; así, el primer grupo con menor discapacidad es el que tiene menos miedo al movimiento (19% de los casos), y el segundo y tercer grupo con mayor grado de discapacidad presentan mayores porcentajes de kinesiofobia (74% de los casos). Sin embargo, las puntuaciones del estudio se realizaron con la versión de 17 ítems (TSK-17) (71), no siendo comparables con los resultados de este estudio que está potenciado con TSK-11. Además, dicho estudio no hace una comparación en términos de sujetos sanos.

Como valor a puntuar, el nivel de kinesiofobia en la EM influye negativamente en los sujetos que la padecen, y así lo confirma Wasiuk-Zowada et al., que el problema de la kinesiofobia es significativo en los pacientes con EM, provocando un bajo nivel de actividad física. De igual forma, se presenta en pacientes con dolor musculoesquelético crónico, quienes presentan un alto nivel de kinesiofobia, siendo mayor en hombres adultos (47,5%) (72).

Asimismo, incluso aquellos con EDSS relativamente bajo, la EM puede tener un efecto significativo en la marcha y puede presentar un deterioro motor que provoca alteraciones en la marcha, déficits musculares y pérdida del equilibrio, provocando así el riesgo de caídas que conduce a la kinesiofobia (73,74).

La espasticidad es otro factor en el deterioro de la marcha y las caídas, pero los medicamentos como el baclofeno, la tizanidina, las benzodiazepinas (p. ej., diazepam, clonazepam), los cannabinoides y la toxina botulínica pueden ser útiles. Existe una gama de dispositivos disponibles para reducir las patologías musculoesqueléticas, como el pie caído, causado por la debilidad y fatiga del músculo dorsiflexor y la espasticidad del músculo flexor plantar. Estos dispositivos, como el ODFS Pace XL, cuentan con almohadillas de electrodos que estimulan el nervio peroneo común, que es responsable de la dorsiflexión y la eversión del pie (75).

Son necesarios más estudios para averiguar si las alteraciones de la marcha y el equilibrio en sujetos con EM favorecen el miedo al movimiento, así como investigar las diferentes intervenciones que podrían mejorar este miedo.

Finalmente, este estudio es importante porque se enfoca en evaluar y clasificar la kinesiofobia en personas con EM en comparación con un grupo de control de sujetos sanos.

Otro factor de estudio relevante para la EM y que se ha abordado es la depresión, ya mencionada anteriormente como factor influyente en miedo al movimiento y la actividad física. Esta investigación estudió la depresión en 58 pacientes con EM en comparación con 58 sujetos sanos; el primer estudio de casos y controles de este tipo realizado en población española. Los resultados obtenidos mostraron que muchas personas con EM (41,4%) tienen riesgo de sufrir depresión en al menos algún rango del BDI.

Según un estudio reciente, el tratamiento de la depresión en pacientes con EM mejora significativamente la fatiga (76). Por ello, es importante que estos pacientes sean evaluados por un equipo multidisciplinar para mejorar su calidad de vida.

La depresión suele estar relacionada con otros síntomas como el dolor y la fatiga exacerbados por la degeneración psicomotora de estos pacientes (77). La prevalencia de depresión en pacientes con EM es notablemente alta, aunque todavía no se diagnostica adecuadamente, lo que lleva a un deterioro cognitivo que genera riesgo de suicidio (78). En la revisión de Solaro et al. se afirma que, para un correcto manejo de la depresión en sujetos con EM, es necesario comprender el daño en el sistema nervioso central mediante resonancia magnética, así como relacionar la fatiga y el dolor con la depresión (79).

De acuerdo con este estudio, los pacientes con EM (51%) presentan síntomas depresivos clínicamente significativos (80). Así, se comparó el grupo control con el grupo de casos, tomando a todos los pacientes sin considerar la depresión como criterio de inclusión, y al revisar los datos obtenidos, se

encontró que muchas personas con EM (19%) presentan un nivel de depresión leve.

Para el estudio, el rango de depresión se obtuvo con el BDI, adaptado al castellano. Este documento fue validado por otros autores por tener las características óptimas para establecer depresión en sujetos con EM (55), y además, este cuestionario se correlaciona con otro tipo de cuestionarios utilizados para estudiar depresión, fatiga y afecto (Hamilton Rating Scale, Yale Single Questionnaire y PDQ) en pacientes con EM (81–83). Por este motivo, los estudios realizados sobre la depresión en la EM suelen tener resultados diferentes debido al uso de otro tipo de cuestionarios y diferentes tipos de muestras.

Otras investigaciones realizadas sobre depresión en patologías crónicas también recomiendan el BDI como una buena herramienta de autoevaluación para el cribado y evaluación en la práctica clínica de la depresión, su intensidad y su evolución en pacientes con enfermedad renal crónica (84). Dado que la depresión no solo afecta a los pacientes con EM u otras enfermedades crónicas sino también a su entorno familiar, el BDI demostró ser un instrumento válido y fiable para medir la depresión en los cuidadores familiares de niños con enfermedades crónicas (85). Shelby et al., en su estudio sobre la enfermedad de Parkinson, muestran que el BDI en la práctica clínica es adecuado para la evaluación psiquiátrica adicional y para la adopción de diferentes intervenciones terapéuticas (86). Esto concuerda con el estudio de Jiménez-Cebrián et al. donde por primera vez se demostró en una muestra de sujetos con Parkinson en comparación con sujetos sanos, que la depresión representa un riesgo potencial significativo para el aumento de

los síntomas y tiene un impacto negativo en estos pacientes en comparación con sujetos sanos (87). Se puede así, basándonos en estudios previos y en nuestros resultados, considerar que la depresión y las patologías crónicas tienen un efecto no deseado en la CV de las personas con EM, especialmente en aspectos somático-vegetativos como menos horas de sueño, pérdida de energía, mayor cansancio y pérdida de apetito (27,88,89).

Teniendo en cuenta los hallazgos de este estudio y la revisión bibliográfica, es necesario que los pacientes con EM sean conscientes de la importancia de la depresión en su CV, y ofrecerles un equipo multidisciplinar que establezca un buen manejo de esta patología. Además, los biomarcadores se han estudiado en algunas investigaciones con sujetos con EM, pero todos ellos hacen referencia a la necesidad de una muestra más grande para una mejor consistencia para así completar los aspectos de los estudios depresivos y sus posibles causas en la EM (90,91).

Para manejar correctamente la EM y la depresión, sería importante utilizar otras herramientas como los biomarcadores (sanguíneos o salivales) junto con el BDI para dar más consistencia a los nuevos estudios y brindar más posibilidades de tratamiento para este grupo de pacientes, y así conocer los desencadenantes involucrados y mejorar su CV.

El último factor estudiado en esta tesis es la salud del pie relacionada con la CV, conociendo ya por estos estudios previos que la alteración de la marcha, cambios musculoesqueléticos y la espasticidad afectan a la CV de estas personas. El objetivo de este estudio fue conocer el impacto que tiene la EM en la CV relacionada con la salud del pie, comparándola en un grupo de

sujetos con EM con otro grupo control de sujetos sanos. Este es el primer estudio que analiza cómo la salud de los pies afecta la calidad de vida en personas con EM.

Según este estudio, no se mostró diferencia significativa ($p > 0.05$) entre los años diagnosticados en cuanto a dolor de pie, función del pie, salud general del pie, actividad física y habilidades sociales. En el único ámbito donde hubo diferencia significativa ($p < 0,05$) fue en calzado, donde habría que realizar nuevas investigaciones en profundidad para detectar cambios en el calzado según los años diagnosticados en personas con EM.

Se sabe que en los sujetos con EM la funcionalidad de los miembros inferiores es muy importante debido a la influencia de esta patología en la movilidad articular y los déficits musculares, teniendo así un gran impacto en su salud psicomotora. En revisiones recientes, según los resultados de Stephen et al. (92), el tratamiento y las perspectivas a largo plazo de estos pacientes han mejorado al introducir terapias farmacológicas en una etapa más temprana de la enfermedad; así como Sofía et al. (93) también indican que el diagnóstico y tratamiento precoz es crucial en los jóvenes, instaurando una nueva terapia de inducción con mejores pronósticos que la tradicional. Por tanto, se debe reconocer la importancia del estudio del pie en esta patología como consecuencia de las afecciones que provoca.

Además, diferentes estudios centrados en la evaluación de la CV en pacientes con EM muestran que existe un deterioro de la CV con mala promoción de la salud en cuanto al pie y la EM, pero se hace referencia a la importancia de los programas de rehabilitación física para la mejora de los síntomas, así como la

inclusión de diferentes profesionales sanitarios para un mejor manejo de esta patología, repercutiendo en una mejora de la CV (94–96).

Además, existen pocos estudios que relacionen la CV junto con el estado de salud y bienestar general del pie dentro de esta patología. Por esta razón, con este estudio identificamos que los sujetos con EM tenían una CV afectada con respecto al bienestar de los pies, en comparación con los sujetos sin EM.

No obstante, todos los resultados en el grupo con EM son de menor valor en comparación con los del grupo de sujetos sanos, siendo esta diferencia estadísticamente significativa en la mayoría de los dominios analizados, como función del pie, salud general del pie, salud general, estado físico actividad y vigor. Una investigación reciente donde se estudió el bienestar en relación a la salud del pie con el cuestionario FHSQ en pacientes que padecían dolor crónico en el pie, coincide con los resultados obtenidos en este estudio que indican que la función del pie, la salud general y la actividad física son dominios que alteran y afectan a los pacientes su CV (97). En otro estudio similar con pacientes de Parkinson (98), se concluyó que esta enfermedad afectaba negativamente el bienestar en relación con la salud de los pies, viéndose afectados los mismos dominios que los de nuestro estudio con pacientes de EM, siendo ambas enfermedades neurológicas.

De acuerdo con estudios similares en sujetos con problemas de bienestar en los pies (99), dolor en los pies (100) y trastornos articulares como la artritis reumatoide (101–103), los resultados de esta tesis también se refieren a la importancia de la actividad física como un factor fundamental para mejorar la CV en sujetos con EM, y en aquellos que presentan deterioro.

Teniendo en cuenta todo lo anterior en relación a la afectación de la CV y estado de salud del pie, los resultados indican la importancia de la necesidad de abordar el tratamiento de esta enfermedad con un equipo multidisciplinario. Por tanto, una correcta evaluación del estado del pie por parte de un equipo multidisciplinar podría ser fundamental para reducir el aumento de discapacidades, trastornos neuromusculares o síntomas a lo largo de la evolución de la EM.

Esta investigación encontró algunas limitaciones como: un tamaño de muestra más grande y diverso (personas de otros países) sería beneficioso para expandir la fuerza de esta investigación y puede ayudar a reconocer si existe una cultura donde esta relación no ocurre y detectar los mecanismos implicados.

Otras de las limitaciones son las características heterogéneas de la muestra, los diferentes ambientes donde viven y el bajo número de participantes con EM a nivel nacional (esto se debe a que el número de casos de personas con EM en Andalucía es más bajo que en el resto de España).

Por lo tanto, las investigaciones futuras se beneficiarían del aumento del tamaño de las muestras, la investigación entre varias etnias, culturas y otros lugares de vida. La ubicación, por tanto, es un punto a mejorar ya que de todas las asociaciones de toda la Comunidad Autónoma de Andalucía sólo querían participar personas de seis puntos geográficos. Todo ello debería tenerse en cuenta en futuros estudios para dar mayor solidez y mejorar los resultados obtenidos con los diferentes cuestionarios aplicados en esta patología.

13. CONCLUSIONES

“No vayas a donde el camino te lleve.

Ve por donde no hay camino y deja un sendero”

Ralph Waldo Emerson

After analysing all the data, MS has a negative impact on the Kinesiophobia scores of these subjects. Total kinesiophobia scores were significantly higher in MS patients compared to healthy subjects. In the group of subjects with MS, the scores ranged from moderate to severe. Therefore, people with MS should be evaluated and monitored. As a therapeutic action, multidisciplinary care should coexist with podiatrists (improvement of stability and gait dynamics), physiotherapists (improvement of the functional capacity of the musculo-skeletal system), occupational therapists (to improve fear of movement and your social interactions) and neurologists (improve or stop neuromuscular deterioration).

In the second study, the results obtained show that people with MS have higher scores in all levels of depression compared to healthy subjects, with greater differences at mild and moderate levels.

The latest conclusion of the study was that patients with MS suffer a negative impact on their quality of life in general and on that related to the health status of the foot. Compared to a group of healthy subjects, MS patients suffer from impaired foot function, overall poorer general health and in the foot, negatively affecting physical activity performance and vitality or vigor.

14. BIBLIOGRAFÍA

“El leer sin pensar nos hace una mente desordenada.

El pensar sin leer nos hace desequilibrados”

Confucio

1. Barnes MP, Greenwood R, Barnes MP, McMillan TM, Ward CD. Multiple Sclerosis In. *Neurological Rehabilitation* (Eds) Edinburgh: Churchill Livingstone. 1993;485-504.
2. Lassmann H. Multiple Sclerosis Pathology. *Cold Spring Harb Perspect Med* [Internet]. 2018 mar 1 [citado 2021 sep 14];8(3):a028936. Disponible en: <http://perspectivesinmedicine.cshlp.org/lookup/doi/10.1101/cshperspect.a028936>
3. Maria de La Salette Rodrigues Soares. Qualidade de vida e esclerose múltipla. Formasau - Formação e Saúde L, editor. Coimbra; 2006.
4. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: Results of an international survey. *Neurology*. 1996 abr 1;46(4):907-11.
5. Oh J, Vidal-Jordana A, Montalban X. Multiple sclerosis: clinical aspects. *Curr Opin Neurol*. 2018 dic;31(6):752-9.
6. Stys PK, Tsutsui S. Recent advances in understanding multiple sclerosis. *F1000Res* [Internet]. 2019 dic 13;8:2100. Disponible en: <https://f1000research.com/articles/8-2100/v1>
7. Olsson T, Barcellos LF, Alfredsson L. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2017 ene 9;13(1):25-36.
8. King R, Walton C, Helme A. The Multiple Sclerosis International Federation - Atlas of MS - 3rd Edition, part 2: clinical management of multiple sclerosis around the world. 3rd Edition. International Federation

of Multiple Sclerosis, editor. Multiple Sclerosis International Federation. 2021.

9. Kierkegaard M, Peterson E, Tuvemo Johnson S, Gottberg K, Johansson S, Elf M, et al. Online self-management fall prevention intervention for people with multiple sclerosis: a feasibility study protocol of a parallel group randomised trial. *BMJ Open* [Internet]. 2022 jul 8;12(7):e061325. Available from: <https://bmjopen.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmjopen-2022-061325>
10. Fritz NE, Eloyan A, Baynes M, Newsome SD, Calabresi PA, Zackowski KM. Distinguishing among multiple sclerosis fallers, near-fallers and non-fallers. *Mult Scler Relat Disord*. 2018 ene;19(1):99-104.
11. Fernández O, Luque G, Román CS, Bravo M, Dean G. The prevalence of multiple sclerosis in the sanitary district of Vélez–Málaga, southern Spain. *Neurology*. 1994;44(3):425-9.
12. Candelieri-Merlicco A, Valero-Delgado F, Martínez-Vidal S, Lastres-Arias M del C, Aparicio-Castro E, Toledo-Romero F, et al. Prevalence of multiple sclerosis in Health District III, Murcia, Spain. *Mult Scler Relat Disord*. 2016 sep;9:31-5.
13. Vizcarra Escobar D, Kawano Castillo J, Castañeda Barba C, Chereque Gutierrez A, Tipismana Barbarán M, Bernabé Ortiz A, et al. Prevalencia de Esclerosis Múltiple en Lima – Perú. *Revista Medica Herediana*. 2012 oct 29;20(3):146.

14. Ascherio A, Munger K. Epidemiology of Multiple Sclerosis: From Risk Factors to Prevention. *Semin Neurol*. 2008 feb;28(1):17-28.
15. Azami M, YektaKooshali MH, Shohani M, Khorshidi A, Mahmudi L. Epidemiology of multiple sclerosis in Iran: A systematic review and meta-analysis. Katsanos AH, editor. *PLoS One* [Internet]. 2019 abr 9;14(4):e0214738. Disponible en: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0214738>
16. Miclea A, Bagnoud M, Chan A, Hoepner R. A Brief Review of the Effects of Vitamin D on Multiple Sclerosis. *Front Immunol*. 2020 may 6;11.
17. Arroyo R, Vila C, Clissold S. Retrospective observational study of the management of multiple sclerosis patients with resistant spasticity in Spain: the '5E' study. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2011 abr 9;11(2):205-13.
18. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018 feb 1;17(2):162-73.
19. Gaetani L, di Carlo M, Brachelente G, Valletta F, Eusebi P, Mancini A, et al. Cerebrospinal fluid free light chains compared to oligoclonal bands as biomarkers in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* [Internet]. 2020 feb 15;339:577108. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165572819304035>

20. Miller D, Weinshenker B, Filippi M, Banwell B, Cohen J, Freedman M, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Multiple Sclerosis Journal*. 2008 nov 19;14(9):1157-74.
21. Wasiuk-Zowada D, Knapik A, Szeffler-Derela J, Brząk A, Krzystanek E. Kinesiophobia in Stroke Patients, Multiple Sclerosis and Parkinson's Disease. *Diagnostics*. 2021 abr 28;11(5):796.
22. Farrell JW, Motl RW, Learmonth YC, Pilutti LA. Persons with Multiple Sclerosis Exhibit Strength Asymmetries in both Upper and Lower Extremities. *Physiotherapy*. 2021 jun 1;111:83-91.
23. Qureshi A. Gait Features and their Relationships to Physiological Attributes of Multiple Sclerosis. [Charlottesville, VA]: University of Virginia; 2017.
24. Keklicek H, Cetin B, Salci Y, Balkan AF, Altinkaynak U, Armutlu K. Investigating the dynamic plantar pressure distribution and loading pattern in subjects with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2018 feb;20:186-91.
25. Arpan I, Shah V v., McNames J, Harker G, Carlson-Kuhta P, Spain R, et al. Fall Prediction Based on Instrumented Measures of Gait and Turning in Daily Life in People with Multiple Sclerosis. *Sensors*. 2022 ago 9;22(16):5940.
26. Feinstein A. Multiple sclerosis and depression. *Multiple Sclerosis Journal*. 2011 nov 4;17(11):1276-81.

27. Solaro C, Trabucco E, Signori A, Martinelli V, Radaelli M, Centonze D, et al. Depressive Symptoms Correlate with Disability and Disease Course in Multiple Sclerosis Patients: An Italian Multi-Center Study Using the Beck Depression Inventory. Priller J, editor. PLoS One [Internet]. 2016 sep 15;11(9):e0160261. Disponible en: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0160261>
28. Amtmann D, Kim J, Chung H, Bamer AM, Askew RL, Wu S, et al. Comparing CESD-10, PHQ-9, and PROMIS depression instruments in individuals with multiple sclerosis. *Rehabil Psychol*. 2014 may;59(2):220-9.
29. Izquierdo Ayuso G, Ruiz Peña JL. Evaluación clínica de la esclerosis múltiple: cuantificación mediante la utilización de escalas. *Rev Neurol*. 2003 ene 16;36(02):145.
30. Mohr DC, Goodkin DE, Likosky W, Beutler L, Gatto N, Langan MK. Identification of beck depression inventory items related to multiple sclerosis. *J Behav Med*. 1997;20(4):407-14.
31. Fernández O. Advances in the Management of Multiple Sclerosis Spasticity: Recent Clinical Trials. *Eur Neurol*. 2014;72(Suppl. 1):9-11.
32. Renfrew L (Miller), Paul L, McFadyen A, Rafferty D, Moseley O, Lord AC, et al. The clinical- and cost-effectiveness of functional electrical stimulation and ankle-foot orthoses for foot drop in Multiple Sclerosis: a multicentre randomized trial. *Clin Rehabil*. 2019 jul 11;33(7):1150-62.

33. Palomo-López P, Calvo-Lobo C, Becerro-de-Bengoa-Vallejo R, Losa-Iglesias ME, Rodríguez-Sanz D, Sánchez-Gómez R, et al. Quality of life related to foot health status in women with fibromyalgia: a case-control study. *Archives of Medical Science*. 2019;15(3):694-9.
34. Pozzilli C, Pugliatti M, Vermersch P, Grigoriadis N, Alkhawajah M, Airas L, et al. Diagnosis and treatment of progressive multiple sclerosis: A position paper. *Eur J Neurol*. 2023 ene 25;30(1):9-21.
35. Tintore M, Vidal-Jordana A, Sastre-Garriga J. Treatment of multiple sclerosis — success from bench to bedside. *Nat Rev Neurol*. 2019 ene 12;15(1):53-8.
36. Kim W, Kim HJ. Monoclonal Antibody Therapies for Multiple Sclerosis and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Journal of Clinical Neurology*. 2020 jul 1;16(3):355.
37. Uchida K, Murata S, Kawaharada R, Tsuboi Y, Isa T, Okumura M, et al. Association Between Kinesiophobia and Life Space Among Community-Dwelling Older People with Chronic Musculoskeletal Pain. *Pain Medicine*. 2020 dic 25;21(12):3360-5.
38. Aljishi RH, Almatrafi RJ, Alzayer ZA, Alkhamis BA, Yaseen EE, Alkhotani AM. Prevalence of Anxiety and Depression in Patients With Multiple Sclerosis in Saudi Arabia: A Cross-Sectional Study. *Cureus*. 2021 dic 29;13(12).

39. 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.* 2019 oct 1;12(4):608-14.
40. Ochoa-Morales A, Hernández-Mojica T, Paz-Rodríguez F, Jara-Prado A, Trujillo-De Los Santos Z, Sánchez-Guzmán MA, et al. Quality of life in patients with multiple sclerosis and its association with depressive symptoms and physical disability. *Mult Scler Relat Disord* [Internet]. 2019 nov 1;36:101386. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2211034819303669>
41. 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 nov 30;10(11):e041249. Disponible en: <https://bmjopen.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmjopen-2020-041249>
42. Delgado Mendilívar JM, Cadenas Díaz JC, Fernández Torrico JM, Navarro Mascarell G, Izquierdo Ayuso G. Estudio de la calidad de vida en la esclerosis múltiple. *Rev Neurol.* 2005;41(05):257.
43. Jiménez-Cebrián AM, Becerro-de-Bengoa-Vallejo R, Losa-Iglesias ME, Calvo-Lobo C, Mazoteras-Pardo V, Morán-Cortés JF, et al. Impact of chronic kidney diseases in feet health & quality of life: A case-series study. *J Tissue Viability.* 2021 may;30(2):271-5.
44. Vandembroucke JP, von Elm E, Altman DG, Gøtzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): Explanation and elaboration. *International Journal of Surgery.* 2014 dic 1;12(12):1500-24.

45. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol*. 2008 abr;61(4):344-9.
46. Holt GR. Declaration of Helsinki—The World’s Document of Conscience and Responsibility. *South Med J*. 2014 jul;107(7):407-407.
47. Declaración de Helsinki de la AMM – Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos – WMA – The World Medical Association [Internet]. Disponible en: <https://www.wma.net/es/policias-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>
48. Garrow JS. Quetelet Index as Indicator of Obesity. *The Lancet*. 1986 may 24;327(8491):1219.
49. Boonstra AM, Schiphorst Preuper HR, Balk GA, Stewart RE. Cut-off points for mild, moderate, and severe pain on the visual analogue scale for pain in patients with chronic musculoskeletal pain. *Pain*. 2014 dic;155(12):2545-50.
50. Clark, M.E.; Kori SH. Kinesiophobia and chronic pain: Psychometric characteristics and factor analysis on the Tampa Scale. *Am Pain Soc Abstr*. 1996;15:195-206.

51. Woby SR, Roach NK, Urmston M, Watson PJ. Psychometric properties of the TSK-11: A shortened version of the Tampa Scale for Kinesiophobia. *Pain*. 2005 sep;117(1):137-44.
52. Gómez-Pérez L, López-Martínez AE, Ruiz-Párraga GT. Psychometric Properties of the Spanish Version of the Tampa Scale for Kinesiophobia (TSK). *J Pain*. 2011 abr;12(4):425-35.
53. Palomo-López P, Becerro-de-Bengoa-Vallejo R, Losa-Iglesias ME, López-López D, Rodríguez-Sanz D, Romero-Morales C, et al. Kinesiophobia and Pain Intensity Are Increased by a Greater Hallux Valgus Deformity Degree- Kinesiophobia and Pain Intensity in Hallux Valgus. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 ene 18;17(2):626.
54. Richter P, Werner J, Heerlein A, Kraus A, Sauer H. On the Validity of the Beck Depression Inventory. *Psychopathology*. 1998;31(3):160-8.
55. Benedict RH, Fishman I, McClellan MM, Bakshi R, Weinstock-Guttman B. Validity of the Beck Depression Inventory-Fast Screen in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2003 ago 2;9(4):393-6.
56. Beck A, Ward C, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961 jun 1;4(6):561-71.
57. Sanz Fernández J, Vázquez Valverde C. Fiabilidad, validez y datos normativos del inventario para la depresión de beck. *Psicothema*, ISSN 0214-9915, ISSN-e 1886-144X, Vol 10, Nº 2, 1998, págs 303-318. 1998;10(2):303-18.

58. Vázquez Valverde C, Sanz Fernández J. Fiabilidad y valores de la versión española del inventario para la depresión Beck de 1987. *Clínica y salud: Investigación Empírica en Psicología*, ISSN 1130-5274, Vol 8, Nº 3, 1997, págs 403-422. 1997;8(3):403-22.
59. Vega-Dienstmaier J, Coronado-Molina Ó, Mazzotti G. Validez de una versión en español del Inventario de Depresión de Beck en pacientes hospitalizados de medicina general. *Rev Neuropsiquiatr*. 2014 jun 30;77(2):95.
60. Pan Y, Huang Y, Zhang H, Tang Y, Wang C. The effects of Baduanjin and yoga exercise programs on physical and mental health in patients with Multiple Sclerosis: A randomized controlled trial. *Complement Ther Med*. 2022 nov;70(March):102862.
61. Bennett P, Patterson C, Wearing S, Baglioni T. Development and validation of a questionnaire designed to measure foot-health status. *J Am Podiatr Med Assoc*. 1998 sep 1;88(9):419-28.
62. Cuesta-Vargas A, Bennett P, Jimenez-Cebrian AM, Labajos-Manzanares MT. The psychometric properties of the Spanish version of the Foot Health Status Questionnaire. *Quality of Life Research*. 2013 sep 12;22(7):1739-43.
63. Sirera-Vercher MJ, Sáez-Zamora P, Sanz-Amaro MD. Traducción y adaptación transcultural al castellano y al valenciano del Foot Health Status Questionnaire. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol*. 2010 jul;54(4):211-9.

64. Jiménez-Cebrián AM, López-López D, Becerro-de-Bengoa-Vallejo R, Losa-Iglesias ME, Navarro-Flores E, San-Antolín M, et al. Foot health-related quality of life in hemophiliacs: A case-control study. *Int J Med Sci.* 2020;17(15):2396-401.
65. Bennett PJ, Patterson C, Dunne MP. Health-Related Quality of Life Following Podiatric Surgery. *J Am Podiatr Med Assoc.* 2001 abr 1;91(4):164-73.
66. Landorf KB, Keenan AM. An Evaluation of Two Foot-Specific, Health-Related Quality-of-Life Measuring Instruments. *Foot Ankle Int.* 2002 jun 28;23(6):538-46.
67. Bağlan Yentür S, Karatay S, Oskay D, Tufan A, Küçük H, Haznedaroğlu Ş. Kinesiophobia and related factors in systemic lupus erythematosus patients. *Turk J Med Sci.* 2019 oct 24;49(5):1324-31.
68. Aykut Selçuk M, Karakoyun A. Is There a Relationship Between Kinesiophobia and Physical Activity Level in Patients with Knee Osteoarthritis? *Pain Medicine.* 2020 dic 25;21(12):3458-69.
69. Knapik A, Dąbek J, Brzęk A. Kinesiophobia as a Problem in Adherence to Physical Activity Recommendations in Elderly Polish Patients with Coronary Artery Disease. *Patient Prefer Adherence.* 2019 dic;13:2129-35.
70. Wasiuk-Zowada D, Brzęk A, Krzystanek E, Knapik A. Kinesiophobia in People with Multiple Sclerosis and Its Relationship with Physical Activity,

Pain and Acceptance of Disease. *Medicina (B Aires)*. 2022 mar 10;58(3):414.

71. Uluğ N, Yakut Y, Alemdaroğlu İ, Yılmaz Ö. Comparison of pain, kinesiophobia and quality of life in patients with low back and neck pain. *J Phys Ther Sci*. 2016;28(2):665-70.
72. Bränström H, Fahlström M. Kinesiophobia in patients with chronic musculoskeletal pain: Differences between men and women. *J Rehabil Med*. 2008;40(5):375-80.
73. Norbye AD, Midgard R, Thrane G. Spasticity, gait, and balance in patients with multiple sclerosis: A cross-sectional study. *Physiotherapy Research International*. 2020 ene 9;25(1):1-9.
74. Comber L, Galvin R, Coote S. Gait deficits in people with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Gait Posture*. 2017 ene;51:25-35.
75. Cameron MH, Nilsagard Y. Balance, gait, and falls in multiple sclerosis. En: *Balance, Gait, and Falls*. 1.^a ed. Elsevier B.V.; 2018. p. 237-50.
76. Solaro C, Bergamaschi R, Rezzani C, Mueller M, Trabucco E, Bargiggia V, et al. Duloxetine Is Effective in Treating Depression in Multiple Sclerosis Patients. *Clin Neuropharmacol*. 2013 jul;36(4):114-6.
77. Alschuler KN, Ehde DM, Jensen MP. The co-occurrence of pain and depression in adults with multiple sclerosis. *Rehabil Psychol*. 2013;58(2):217-21.

78. Skokou M, Soubasi E, Gourzis P. Depression in Multiple Sclerosis: A Review of Assessment and Treatment Approaches in Adult and Pediatric Populations. *ISRN Neurol.* 2012 oct 14;2012:1-6.
79. Solaro C, Gamberini G, Masuccio FG. Depression in Multiple Sclerosis: Epidemiology, Aetiology, Diagnosis and Treatment. *CNS Drugs.* 2018 feb 7;32(2):117-33.
80. Cetin K, Johnson KL, Ehde DM, Kuehn CM, Amtmann D, Kraft GH. Antidepressant use in multiple sclerosis: epidemiologic study of a large community sample. *Multiple Sclerosis Journal.* 2007 sep 10;13(8):1046-53.
81. Moran PJ, Mohr DC. The Validity of Beck Depression Inventory and Hamilton Rating Scale for Depression Items in the Assessment of Depression Among Patients with Multiple Sclerosis. *J Behav Med.* 2005 feb;28(1):35-41.
82. Avasarala JR, Cross AH, Trinkaus K. Comparative assessment of Yale Single Question and Beck Depression Inventory Scale in screening for depression in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal.* 2003 jun 2;9(3):307-10.
83. Lovera J, Bagert B, Smoot KH, Wild K, Frank R, Bogardus K, et al. Correlations of Perceived Deficits Questionnaire of Multiple Sclerosis Quality of Life Inventory with Beck Depression Inventory and neuropsychological tests. *The Journal of Rehabilitation Research and Development.* 2006;43(1):73.

84. Alsaleh M, Videloup L, Lobbedez T, Lebreuilly J, Morello R, Thuillier Lecouf A. Improved Detection and Evaluation of Depression in Patients with Chronic Kidney Disease: Validity and Reliability of Screening (PHQ-2) and Diagnostic (BDI-FS-Fr) Tests of Depression in Chronic Kidney Disease. *Kidney Diseases*. 2019;5(4):228-38.
85. Toledano-Toledano F, Contreras-Valdez JA. Validity and reliability of the Beck Depression Inventory II (BDI-II) in family caregivers of children with chronic diseases. Seedat S, editor. *PLoS One* [Internet]. 2018 nov 28;13(11):e0206917. Disponible en: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0206917>
86. Stohlman SL, Barrett MJ, Sperling SA. Factor structure of the BDI-II in Parkinson's disease. *Neuropsychology*. 2021 jul;35(5):540-6.
87. Jiménez-Cebrián A, Becerro-de-Bengoa-Vallejo R, Losa-Iglesias M, López-López D, Calvo-Lobo C, Palomo-López P, et al. The Impact of Depression Symptoms in Patients with Parkinson's Disease: A Novel Case-Control Investigation. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 mar 1;18(5):2369.
88. Patten SB, Marrie RA, Carta MG. Depression in multiple sclerosis. *International Review of Psychiatry*. 2017 sep 3;29(5):463-72.
89. Julian LJ, Mohr DC. Cognitive Predictors of Response to Treatment for Depression in Multiple Sclerosis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2006 jul;18(3):356-63.

90. Tauil CB, da Rocha Lima AD, Ferrari BB, da Silva VAG, Moraes AS, da Silva FM, et al. Depression and anxiety in patients with multiple sclerosis treated with interferon-beta or fingolimod: Role of indoleamine 2,3-dioxygenase and pro-inflammatory cytokines. *Brain Behav Immun Health*. 2020 dic 1;9:100162.
91. Alsaleem MK, Alkhars AM, Alalwan HA, Almutairi A, Alonayzan A, AlYaeesh IA. Kinesiophobia Post Total Hip Arthroplasty: A Retrospective Study. *Cureus*. 2021 jun 28;13(6):2-9.
92. Hauser SL, Cree BAC. Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *Am J Med [Internet]*. 2020 dic 1;133(12):1380-1390.e2. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002934320306021>
93. Duignan S, Brownlee W, Wassmer E, Hemingway C, Lim M, Ciccarelli O, et al. Paediatric multiple sclerosis: a new era in diagnosis and treatment. *Dev Med Child Neurol*. 2019 sep 1;61(9):1039-49.
94. Tollár J, Nagy F, Tóth BE, Török K, Szita K, Csutorás B, et al. Exercise Effects on Multiple Sclerosis Quality of Life and Clinical–Motor Symptoms. *Med Sci Sports Exerc*. 2020 may 1;52(5):1007-14.
95. Centonze D, Leocani L, Feys P. Advances in physical rehabilitation of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 2020 jun 1;33(3):255-61.
96. Covello F, Ruoppolo G, Carissimo C, Zumbo G, Ferrara C, Polimeni A, et al. Multiple Sclerosis: Impact on Oral Hygiene, Dysphagia, and Quality of Life. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 jun 4;17(11):3979.

97. Lopez-Lopez L, Navarro-Flores E, Losa-Iglesias ME, Casado-Hernandez I, Becerro-de-Bengoa-Vallejo R, Romero-Morales C, et al. Impact of Chronic Foot Pain Related Quality of Life: A Retrospective Case-Control Study. *Pain Physician* [Internet]. 2022 sep;25(6):E851-6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36122268>
98. Navarro-Flores E, Jiménez-Cebrián AM, Becerro-de-Bengoa-Vallejo R, Calvo-Lobo C, Losa-Iglesias ME, Romero-Morales C, et al. Effect of foot health and quality of life in patients with Parkinson disease: A prospective case-control investigation. *J Tissue Viability*. 2022 feb 1;31(1):69-72.
99. Craig JJ, Bruetsch AP, Lynch SG, Huisinga JM. Trunk and foot acceleration variability during walking relates to fall history and clinical disability in persons with multiple sclerosis. *Clinical Biomechanics*. 2020 dic 1;80:105100.
100. Ostapyak ZM, Mytckan BM, Bejga P, Gerich RP, Popel' SL. Effectiveness of physical therapy in myofascial syndrome in patients with multiple sclerosis. *Wiadomości Lekarskie*. 2020 sep;73(9):1950-6.
101. Reinoso-Cobo A, Anttila P, Ortega-Avila AB, Cervera-Garvi P, Lopezosa-Reca E, Marchena-Rodriguez A, et al. Morpho-structural characteristics of feet in patients with rheumatoid arthritis: A cross sectional study. *Int J Med Sci*. 2021;18(11):2269-75.
102. Ramos-Petersen L, Nester CJ, Gijon-Nogueron G, Ortega-Avila AB. Foot orthoses for people with rheumatoid arthritis, involving quantitative and qualitative outcomes: protocol for a randomised controlled trial. *BMJ*

Open [Internet]. 2020 jul 19;10(7):e036433. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32690521>

103. Reinoso-Cobo A, Gijon-Nogueron G, Caliz-Caliz R, Ferrer-Gonzalez MA, Vallejo-Velazquez MT, Miguel Morales-Asencio J, et al. Foot health and quality of life in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *BMJ Open* [Internet]. 2020 may 17;10(5):e036903. Disponible en:
<https://bmjopen.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmjopen-2020-036903>

14. PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

17.1. Asistencia a cursos

- **Curso de análisis de datos con SPSS: nivel medio.** Vicerrectoría de Planificación Académica e Innovación Docente y el Centro Universitario de Formación e Innovación Educativa (CUFIE) de la Universidade da Coruña. 15 horas.

- **Curso de Microsoft 365 como apoyo para la investigación.** Vicerrectoría de Planificación Académica e Innovación Docente y el Centro Universitario de Formación e Innovación Educativa (CUFIE) de la Universidade da Coruña. 12 horas.

- **Curso de introducción a la ética de la investigación.** Vicerrectoría de Planificación Académica e Innovación Docente y el Centro Universitario de Formación e Innovación Educativa (CUFIE) de la Universidade da Coruña. 12 horas.

- **Curso de prevención de riesgos laborales.** Vicerrectoría de Planificación Académica e Innovación Docente y el Centro Universitario de Formación e Innovación Educativa (CUFIE) de la Universidade da Coruña. 12 horas.

- **Taller sobre gestión de APC (Article Process Charges).** Biblioteca de la Universidad de Málaga. 1'5 horas.

- **Taller sobre datos abiertos de investigación.** Biblioteca de la Universidad de Málaga. 1'5 horas.

- **Curso digitalización aplicada al sector productivo.** Secretaria General de Formación Profesional del Ministerio de Educación y Formación Profesional;

Secretario General de la Confederación Española de Organizaciones Empresariales (CEOE). 30 horas.

- **Sexualidade em Cuidados Paliativos.** Curso de Mestrado em Enfermagem a Pessoa em Situação Paliativa da Escola Superior de Saúde do Instituto Politécnico de Viana do Castelo (Portugal). 5 horas.

- **Arte Terapia.** Curso de Mestrado em Enfermagem a Pessoa em Situação Paliativa da Escola Superior de Saúde do Instituto Politécnico de Viana do Castelo (Portugal). 5 horas.

- **Espiritualidade em Cuidados Paliativos.** Curso de Mestrado em Enfermagem a Pessoa em Situação Paliativa da Escola Superior de Saúde do Instituto Politécnico de Viana do Castelo (Portugal). 5 horas.

- **Musicoterapia em Cuidados Paliativos.** Curso de Mestrado em Enfermagem a Pessoa em Situação Paliativa da Escola Superior de Saúde do Instituto Politécnico de Viana do Castelo (Portugal). 5 horas.

- **Taller para la elaboración de citas y referencias bibliográficas-Norma APA.** Biblioteca de la Universidad de Málaga. 1'5 horas.

- **Metodología de investigación básica y aplicada.** Vicerrectoría de Planificación Académica e Innovación Docente y el Centro Universitario de Formación e Innovación Educativa (CUFIE) de la Universidade da Coruña. 12 horas.

- **Curso práctico de comunicación para investigadores.** Plan de Formación del Personal Docente e Investigador 2022 de la Universidad de Málaga. 6 horas.

- **Predeterminación del tamaño de la muestra.** Vicerrectoría de Planificación Académica e Innovación Docente y el Centro Universitario de Formación e Innovación Educativa (CUFIE) de la Universidade da Coruña. 2 horas.

- **Cómo buscar y usar la información para elaborar una tesis de doctorado.** Vicerrectoría de Planificación Académica e Innovación Docente y el Plan de Formación en Competencias Digitales de la Biblioteca Universitaria de la Universidade da Coruña. 12 horas.

17.2. Comunicaciones en Congresos

- **El índice de postura del pie en escolares de 8 a 13 años”.** Ana María Jiménez-Cebrián, Emmanuel Navarro-Flores, Francisco Javier Ruiz-Sánchez, Daniel López-López. X Encuentro Internacional de Expertos en Salud Escolar y Universitaria. Madrid.

- **Miedo al movimiento en pacientes con esclerosis múltiple: un estudio de casos y controles.** Francisco Javier Ruiz-Sánchez; Ana María Jiménez-Cebrián; Daniel López-López. 2º Premio al Mejor Trabajo de Investigación. XI Encuentro Internacional de Expertos en Salud Escolar y Universitaria. Madrid.

17.3. Estancias Internacionales

- Escola Superior de Saúde do Instituto Politécnico de Viana do Castelo (Portugal). Área de Neurología del Hospital Santa Luzia (ULSAM). **Del 17 de enero al 17 de abril de 2022.**

- Escola Superior de Saúde do Instituto Politécnico de Viana do Castelo (Portugal). Área de Neurologia del Hospital Santa Luzia (ULSAM). **Del 17 de junio al 8 de julio de 2022.**

17.4. Publicaciones JCR

- **Ruiz-Sánchez FJ**, Martins M do R, Soares S, Romero-Morales C, López-López D, Gómez-Salgado J, et al. Kinesiophobia Levels in Patients with Multiple Sclerosis: A Case-Control Investigation. *Biology (Basel)*. 2022 sep 29;11(10):1428.

- **Ruiz-Sánchez FJ**, do Rosário Martins M, Soares S, Romero-Morales C, López-López D, Gómez-Salgado J, et al. Impact of Multiple Sclerosis and Its Association with Depression: An Analytical Case-Control Investigation. *Healthcare*. 2022 nov 4;10(11):2218.

- **Ruiz-Sánchez FJ**, Ruiz-Muñoz M, Martín-Martín J, Coheña-Jimenez M, Perez-Belloso AJ, Pilar Romero-Galisteo R, et al. Management and treatment of ankle sprain according to clinical practice guidelines: A PRISMA systematic review. *Medicine*. 2022 oct 21;101(42):e31087.

- **Ruiz-Sánchez FJ**, do Rosário Martins M, Losa-Iglesias ME, López-López D, Becerro-de-Bengoa-Vallejo R, Gómez-Salgado J, et al. Impact of Multiple Sclerosis on Foot Health and Quality of Life: a prospective case-control investigation. *Int J Public Health*. 2023. Aceptado.