
TRABAJO FINAL DE GRADO



Efectos del entrenamiento mediante el uso de la restricción del flujo sanguíneo en pacientes con esclerosis múltiple.

Revisión sistemática y propuesta práctica.



Alumna: Sara Sánchez-Manjavacas Ruiz

Tutor: Francisco David Barbado Murillo

ÍNDICE

1. Resumen	4
2. Contextualización	5
3. Procedimiento de revisión (Metodología)	8
Estrategias de búsqueda	8
Criterios de exclusión / inclusión.....	9
4. Revisión bibliográfica	11
5. Resultados	14
6. Discusión	15
7. Conclusión	16
8. Propuesta de intervención	17
9. Bibliografía	19



Resumen

Antecedentes: El entrenamiento con “oclusión temporal del flujo sanguíneo” (BFR por sus siglas en inglés) o “Kaatsu” goza de creciente popularidad en los últimos años. Es un método de entrenamiento creado en Japón que se fundamenta en las respuestas hormonales y anabólicas que resultan al entrenar un músculo en condiciones de hipoxia a través de la restricción del flujo sanguíneo. Para ello se utiliza un torniquete o pequeño cinturón en la extremidad a trabajar. La oclusión permite obtener un gran estímulo anabólico sin necesidad de emplear grandes pesos. Esta última condición lo convierte en una herramienta interesante para aplicar en el entrenamiento de personas con esclerosis múltiple, ya que presentan algunas dificultades para llevar a cabo el entrenamiento tradicional debido a los síntomas motores que la enfermedad conlleva como problemas de coordinación y equilibrio, debilidad muscular, espasticidad, etc.

Objetivo: El objetivo de esta revisión sistemática es analizar por primera vez los estudios experimentales que analiza los efectos del entrenamiento de fuerza utilizando el BFR como herramienta y lo comparen con otras modalidades en esclerosis múltiple, además de averiguar qué beneficios se podría conseguir al respecto en esta población comparado con el entrenamiento convencional.

Método: Se ha empleado una búsqueda en distintas bases de datos como Google Scholar, Pubmed y Mendeley

Resultados: Se obtuvieron resultados estadísticamente significativos respecto a las mejoras de la velocidad de la marcha, la fuerza, la hipertrofia y el equilibrio.

Conclusiones: Tanto los entrenamientos con restricción del flujo sanguíneo como los tradicionales son capaces de influir de manera significativa en la mejora de la función muscular en pacientes con esclerosis múltiple. Cabe destacar la necesidad de continuar aportando estudios experimentales sobre la temática que apliquen programas variados de entrenamiento de fuerza en sus intervenciones.

Palabras clave: “blood flow restriction”, “kaatsu”, “resistance training”, “multiple sclerosis”, “strength deficits”.

1. Contextualización

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad neurodegenerativa inflamatoria crónica que afecta al sistema nervioso central, siendo la más prevalente en el adulto joven y afecta a más de 2 millones de personas en todo el mundo (GBD, 2015). Es actualmente incurable. La esclerosis múltiple cursa normalmente por episodios total o parcialmente reversibles de discapacidad neurológica, que suelen durar días o semanas. Este tipo de esclerosis se denomina remitente recurrente (Brownlee et al., 2017).

	All-age numbers (thousands)		Age-standardised rate (per 100 000)	
	2015	Change from 1990 to 2015	2015	Change from 1990 to 2015
Multiple sclerosis				
DALYs	1234 (1033 to 1437)	42.4% (31.8 to 57.3)	17 (14 to 20)	-16.0% (-22.1 to -7.6)
Deaths	19 (17 to 20)	39.9% (24.9 to 61.6)	0 (0 to 0)	-21.4% (-29.1 to -10.8)
Prevalence	2012 (1866 to 2167)	59.0% (55.5 to 62.6)	28 (26 to 30)	-4.6% (-6.7 to -2.5)

Figura 1. Prevalencia de esclerosis múltiple en el mundo. Fuente: GBD et al. (2015).

Los principales síntomas asociados al proceso neurodegenerativo incluyen pérdida visual monocular debido a neuritis óptica, debilidad de las extremidades o pérdida sensorial debido a mielitis transversa, visión doble debido a disfunción del tronco encefálico o ataxia debido a una lesión cerebelosa (Brownlee et al., 2017). Normalmente, después de 10 a 20 años, se desarrolla un curso clínico progresivo en muchas de las personas afectadas, lo que conduce a problemas de movilidad y cognición (Kaunzner et al., 2017). Aproximadamente el 15% de los pacientes tienen un curso progresivo desde el inicio. No existe ningún medicamento que previene o revierte por completo el deterioro neurológico progresivo, caracterizado por la alteración de la deambulación, pérdida del control de la vejiga y procesamiento cognitivo lento (Cree et al., 2016).

No se sabe si la esclerosis múltiple tiene una causa única o múltiple, y rara vez (o nunca) se ha identificado un desencadenante etiológico específico. No obstante, se han encontrado los siguientes factores de riesgo genéticos y ambientales (Ascherio & Munger, 2016): tres cuartas partes de las personas con EM son mujeres (común de las enfermedades autoinmunes), las personas con un familiar de primer grado afectado tienen riesgo de 2 a 4% (en comparación al riesgo de 0,1% de la población en general) y la concordancia en gemelos monocigóticos es de 30 a 50%. Los estudios de asociación al genoma basados en pacientes con EM identificaron más de 200 variantes genéticas que aumentan el riesgo de la enfermedad, de las cuales la más concurrente es el haplotipo HLA DRB1*1501. La mayoría de los alelos de riesgo están asociados con genes de vías inmunitarias. Actualmente no conocemos



Figura 2. Factores de riesgo de la esclerosis múltiple (Reich et al., 2017).

ningún factor de riesgo genético validado que influya fuertemente en el curso de la enfermedad (Sawcer et al., 2014).

En cuanto a los factores de riesgo ambientales, encontramos la latitud geográfica (mayor incidencia en climas templados), que pueden representar cambios estacionales debidos a la exposición a la luz solar que influyen en los niveles de vitamina D o patógenos predominantes en estas regiones (Munger et al., 2004), aunque también es posible una contribución genética (Sawcer et al., 2014). La exposición al tabaco, la obesidad y la mononucleosis también están asociadas con un mayor riesgo (Ascherio & Munger, 2016). Un reciente estudio revela una alta prevalencia de sufrir esclerosis múltiple entre la población que es contagiada por el virus Epstein-Barr (Bjornevik et al., 2022).

El destino a largo plazo de una lesión determinada está influenciado por si la inflamación se resuelve o si sigue, o si la lesión se remieliniza. Los datos recientes de estudios de imágenes longitudinales sugieren que las lesiones que se forman en personas más jóvenes pueden repararse más eficazmente. La edad modula fuertemente el proceso regenerativo mediado por el sistema inmunológico. No está claro si las lesiones pueden remielinizarse años después de que se establezca una lesión latente y si las lesiones remielinizadas han aumentado la susceptibilidad a la desmielinización recurrente. Todavía no existe evidencia de si realmente los medicamentos podrían retrasar la progresión clínica (Reich et al., 2017). Es por ello por lo que se recomiendan programas de ejercicio físico para enlentecer el progreso de la discapacidad.

Los síntomas mostrados por los pacientes de EM a menudo dificultan las actividades de la vida diaria, ya que más del 85 % sufren dificultades para caminar, expresado en la reducción de la velocidad de la marcha, disminución de la resistencia al caminar y/o reducción de la estabilidad postural al caminar o estar de pie (Benedict et al., 2011). La relevancia de la marcha viene sustentada por el estudio de Heesen et al. (2008) el cual mostraron que caminar era calificado con mayor frecuencia como la función corporal de mayor importancia entre las personas con EM, valoraba más que la visión, el pensamiento y la memoria, y el habla. Las personas con EM a menudo informan que se sienten frustradas, impotentes y limitadas por la discapacidad y la reducción de movilidad (Ash, 2011). La discapacidad relacionada con la EM tiene consecuencias en la vida cotidiana, incluido el bienestar emocional, las actividades cotidianas, calidad de vida y autonomía (La Rocca, 2011). Por lo que se apoyan aquellos enfoques dedicados a mejorar la movilidad de los pacientes.

Las últimas investigaciones sugieren el entrenamiento de fuerza como herramienta para mejorar la calidad de vida de los pacientes con EM (Mañago et al., 2019). Con ello se busca la mejora de la fuerza, funcionalidad en extremidades inferiores y superiores y mejorar el desempeño de tareas funcionales. Sin embargo, algunos estudios han informado que los entrenamientos de fuerza no han mejorado la movilidad en personas con EM, probablemente porque no son capaces de someterse al estímulo necesario durante el entrenamiento por las limitaciones que esta enfermedad presenta debido a sus síntomas. Por lo tanto, se hace necesario indagar acerca de métodos que

permitan incrementar la intensidad y la frecuencia de entrenamiento en aquellas personas con esclerosis múltiple que, debido a sus grandes limitaciones de movilidad, no pueden desempeñar con facilidad entrenamientos de fuerza tradicional (Cruickshank et. al., 2015).

Cada año son más los estudios que investigan el uso de la restricción del flujo sanguíneo (BFR por sus siglas en inglés) en esta población, ya que podría resultar la solución para aumentar la intensidad de entrenamiento sin necesidad de incrementar la carga externa. El BFR con cargas bajas (low loads, LL-BFR) es una técnica, la cual, mediante la aplicación de torniquetes o manguitos en la parte proximal de la extremidad promueve la hipertrofia muscular y los aumentos de fuerza muscular utilizando el 20-30% de una repetición máxima (1RM) con unos resultados que son comparables a los efectos producidos por el entrenamiento tradicional en rangos de 70-85% de 1 RM (Karabalut et al., 2010). Dada sus características, la BFR resulta en una menor tensión mecánica para las articulaciones y los huesos y es de especial interés para las poblaciones que presentan alguna limitación para levantar cargas cercanas al máximo o que se contraíndique levantar cargas elevadas (Lixandrao et al., 2018). Por lo que, podría resultar una herramienta interesante para aplicar en pacientes con esclerosis múltiple, ya que presentan dificultades para levantar cargas elevadas debido al déficit de fuerza y los problemas de coordinación y equilibrio que esta población presenta.

Revisiones como Grondfelt et al. (2018) revelan que el entrenamiento con BFR se debe considerar como una estrategia para mejorar la hipertrofia muscular y las ganancias de fuerza en adultos mayores. Varias investigaciones han demostrado que combinar el entrenamiento de BFR con el tradicional promueven mayores adaptaciones musculares en varias poblaciones. De forma análoga, se han observado aumentos de fuerza significativos en adultos mayores cuando se realiza oclusión parcial durante la marcha en comparación con caminar sin oclusión. Otras investigaciones como Centner et. al. (2019) recomiendan la BFR para aquellas poblaciones que no pueden tolerar cargas cercanas a las máximas. También informa sobre mejoras en el metabolismo óseo. Otros como Hanke et. al (2020) encuentran mejoras en el VO2 max en deportistas entrenados cuando se aplica la oclusión durante la marcha.

Estos hallazgos han impulsado a pensar que el BFR durante ejercicios con baja carga podría ser una solución para aplicar el estímulo necesario para mejorar la fuerza muscular a pesar de las afecciones de la EM, además de una herramienta a utilizar en algunas actividades como la caminata para obtener mayor beneficio en pacientes con esclerosis múltiple (Learmonth et al., 2013). Se sabe que, la EM desarrolla dificultades en la marcha y por ello se debe prestar atención a mejorar de manera específica la misma, además de contemplar un programa de entrenamiento dedicado a mejorar la fuerza de miembros superiores e inferiores para mejorar la movilidad de los pacientes y que sean capaces de realizar sus actividades del día a día, ya que la debilidad muscular y la espasticidad los limita (Mañago et al., 2019).

Aunque artículos recientes han investigado los efectos del entrenamiento LL-BFR en esclerosis múltiple, actualmente no existe una revisión sistemática que resuma los efectos del LL-BFR en esta población. Por lo tanto, el objetivo de la presente revisión

sistemática es evaluar los efectos del entrenamiento LL-BFR sobre la fuerza muscular, la velocidad de la marcha, la masa muscular, el equilibrio y las respuestas perceptivas de los pacientes con EM, además de proporcionar implicaciones prácticas para futuros programas de ejercicio dedicados a tratar la EM.

2. Procedimiento de revisión

Con el fin de llevar a cabo la presente revisión sistemática, se procedió en primer lugar a realizar una búsqueda general de artículos científicos referidos con la temática expuesta para obtener una amplia calidad de conocimiento sobre el tópico. En su conjunto, la metodología aplicada en esta revisión ha sido organizada y estructurada siguiendo las directrices marcadas por la declaración PRISMA (Moher et al., 2009; Urrútia & Bonfill, 2013). Las bases de datos que se utilizaron para realizar la búsqueda inicial y la sistemática fueron Pubmed, Mendeley y Google scholar. Inicialmente se buscaron los estudios más recientes, a partir del año 2018, para conocer las últimas actualizaciones de la temática y situar un marco teórico. Después, se amplió la búsqueda sin limitación de fecha, ya que al ser un tema novedoso los artículos eran escasos, por lo que se pretendía extraer toda la información posible sobre el tema específico a tratar. Tras ampliar la fecha, se buscó por title / Abstract tanto en Google Scholar como en Pubmed, posteriormente se amplió a 'All fields' en Google Scholar. Por otro lado, se buscó por All fields directamente en Mendeley.

Seguidamente, las palabras que se utilizaron en la búsqueda fueron "multiple sclerosis" "blood flow restriction" "kaatsu", limitando el rastreo a artículos en inglés. Para aumentar la precisión a las palabras descritas anteriormente se emplearon alternativas, como 'OR', así como "blood flow restriction" OR "kaatsu". Además, no se prestó atención a estudios que trataran con otras poblaciones o que no fueran exclusivos de esclerosis múltiple, es decir, que abarcaran también otros pacientes con otras patologías entrenados con BFR (ver Diagrama 1).

Tras realizar la búsqueda e indagación por las distintas bases de datos nombradas, fueron escogidos de forma manual 59 artículos que correspondían adecuadamente con el tópico expuesto, ya fuese enfocado al entrenamiento de fuerza o resistencia, contemplando las bibliografías de las más actuales revisiones sobre entrenamiento con restricción del flujo sanguíneo por si alguno de ellos referenciaba algún estudio llevado a cabo con pacientes con esclerosis múltiple. Seguidamente, tras un proceso de cribado, quedaron finalmente 8 artículos para su lectura completa y tras ello, 6 fueron los empleados definitivamente realizar la presente revisión. La base de datos que más estudios aportó a nivel bibliográfico fue Mendeley (ver Diagrama 1).

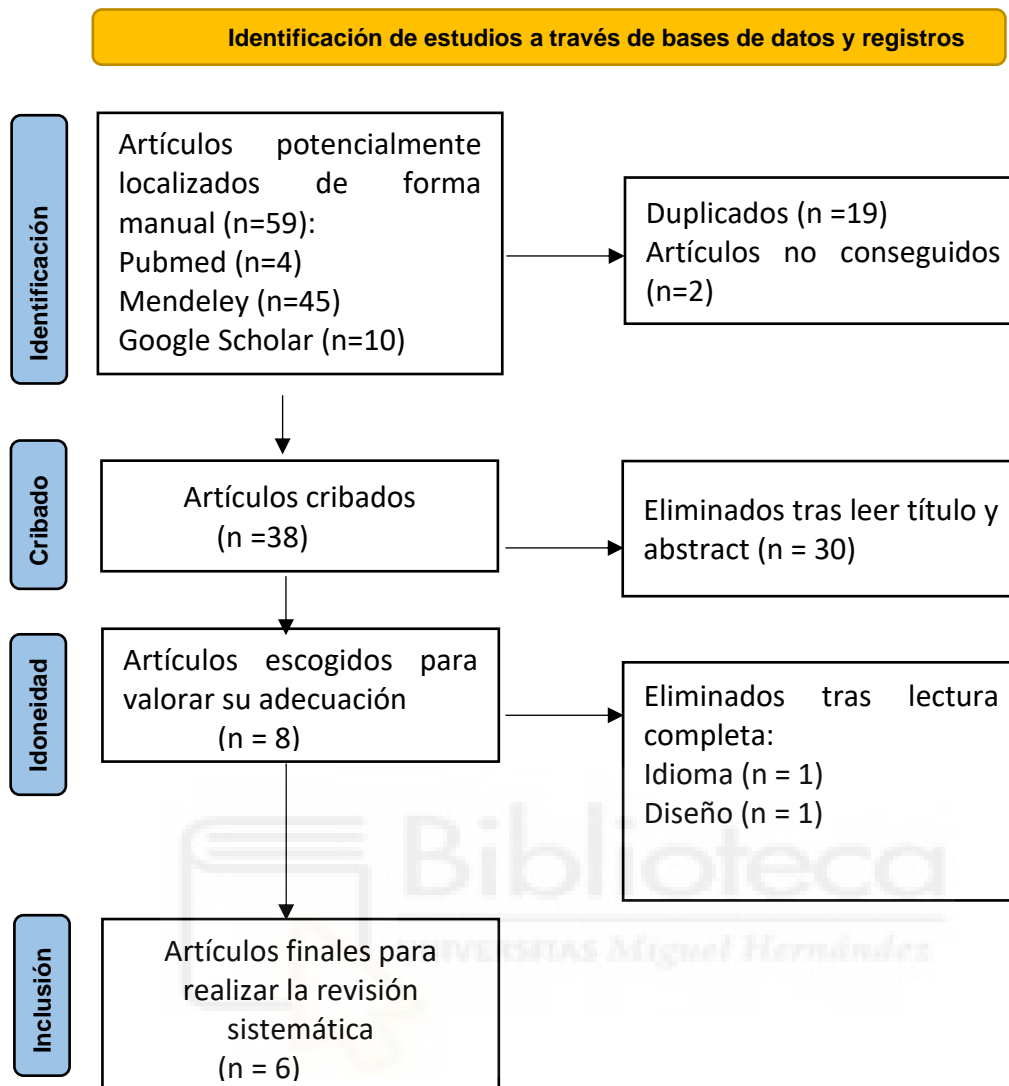


Diagrama 1. Diagrama de flujo PRISMA de 4 niveles.

Al respecto, los 6 artículos finales fueron seleccionados al ajustarse perfectamente con los diferentes criterios de inclusión y exclusión previamente definidos a continuación.

Criterios de exclusión

Una vez finalizada la búsqueda, se procedió a descartar las duplicidades. El resto fue cribado atendiendo a: 1) Título del artículo, (2) Resumen, (3) Resultados. Los artículos de interés procederían a ser de análisis por completo y descartados en caso de NO cumplir alguno de los siguientes requisitos:

- 1) Los participantes no son personas diagnosticadas con EM
- 2) No se utiliza el BFR de baja carga como herramienta en el entrenamiento en al menos uno de los grupos.
- 3) Los resultados no se relacionan con parámetros de mejora de la función física, la fuerza, la hipertrofia, el equilibrio, la coordinación, la marcha, la movilidad, la fatiga y/o capacidad cardiovascular.

Criterios de inclusión:

- 1) Los participantes son personas diagnosticadas con EM.
- 2) Se utiliza el BFR de baja carga como herramienta en el entrenamiento en al menos un grupo.
- 3) Los resultados se relacionan con parámetros de mejora de la función física, la fuerza, la hipertrofia, el equilibrio, la coordinación, la marcha, la movilidad, la fatiga y/o capacidad cardiovascular.

Los artículos seleccionados fueron organizados con el fin de extraer conclusiones en base a los datos que ofrecen. Serán los que nos guíen en los objetivos principales de este TFG: (1) Conocer si es conveniente la metodología BFR para personas con EM y (2) crear una propuesta que contemple la investigación científica actual como alternativa para aplicar el BFR.



Autores y año	Objetivo	Tipo de estudio y muestra	Instrumentos	Intervención de ejercicio físico	BFR	Conclusión (resultados)
(Cohen et al., 2020)	Describir el uso de un programa BFR/LIRT para una persona con EM.	<p>Tipo de estudio: Estudio de caso.</p> <p>Muestra: Mujer de 54 años con antecedentes de EM primaria progresiva durante 13 años con una puntuación de gravedad de discapacidad ampliada de 3,0 sobre 10.</p>	<p>FSS: Escala de gravedad de fatiga.</p> <p>MSWS-12 = escala de caminata de esclerosis múltiple de 12 ítems;</p> <p>PSFS = Escala funcional específica del paciente (En ejecución, escaleras y conducción sin peligro).</p> <p>Fuerza de dinamometría portátil.</p>	Programa de 12 semanas, Frecuencia de 2 veces por semana, intensidad de 20% a 40% de 1 RM y tiempo/duración de 4 series (30-15-15-15 repeticiones, totalizando 75 repeticiones por ejercicio por sesión) o hasta que no pueda ejecutar la parte concéntrica de la actividad.	Presión de oclusión arterial (POA) es del 40 % al 80 % manguito de contorno variable Easi-Fit de un solo puerto de 24 pulgadas de largo y 5 pulgadas de ancho.	<p>El paciente tuvo mejoras medibles después del utilizar la LL-BFR: Se observaron mejoras en la fuerza en todas las pruebas en la semana 12, con 8 de 12 mejorando más allá de los respectivos MDC.</p> <p>Concluyen que la BFR resulta una herramienta en el entrenamiento para aplicar en pacientes con EM.</p>
(Freitas et al., 2021)	Investigar las respuestas perceptivas de pacientes con EM a LLBFR-RE versus ejercicio tradicional de fuerza de alta carga (HL-RE).	<p>Tipo de estudio: Experimental.</p> <p>Muestra: Cuatro hombres y once mujeres diagnosticadas con EM remitente-recurrente EDSS ≤ 6.5. N= 14</p>	<p>-Mediciones cardiovasculares (ABI, presión arterial, total presión de oclusión arterial [tAOP])</p> <p>-Pruebas de 1-RM prensa piernas bilateral.</p> <p>-RPE (escala OMNI-RES).</p> <p>-DOMS: escala analógica verbal visual, Escala de Impacto de Fatiga Modificada (MFIS).</p>	<p>Programa de 14 días:</p> <p>1) LL-BFR: 4 series 30-15-15-15 repeticiones de prensa de piernas y extensión de rodilla al 20% de su 1RM.</p> <p>2) HL-RE: 4 series de 10-10-10-10 repeticiones de los mismos ejercicios al 70% de 1RM sin BFR.</p> <p>El período de descanso fue de 1 min entre series y 5 min entre ejercicios para ambos grupos.</p>	50% BFR.	<p>El grupo HLRE comunicó mayor RPE en comparación a BFR-RE (p<0.05 significativo).</p> <p>No hubo diferencias entre LLBFR y HLRE para el RD.</p> <p>Concluyen que LLBFR-RE es bien tolerado por pacientes con EM, requiere menos esfuerzo muscular que HLRE, y no causa molestias exageradas durante el ejercicio o DOMS elevados hasta 24 horas después del ejercicio.</p>

<p>(Lamberti et al., 2019)</p>	<p>Probar la seguridad, la viabilidad y la eficacia del ejercicio de caminata a intervalos de baja intensidad potenciado por la restricción del flujo sanguíneo (BFR-W) en comparación con la caminata convencional intensiva sobre el suelo (CON-W) para mejorar la velocidad de la marcha y la capacidad funcional en pacientes con esclerosis múltiple (EM) y graves discapacidades de la marcha.</p>	<p>Tipo de estudio: Experimental.</p> <p>Muestra: 24 pacientes (58±5 años; 7 hombres) con EM progresiva.</p> <p>Escala de estado de discapacidad ampliada 5,5-6,5.</p>	<p>Velocidad de la marcha (T25FW).</p> <p>6MW.</p> <p>Equilibrio: Escala Berg Balance de 14 ítems.</p> <p>Fuerza extremidades inferiores: 5 time Sit-to-Stand test.</p> <p>Distancia total recorrida.</p> <p>Cálculo de la potencia.</p> <p>EM sobre fatiga y calidad de vida MFIS, SF-36 y MS-29</p>	<p>Programa de 12 sesiones durante 6 semanas: El grupo BFR-W (n=12) realizó caminatas a intervalos (velocidad marcada por un metrónomo que aumentaba semanalmente) con bandas BFR en los muslos. 5 turnos de caminata a una velocidad lenta prescrita (a partir de 60 pasos/minuto) 1 minuto de descanso entre caminatas. 3 minutos descanso entre turnos.</p> <p>El grupo CON-W (n=12) recibió caminata asistida durante un total de 40 minutos.</p>	<p>Bandas BFR de 6cm. 30% de la PAS.</p>	<p>Los dos grupos no presentaron ninguna diferencia basal. El grupo BFR-W caminó con seguridad y sin limitaciones, con menor aumento del esfuerzo percibido (RPE) ($p<0,001$) y frecuencia cardíaca ($p=0,031$) en comparación con el CON-W. La velocidad de la marcha mejoró significativamente en ambos grupos (BFR-W +13%; CON-W +5%) con mayores aumentos en el grupo BFR-W al final del entrenamiento ($p=0,001$) y en el seguimiento ($p= 0,041$). Los resultados secundarios mejoraron significativamente, sin diferencias entre los grupos. Concluyen que la BFR es una herramienta segura y que puede favorecer significativamente en el equilibrio, la fuerza y la marcha.</p>
<p>(Darvishi et al., 2017)</p>	<p>Investigar el efecto del entrenamiento aeróbico de 8 semanas con flujo sanguíneo restringido sobre el equilibrio estático, la fuerza de los muslos y la hipertrofia de los muslos en mujeres con EM.</p>	<p>Tipo de estudio: Cuasi Experimental.</p> <p>Muestra: 19 mujeres con enfermedad de EM (edad= 56,11±7,43 años e IMC= 22,78±1,78 kg.m-2).</p>	<p>Equilibrio: Balance Berg.</p> <p>Hipertrofia: Método de evaluación transversal del músculo.</p> <p>Fuerza de los muslos: Dinamómetro.</p>	<p>Programa de 8 semanas: Cuatro grupos: entrenamiento aeróbico (A), restricción del flujo sanguíneo (BFR), entrenamiento aeróbico combinado con restricción del flujo sanguíneo (COM) y grupo control (C). Entrenamiento aeróbico de 45 min con 50-60% HRmax en ergómetro.</p>	<p>Manguito de 8 cm de ancho y un cilindro de presión manual para limitar el flujo de sangre en el área de la cadera. Presión de 150-160 mmHg en muslos (50-60%PAS).</p>	<p>El entrenamiento aeróbico con restricción del flujo sanguíneo aumenta el equilibrio($p=0.02$), la fuerza ($=0.001$) y la hipertrofia ($=0.04$) de los muslos en pacientes con EM. Su combinación con el entrenamiento tradicional no obtuvo mejores puntuaciones de equilibrio, fuerza e hipertrofia. Concluyen que LLBFR aumenta el equilibrio, la fuerza y la hipertrofia en pacientes con EM, por lo que se puede utilizar este enfoque en lugar del entrenamiento tradicional para disminuir la discapacidad en pacientes con EM.</p>

<p>(Learmonth et al., 2013)</p>	<p>Identificar la seguridad, aceptabilidad y eficacia del entrenamiento de fuerza Kaatsu en la EM.</p>	<p>Tipo de estudio: Experimental.</p> <p>Muestra: Ocho personas con EM levemente afectadas (N=8).</p>	<p>tejido corporal magro, Masa grasa (DEXA).</p> <p>1RM prensa de piernas, elevación pantorrillas, extensión de piernas, curl de piernas.</p> <p>Velocidad de la marcha: T25FW.</p> <p>Fuerza: Dinamómetro.</p>	<p>Programa de 6 semanas de entrenamiento de fuerza: tres veces por semana de cuatro músculos de las extremidades inferiores (prensa de piernas, elevación de talones, extensión de piernas y curl de piernas) al 30% del 1RM mientras se utiliza el manguito de oclusión. El manguito se infló para los cuatro participantes de la intervención y no se infló para los cuatro participantes del control. Se aumentaba el número de series cada semana.</p>	<p>160 mmHG.</p>	<p>Los resultados de eficacia sugirieron que la velocidad de la marcha mejoró solo en el grupo de intervención (10 %), con cambios mínimos en el grupo de control (-3 %) (p = 0,098). Ambos grupos aumentaron la fuerza en las extremidades inferiores y el tejido corporal magro (6 %), mientras que la masa grasa disminuyó en los que recibieron la intervención (-9 %).</p> <p>Se concluye que el entrenamiento de fuerza de baja intensidad tiene el potencial de aumentar la masa muscular y la fuerza en personas con EM. Sugiere que es una herramienta segura, aceptable y eficaz para las personas con EM.</p>
<p>(Habibi et al., 2021)</p>	<p>Investigar el efecto del ejercicio en la bicicleta estática en el agua con y sin BFR en la frecuencia de pedaleo y la simetría en mujeres con EM.</p>	<p>Tipo de estudio: Cuasi experimental.</p> <p>Muestra: 20 mujeres con EM N=20.</p>	<p>Kinovea software / Casio Exilim EXF1 camera:</p> <p>-Frecuencia de pedaleo derecha/izquierda.</p> <p>-Longitud de simetría.</p>	<p>Programa de 6 semanas, con 3 sesiones por semana: Se dividieron dos grupos, uno con BFR (n=10) y otro sin BFR (n=10). Ambos grupos realizaron bicicleta en el agua. Los sujetos realizaron tres series de 6 minutos y 1 minuto de descanso entre intervalos entre el 60-65% HRmax. El protocolo de entrenamiento duraba 30 minutos, en el que se utilizaban 5 minutos de calentamiento, 18 de entrenamiento y 5 de vuelta a la calma.</p>	<p>96±10 mmHG.</p> <p>Restricción del flujo en ambas piernas.</p>	<p>En ambos grupos se consiguieron resultados significativos en todas las variables que se midieron. No se observaron diferencias entre grupos. Se cree que el motivo fue que la intensidad y la duración no fue el adecuado, además de no ser ejercicios funcionales.</p> <p>Se concluye que no hay diferencias entre entrenar con y sin BFR sobre los parámetros de la marcha de las mujeres con EM.</p>

Resultados

La presente revisión sistemática ha examinado en un total de 6 artículos la eficacia del entrenamiento de fuerza con carga baja y flujo sanguíneo restringido en pacientes con esclerosis múltiple, además de compararlo con el entrenamiento de fuerza convencional con carga moderada a alta.

Tras analizar los resultados de los estudios recopilados, 6 artículos analizados lograron confirmar significativamente los efectos positivos de sus respectivos programas de intervención sobre la respuesta perceptiva, velocidad de la marcha, fuerza, hipertrofia y equilibrio. Además, también se observaron valores relevantes en cuanto algunos parámetros de salud y una mejora de la composición corporal, observándose así aumentos en la masa muscular y reducción de la masa grasa.

En cuanto a los documentos que se enfocaban en investigar si el entrenamiento mediante la restricción del flujo sanguíneo mejoraba la fuerza, se encontraron 4 en pacientes con esclerosis múltiple. En primer lugar, Cohen et al. (2020) mostraron que su programa de fuerza de 12 semanas con BFR produjo una mejora significativa de la fuerza utilizando intensidades entre el 20 y 40% del RM. Además, informaron sobre niveles más bajos de fatiga junto a una mejora de la funcionalidad, las actividades de la vida diaria y la velocidad de la marcha. También Darvishi et al. (2017) obtuvieron mejoras similares en la fuerza tras 8 semanas de entrenamiento aeróbico utilizando el manguito, además de un aumento significativo en la hipertrofia y el equilibrio. Otros estudios como Lamberti et al. (2019) encontraron mejoras en la fuerza de las extremidades inferiores tras 12 sesiones de caminata a intervalos con BFR. Este último trabajo demostró que no se encontraban diferencias significativas en cuanto a la fuerza y la hipertrofia entre el grupo que entrenó con BFR y el que realizó caminata sin utilizarlo. Sin embargo, se observó que el grupo BFR obtuvo un menor aumento del esfuerzo subjetivo percibido (RPE) comparado con el grupo que no lo utilizó, además de una mejora significativa en la velocidad de la marcha únicamente en el grupo BFR.

Del mismo modo, Learmonth et al. (2013) encontraron mejoras en la velocidad de la marcha exclusivamente en el grupo que entrenó con BFR con respecto al grupo control. Además, observaron un aumento significativo de la fuerza en las extremidades inferiores junto a una mejora en la composición corporal tras seis semanas de entrenamiento de fuerza, en las que se ejecutaron ejercicios como prensa de piernas, elevación de talones, extensión de piernas y curl de piernas. Por lo que, concluyen que el entrenamiento con BFR mejora de manera significativa la velocidad de la marcha en pacientes con esclerosis múltiple, además de la fuerza y la hipertrofia.

Por otra parte, uno de los parámetros que más se midió en los estudios de esta revisión fue la fatiga en EM (mediante los test SF-36, MFIS y MS-29), que se vio beneficiada 24 horas después del entrenamiento. Por lo que el entrenamiento mediante el BFR podría brindar la oportunidad de aumentar la frecuencia de entrenamiento, ya que se estima una óptima recuperación entre sesiones. Este último aspecto es relevante

puesto que la mayoría de los estudios encuentran dificultades para aplicar una mayor intensidad y volumen mediante el entrenamiento convencional (Cruickshank et al., 2015). Para precisar, Freitas et al. (2021) estudiaron las respuestas perceptivas del entrenamiento con BFR sobre los pacientes con esclerosis múltiple. Encontraron que es bien tolerado ya que requiere menos esfuerzo, no causa molestias o Dolencia Muscular Retrasada Inicialmente (DOMS por sus siglas en inglés), si lo comparamos con el entrenamiento convencional de alta carga. Esto se debe a que los sujetos con EM encuentran mayor seguridad al realizar los ejercicios de fuerza utilizando una carga externa inferior en los ejercicios de prensa y extensión de rodilla.

Discusión

Tras analizar los resultados de los estudios recopilados, el principal hallazgo fue que el entrenamiento con BFR de baja carga (LL-BFR) y el convencional promovieron ganancias similares en la fuerza muscular. Además, también se encontraron ganancias de masa muscular de igual magnitud. Por lo tanto, se resalta el gran potencial que tiene el entrenamiento mediante LL-BFR en esta población, resultando una alternativa viable y efectiva para promover ganancias en la función muscular.

Este último aspecto se ha visto respaldado por la mayoría de los autores, ya que todos ellos coinciden con la seguridad que ofrecen los programas de LL-BFR en los pacientes con EM al llevar a cabo todos ellos las sesiones de entrenamiento con éxito, mostrándose así a favor la respuesta perceptiva (menor RPE, DOMS y molestias musculares).

De modo similar, la mayoría de los estudios reportaron mejoras sobre la velocidad de la marcha tras utilizar el manguito durante el programa (Lamberti, 2019). Cabe resaltar que los efectos fueron significativamente superiores en el grupo LL-BFR con respecto al grupo que entrenó sin BFR mediante un programa de entrenamiento tradicional, por lo que los autores sugieren implementar el manguito para aumentar la intensidad durante la marcha. De manera análoga, también encontraron mejoras en el equilibrio (Darvishi et al., 2017), por lo que, mejorar ambas capacidades se considera de interés en los pacientes con EM, ya que son las más afectadas con el transcurso de la enfermedad y mejorarlas impediría su deterioro (Heesen et al., 2008).

El entrenamiento mediante LL-BFR puede ser una herramienta favorable para los pacientes con EM, ya que las mejoras en la función muscular (fuerza, potencia, RFD) pueden influir positivamente en la capacidad para realizar actividades de la vida diaria (Mattar et al., 2014). Sin embargo, una limitación que presentaron los estudios es que no estudiaron otros aspectos como la función neuromuscular, ya que no está claro este último en pacientes con esclerosis múltiple. No se han investigado qué adaptaciones tendinosas se dan, además de las adaptaciones mecánicas del tendón/hueso.

Asimismo, se encuentra escasa evidencia en cuanto a la seguridad relativa al BFR. No se encuentran estudios que analicen efectos de riesgo como coagulación de la sangre en EM u otras poblaciones (Grondfelt et al., 2020). Solo un estudio realizó mediciones cardiovasculares en EM (Freitas et al., 2021).

Seguidamente, teniendo en cuenta lo comentado, se resalta la necesidad de continuar aportando mayor investigación sobre esta temática con el fin de obtener mayor evidencia sobre esta herramienta (BFR) en pacientes con EM. Para futuras líneas de investigación se recomienda analizar los diferentes tipos de presión en pacientes con EM con el objetivo de obtener más datos sobre qué presión es más conveniente a utilizar durante el entrenamiento. Las presiones que se llevaron a cabo en esta revisión oscilaron entre el 40-80% de la PAS o 160mmHg.

En cuanto a los programas de intervención empleados por los autores que plantearon entrenamiento de fuerza, implementaron ejercicios guiados por su adecuación para esta población, además de seguir un protocolo de índole estándar con 4 series de 30-15-15-15 repeticiones. También se han observado resultados exitosos en programas de caminata a intervalos (Lamberti et al., 2019). Por lo que, de manera general, en ambos se idearon planificaciones correctamente adaptadas para los pacientes con EM, diseñando sesiones compuestas por calentamientos de 5-10 minutos, parte principal y vuelta a la calma de 5-10. Los tiempos totales fueron de 30-40 minutos como mucho, siendo la frecuencia de 2 a 3 veces por semana. La duración de las intervenciones varió entre 6 y 12 semanas. Gracias a ello, las posibles implicaciones prácticas que pueden surgir a raíz de este trabajo serían la capacidad de creación de distintos programas de ejercicio para pacientes con esclerosis múltiple de fuerza, resistencia y equilibrio, utilizando o no la restricción del flujo sanguíneo de baja carga (LL-BFR), adecuados para mejorar su función en la vida diaria.

Para finalizar, las limitaciones de esta revisión a tener en consideración son, en primer lugar, la escasez de artículos finalmente seleccionados debido a la novedad de la temática. Sin embargo, sí se encuentran varios estudios de BFR con otras poblaciones en las que se ha demostrado que sí se observan todos estos beneficios, por lo que se recomienda realizar más estudios para obtener la posibilidad de contrastar más datos. Por otro lado, todos los artículos analizados presentaban tamaños de muestra relativamente pequeños, inferiores a 100 participantes y en uno de los artículos se trataba de un estudio de caso, dificultando de esta forma la generalización de resultados. También, la duración de los programas de entrenamiento es inferior a 12 semanas, por lo que pudo suponer un obstáculo para conocer si esta herramienta ofrece adherencia al entrenamiento por parte de los pacientes con EM.

Conclusión

Los datos aportados demuestran que, el entrenamiento de baja carga mediante la restricción del flujo sanguíneo es un método eficaz para aplicar en pacientes con EM, ya que reportan respuestas perceptivas favorables además de mejorar algunas cualidades como la fuerza, la marcha, la hipertrofia, el equilibrio y la coordinación, ralentizando así el deterioro de la enfermedad. Cabe resaltar la necesidad de seguir aportando investigación sobre esta índole para disponer de una mayor cantidad de datos que concluir.

Propuesta de intervención

Una vez concluida la revisión de la bibliografía seleccionada y la consiguiente recopilación de resultados, se presenta a continuación una propuesta de intervención cuyos objetivos principales son mejorar los programas de intervención que se han llevado a cabo entre los artículos analizados, además de consolidar las recomendaciones que han demostrado ser válidas para aplicar sobre los pacientes con esclerosis múltiple.

En primer lugar, con la intención de corregir las limitaciones que se han hallado en los estudios analizados, se planteará un programa con una duración superior de 12 semanas, puesto que se ha observado que ningún estudio ha contemplado este aspecto. Por otro lado, respecto a los instrumentos de evaluación, se añadirá la MS-Walking Scale, un cuestionario de autoinforme que mide la capacidad de caminar con puntajes que van desde 12 puntos (sin dificultad para caminar) hasta 60 puntos (extremadamente limitado o sin caminar). En último término, se tratará de precisar la presión del manguito y se llevarán a cabo las mediciones oportunas analizando los eventos adversos, para ello se medirá la creatina kinasa (CK) tras las sesiones de entrenamiento para analizar el riesgo de rabdomiólisis (Loenneke et al., 2014).

Seguidamente, la intervención se llevará a cabo de manera longitudinal durante 18 semanas (4 meses), disponiendo de un grupo de 20 personas con esclerosis múltiple, todas mujeres. Primero se comprobará que la EDSS es menor o igual a 6.5, además de ser diagnosticados con EM todos los participantes y no ser diagnosticadas en otras patologías, exactamente en enfermedades cardiovasculares. Se valorarán las siguientes variables: 12 ítem MS Walking Scale, Modified Fatigue Impact Scale (MFIS), MS Patient-Specific Function Scale, 30s sit-to-stand (30 CST), 6 minutes walking (6MW), además de medir la fuerza con un dinamómetro y 1RM en prensa. Las mediciones de las pruebas nombradas se llevarán a cabo antes de comenzar el programa y se volverá a realizar tras finalizarlo, para comparar los resultados obtenidos pre y post.

Posterior a la evaluación preentrenamiento, comenzará el periodo de 18 semanas de ejercicio de fuerza, que contará con 3 sesiones por semana, separadas entre ellas por 48 horas y con una duración de 60 minutos, dedicando 10 minutos a la parte de calentamiento en la que se llevará a cabo mediante ejercicios de movilidad de la musculatura a trabajar en la sesión, 40 minutos a la parte principal y 10 minutos de vuelta a la calma. Los participantes se separarán en dos grupos de 10, uno de ellos entrenará con una presión del manguito inferior (50% del BFR) y el otro con alta presión (80% del BFR), siguiendo las recomendaciones de la revisión de Minniti et al., (2020) para evitar riesgos, entre ellos, evitar que la presión sea constante (no sobrepasar los 30 minutos con el manguito, por ejemplo).

En cuanto a la organización de la planificación, se emplearán bloques de cuatro semanas. Las dos primeras semanas se tratará de familiarizar a los participantes con el entrenamiento de fuerza y se les enseñará la escala de percepción subjetiva del esfuerzo (RPE) para que aprendan a autorregularse. Esta será la variable que se utilice para medir la intensidad de los entrenamientos. Del mismo modo, también aprenderán la escala de

percepción del discomfort (RPD), una escala que se utilizará para describir las sensaciones fisiológicas desagradables asociadas con el ejercicio. Esta última va de 0 a 10, desde no producir incomodidad hasta producir máxima incomodidad. No se debe confundir con el RPE, ya que se utilizarán de manera conjunta para limitar la intensidad y el volumen intraserie, controlando la sensación dolorosa y trabajando en un rango óptimo para elevar el umbral de dolor en los pacientes con esclerosis múltiple.

Tras estas semanas de familiarización y tras cerciorar que los participantes comprenden y utilizan correctamente tanto el RPE como el RPD, comenzará el primer bloque de cuatro semanas en el que se buscará un aumento de la capacidad de trabajo junto a un descenso del RPD en los participantes. Para ello, la metodología empleada será la misma en los dos grupos, realizarán 4 series de 30-15-15-15 repeticiones en los ejercicios de prensa de piernas, extensión de piernas, curl de piernas y aducción/abducción de cadera, todos ellos movimientos que implican la musculatura de la marcha, con descansos entre series de 30 a 60 segundos. Ambos grupos trabajarán sobre un RPE de 6-7 (intensidad baja-moderada), que corresponde con cargas entre el 20-40% del RM. El RPD será el mismo para ambos grupos, sobre un valor absoluto de 3-4 máximo, que se prescribirá junto al RPE. Por cada comienzo de bloque habrá un descenso del volumen en la primera semana, realizando 3 series de 30-15-15 repeticiones de los mismos ejercicios. Las siguientes semanas del bloque se llevarán a cabo de la misma forma que se ha descrito anteriormente.

Tras terminar el programa, se procederá a realizar una evaluación final post intervención a los participantes mediante las herramientas mencionadas, para lograr valores pre y post de las diferentes variables descritas.

En cuanto a los materiales utilizados en la intervención, se instará de gomas elásticas para llevar a cabo el calentamiento de la musculatura que se va a trabajar en la sesión (miembro inferior), además de las máquinas necesarias propias de una sala de musculación para llevar a cabo los ejercicios seleccionados (prensa de piernas, Leg Extension, Leg Curl y Adductor/Abductor Machine).

Finalmente, mediante esta propuesta de intervención se pretende principalmente incidir sobre la mejora de la fuerza con la consiguiente mejora de la funcionalidad en pacientes con esclerosis múltiple a través del desempeño de un conjunto de ejercicios de fuerza utilizando el BFR. A su vez, de forma secundaria, se busca la mejora de la marcha junto a valores más bajos en parámetros relacionados con la fatiga. Todo ello enfocado hacia pacientes con EM con el fin de conseguir ralentizar o incluso frenar la progresión de este trastorno neurodegenerativo.

Referencias bibliográficas

1. Asch, P.V. (2011). Impact of Mobility Impairment in Multiple Sclerosis 2 - Patients' Perspectives. *European neurological review*, 6, 115.
2. Ascherio, A., & Munger, K. L. (2016). Epidemiology of Multiple Sclerosis: From Risk Factors to Prevention-An Update. *Seminars in neurology*, 36(2), 103–114. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1579693>
3. Benedict, R. H., Holtzer, R., Motl, R. W., Foley, F. W., Kaur, S., Hojnacki, D., & Weinstock-Guttman, B. (2011). Upper and lower extremity motor function and cognitive impairment in multiple sclerosis. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*, 17(4), 643–653. <https://doi.org/10.1017/S1355617711000403>
4. Bjornevik, K., Cortese, M., Healy, B. C., Kuhle, J., Mina, M. J., Leng, Y., ... & Ascherio, A. (2022). Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. *Science*.
5. Brownlee, W. J., Hardy, T. A., Fazekas, F., & Miller, D. H. (2017). Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. *Lancet (London, England)*, 389(10076), 1336–1346. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30959-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30959-X)
6. Centner, C., Wiegel, P., Gollhofer, A., & König, D. (2019). Effects of Blood Flow Restriction Training on Muscular Strength and Hypertrophy in Older Individuals: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports medicine (Auckland, N.Z.)*, 49(1), 95–108. <https://doi.org/10.1007/s40279-018-0994-1>
7. Cohen, E. T., Cleffi, N., Ingersoll, M., & Karpatkin, H. I. (2021). Blood-Flow Restriction Training for a Person With Primary Progressive Multiple Sclerosis: A Case Report. *Physical therapy*, 101(3), pzaa224. <https://doi.org/10.1093/ptj/pzaa224>
8. Cruickshank, T. M., Reyes, A. R., & Ziman, M. R. (2015). A systematic review and meta-analysis of strength training in individuals with multiple sclerosis or Parkinson disease. *Medicine*, 94(4), e411. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000411>
9. Darvishi, M., Rafiei, M., Moradi Kellardeh, B., & Keshavarz, S. (2017). Effect of aerobic training with blood flow restricting on static balance, lower extremity strength, and thigh hypertrophy in females with multiple sclerosis. *Report of Health Care*, 3(2), 33-41.
10. Freitas, E., Miller, R. M., Heishman, A. D., Aniceto, R. R., Larson, R., Pereira, H. M., Bembem, D., & Bembem, M. G. (2021). The perceptual responses of individuals with multiple sclerosis to blood flow restriction versus traditional

- resistance exercise. *Physiology & behavior*, 229, 113219.
<https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2020.113219>
11. GBD 2015 Neurological Disorders Collaborator Group (2017). Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet. Neurology*, 16(11), 877–897. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30299-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30299-5)
 12. Grønfeldt, B. M., Lindberg Nielsen, J., Mieritz, R. M., Lund, H., & Aagaard, P. (2020). Effect of blood-flow restricted vs heavy-load strength training on muscle strength: Systematic review and meta-analysis. *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports*, 30(5), 837-848.
<https://doi.org/10.1111/sms.13632>
 13. Habibi R, Barati A, Akoochakian M, Sebyani M, Shirzad E. [Effect of Exercise With Stationary Bike in Water with and Without Blood Flow Restriction on Step Frequency and Step Length Symmetry of Women With Multiple Sclerosis (Persian)]. *Scientific Journal of Rehabilitation Medicine*. 2021; 10(2):320-331.
<https://doi.org/10.32598/sjrm.10.2.12>
 14. Hanke AA, Wiechmann K, Suckow P, Rolff S. [Effectiveness of blood flow restriction training in competitive sports]. *Der Unfallchirurg*. 2020 Mar;123(3):176-179. DOI: 10.1007/s00113-020-00779-6. PMID: 32030479.
 15. Heesen, C., Böhm, J., Reich, C., Kasper, J., Goebel, M., & Gold, S. M. (2008). Patient perception of bodily functions in multiple sclerosis: gait and visual function are the most valuable. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 14(7), 988–991. <https://doi.org/10.1177/1352458508088916>
 16. Karabulut, M., Abe, T., Sato, Y., & Bembem, M. G. (2010). The effects of low-intensity resistance training with vascular restriction on leg muscle strength in older men. *European journal of applied physiology*, 108(1), 147–155.
<https://doi.org/10.1007/s00421-009-1204-5>
 17. Kaunzner, U. W., Al-Kawaz, M., & Gauthier, S. A. (2017). Defining Disease Activity and Response to Therapy in MS. *Current treatment options in neurology*, 19(5), 20. <https://doi.org/10.1007/s11940-017-0454-5>
 18. Lamberti, N., Straudi, S., Donadi, M., Tanaka, H., Basaglia, N., & Manfredini, F. (2020). Effectiveness of blood flow-restricted slow walking on mobility in severe multiple sclerosis: A pilot randomized trial. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*, 30(10), 1999–2009.
<https://doi.org/10.1111/sms.13764>
 19. Larocca N. G. (2011). Impact of walking impairment in multiple sclerosis: perspectives of patients and care partners. *The patient*, 4(3), 189–201.
<https://doi.org/10.2165/11591150-000000000-00000>

20. Learmonth, Y., Kistler, B., Ensari, I., Sandroff, B., Fitschen, P., Wilund, K., & Motl, R. (2013). A novel approach to low level resistance training in multiple sclerosis; Kaatsu occlusion training. *Multiple Sclerosis*, 19(11), 557. Retrieved from <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L71361417>
21. Lixandrão, M. E., Ugrinowitsch, C., Berton, R., Vechin, F. C., Conceição, M. S., Damas, F., Libardi, C. A., & Roschel, H. (2018). Magnitude of Muscle Strength and Mass Adaptations Between High-Load Resistance Training Versus Low-Load Resistance Training Associated with Blood-Flow Restriction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports medicine (Auckland, N.Z.)*, 48(2), 361–378. <https://doi.org/10.1007/s40279-017-0795-y>
22. Loenneke, J. P., Thiebaud, R. S., & Abe, T. (2014). Does blood flow restriction result in skeletal muscle damage? A critical review of available evidence. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*, 24(6), e415–e422. <https://doi.org/10.1111/sms.12210>
23. Mark M. Mañago, Stephanie Glick, Jeffrey R. Hebert, Susan Coote, Margaret Schenkman; Strength Training to Improve Gait in People with Multiple Sclerosis: A Critical Review of Exercise Parameters and Intervention Approaches. *Int J MS Care* 1 March 2019; 21 (2): 47–56. doi: <https://doi.org/10.7224/1537-2073.2017-079>
24. Mattar, M. A., Gualano, B., Perandini, L. A., Shinjo, S. K., Lima, F. R., Sá-Pinto, A. L., & Roschel, H. (2014). Safety and possible effects of low-intensity resistance training associated with partial blood flow restriction in polymyositis and dermatomyositis. *Arthritis research & therapy*, 16(5), 473. <https://doi.org/10.1186/s13075-014-0473-5>
25. Minniti, M. C., Statkevich, A. P., Kelly, R. L., Rigsby, V. P., Exline, M. M., Rhon, D. I., & Clewley, D. (2020). The Safety of Blood Flow Restriction Training as a Therapeutic Intervention for Patients With Musculoskeletal Disorders: A Systematic Review. *The American journal of sports medicine*, 48(7), 1773–1785. <https://doi.org/10.1177/0363546519882652>
26. Munger, K. L., Zhang, S. M., O'Reilly, E., Hernán, M. A., Olek, M. J., Willett, W. C., & Ascherio, A. (2004). Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology*, 62(1), 60–65. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000101723.79681.38>
27. Reich, D. S., Lucchinetti, C. F., & Calabresi, P. A. (2018). Multiple Sclerosis. *The New England journal of medicine*, 378(2), 169–180. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1401483>

28. Sawcer, S., Franklin, R. J., & Ban, M. (2014). Multiple sclerosis genetics. *The Lancet. Neurology*, 13(7), 700–709. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70041-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70041-9)
29. University of California, San Francisco MS-EPIC Team:, Cree, B. A., Gourraud, P. A., Oksenberg, J. R., Bevan, C., Crabtree-Hartman, E., Gelfand, J. M., Goodin, D. S., Graves, J., Green, A. J., Mowry, E., Okuda, D. T., Pelletier, D., von Büdingen, H. C., Zamvil, S. S., Agrawal, A., Caillier, S., Ciocca, C., Gomez, R., Kanner, R., ... Hauser, S. L. (2016). Long-term evolution of multiple sclerosis disability in the treatment era. *Annals of neurology*, 80(4), 499–510. <https://doi.org/10.1002/ana.24747>

