



educación
SORIA



Universidad de Valladolid

Trabajo de Fin de Grado

Eficacia del efecto cruzado en personas con esclerosis múltiple: una revisión sistemática

Alumno: Diego Chavarría Apodaca

Tutor: José Losa Reyna

Trabajo de Fin de Grado

Ciencias de la Actividad Física y el Deporte

Facultad de Educación

UNIVERSIDAD DE VALLADOLID

Curso 2023/24

Tabla de Contenido

Resumen.....	1
Introducción	3
Marco teórico	3
Objetivos e hipótesis	6
Metodología	7
Búsqueda: Términos, pregunta PICO y bases de datos	7
Criterios de inclusión y exclusión.....	7
Evaluación del riesgo de sesgo	9
Resultados	9
Selección de estudios	9
Características de los estudios	10
Tipos de estudio	10
Características de la muestra.....	11
Características de la intervención	13
Variables analizadas.....	18
Riesgo de sesgo de los estudios incluidos.....	24
Discusión.....	32
Conclusiones	36
Aplicaciones prácticas	36
Limitaciones y futuras líneas de investigación	37
Referencias bibliográficas.....	39

Índice de Tablas

Tabla 1. <i>Ecuaciones de búsqueda según base de datos consultada y resultados obtenidos</i>	8
Tabla 2. <i>Tipos de diseño y características de la muestra de los estudios incluidos</i>	11
Tabla 3. <i>Características de la intervención y medición de resultados en los estudios incluidos</i>	14
Tabla 4. <i>Cuadro resumen de las capacidades evaluadas en cada estudio</i>	19
Tabla 5. <i>Resultados relevantes de variables neuromusculares de extremidades inferiores</i> ...	20
Tabla 6. <i>Resultados relevantes de variables neuromusculares de extremidades superiores</i> .	23
Tabla 7. <i>Resultados relevantes de variables cardiorrespiratorias</i>	25
Tabla 8. <i>Resultados relevantes de rango de movimiento</i>	26
Tabla 9. <i>Resultados relevantes de capacidad funcional extremidades inferiores</i>	27
Tabla 10. <i>Resultados relevantes de capacidad funcional extremidades superiores</i>	30
Tabla 11. <i>Resultados relevantes de calidad de vida</i>	31

Índice de Figuras

Figura 1. <i>Identificación, cribado e inclusión de los estudios</i>	10
Figura 2. <i>Tipos de ensayos incluidos en la revisión</i>	11
Figura 3. <i>Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos</i>	32

Resumen

Objetivos: El objetivo del presente estudio fue evaluar la eficacia de diferentes intervenciones de entrenamiento contralateral en pacientes con esclerosis múltiple (EM), su impacto en la calidad de vida y comparar la eficacia de dicho entrenamiento con respecto al entrenamiento directo.

Métodos: Fue establecida la pregunta PICO. Se incluyeron estudios en inglés o castellano que mencionaran efecto cruzado (o sinónimos MeSH de la *National Library of Medicine (NIH)*) y esclerosis múltiple, excluyendo revisiones, meta-análisis y otros tipos específicos de documentos. La búsqueda se llevó a cabo el día 15/02/2024 en las bases de datos Web Of Science y Scopus. Finalmente, se evaluó el riesgo de sesgo mediante la herramienta RoB-2 de Cochrane para ensayos clínicos aleatorizados.

Resultados: Tras un riguroso cribado de 2089 estudios, 9 de ellos fueron incluidos en esta revisión (ensayos clínicos sin grupo de control, estudios piloto controlados aleatorizados, estudios controlados aleatorizados y no aleatorizados). La muestra fue de 134 sujetos en total, tanto hombres como mujeres, con los tres tipos principales de EM. Las variables analizadas fueron neuromusculares, cardiorrespiratorias, capacidad funcional, rango de movimiento y calidad de vida.

Discusión: Se ha observado una variabilidad en los resultados a la hora de interpretarlos, así como a la hora de compararlos con otras poblaciones. No ha sido posible compararlos con revisiones específicas sobre el efecto cruzado en personas con esclerosis múltiple, debido a la inexistencia de estas.

Conclusiones: Se confirma la eficacia del efecto cruzado de intervenciones neuromusculares y en personas con esclerosis múltiple. Sin embargo, esta eficacia fue variable en función de la intervención y de las pruebas de evaluación utilizadas, pudiendo producir mejoras directas en variables neuromusculares e indirectas en la calidad de vida. Finalmente, aun mostrando una menor efectividad comparado con el entrenamiento directo, el entrenamiento contralateral podría ser útil como una primera intervención de cara a introducir entrenamiento directo posteriormente.

Palabras clave: Efecto cruzado, entrenamiento contralateral, esclerosis múltiple.

Abstract

Objectives: *The objective of this study was to evaluate the effectiveness of different contralateral training interventions in patients with multiple sclerosis (MS), their impact on quality of life, and to compare the effectiveness of such training with respect to direct training.*

Methods: *The PICO question was established. Studies in English or Spanish that mentioned cross-effect (or MeSH synonyms from the National Library of Medicine (NIH)) and multiple sclerosis were included, excluding reviews, meta-analyses, and other specific types of documents. The search was conducted on 02/15/2024 in the Web Of Science and Scopus databases. Finally, the risk of bias was assessed using the Cochrane RoB-2 tool for randomized clinical trials.*

Results: *After a rigorous screening of 2089 studies, 9 of them were included in this review (clinical trials without a control group, randomized controlled pilot studies, randomized and non-randomized controlled studies). The sample was a total of 134 subjects, both men and women, with the three main types of MS. The variables analyzed were neuromuscular, cardiorespiratory, functional capacity, range of motion and quality of life.*

Discussion: *There has been observed variability in the results when interpreting them, as well as when comparing them with other populations. It has not been possible to compare them with specific reviews on the cross-effect in people with multiple sclerosis, due to the non-existence of these.*

Conclusions: *The effectiveness of the cross-effect of neuromuscular interventions and in people with multiple sclerosis is confirmed. However, this effectiveness was variable depending on the intervention and the evaluation tests used and could produce direct improvements in neuromuscular variables and indirect improvements in quality of life. Finally, even showing a lower effectiveness compared to direct training, contralateral training could be useful as a first intervention to introduce direct training later.*

Keywords: *Cross-education, contralateral training, multiple sclerosis.*

Introducción

La esclerosis múltiple es una enfermedad autoinmune que destruye la mielina del sistema nervioso central, afectando principalmente a adultos jóvenes. Según estimaciones de 2020, aproximadamente 2.8 millones de personas en todo el mundo viven con EM, siendo las mujeres las más propensas a desarrollarla (Walton et al., 2020). La diversidad de síntomas entre los pacientes y su impacto en la calidad de vida subraya la necesidad imperante de terapias efectivas que aborden tanto los síntomas físicos como cognitivos, siendo el ejercicio físico uno de los tratamientos no farmacológicos más prometedores.

El efecto o entrenamiento cruzado es un fenómeno por el cual el entrenamiento de una extremidad puede resultar en mejoras neuromusculares en la extremidad contralateral no entrenada. Este efecto ha sido documentado desde el siglo XIX y ha generado un interés creciente como posible estrategia de rehabilitación para pacientes con afectaciones unilaterales. En el contexto de la EM, donde los pacientes pueden experimentar hemiplejias parciales o pérdidas significativas de movilidad, el entrenamiento contralateral se postula como una intervención prometedora de cara a facilitar la rehabilitación y mejorar la calidad de vida de los pacientes con hemiplejias parciales de las extremidades.

La motivación para realizar esta revisión sistemática surge de la necesidad de explorar intervenciones rehabilitadoras innovadoras que puedan ofrecer beneficios significativos a las personas con EM. A pesar de la prevalencia de la enfermedad y su impacto en la vida de los pacientes, existe una escasez de estudios que investiguen el uso del efecto cruzado en esta población. Esta revisión busca llenar ese vacío, proporcionando una comprensión más profunda de cómo el entrenamiento de fuerza contralateral puede ser utilizado para mejorar los resultados de rehabilitación en personas con EM.

Marco Teórico

Según el tesoro MeSH, creado por la Biblioteca Nacional de Medicina de Estados Unidos, “la esclerosis múltiple es un trastorno autoinmune que afecta principalmente a adultos jóvenes y se caracteriza por la destrucción de la mielina del sistema nervioso central”. La prevalencia de la EM en 2020 fue de 43.95 personas por cada 100.000 habitantes, siendo la probabilidad de tener la enfermedad de las mujeres el doble respecto a la de los hombres (Walton et al., 2020). Esto va de la mano con un aumento general en la prevalencia de las enfermedades autoinmunes a nivel mundial (Miller, 2023).

La EM se manifiesta en diferentes formas, incluyendo la remitente recurrente (EMRR), la primaria progresiva (EMPP) y la progresiva secundaria (EMPS), cada una con un patrón distinto de síntomas y progresión. La EMRR comienza con episodios recurrentes con recuperación completa o casi completa, pero con el tiempo la recuperación se vuelve incompleta y la discapacidad aumenta (McGinley et al., 2021). En el caso de la EMPP, el empeoramiento es continuo desde el inicio de los síntomas, sin remisiones o recurrencias de episodios. Aproximadamente un 20% de los pacientes presentan un empeoramiento progresivo y constante tras los primeros episodios de remisión y recaída, lo que se clasifica como EMPS. Otros autores, como Thompson et al. (2018), también incluyen un cuarto tipo de EM, el síndrome clínicamente aislado (SCA), siendo este un episodio único con síntomas durante 24 horas como mínimo.

Los principales síntomas de los pacientes con EM son espasticidad, fatiga, alteración de la marcha, ataxia, temblores, disfunciones tanto de la vejiga como sexuales e intestinales, depresión, deterioro cognitivo, problemas visuales y dolor (Thompson et al. 2018). Todos estos síntomas afectan negativamente a la salud de los individuos que la padecen, disminuyendo así su calidad de vida. Estos mismos autores señalan también el ejercicio físico como uno de los principales tratamientos no farmacológicos para algunos de los síntomas físicos, como la ataxia o la alteración de la marcha (Thompson et al. 2018). Respecto a esto, diversos tipos de entrenamiento han sido utilizados en la rehabilitación de pacientes con EM, como el entrenamiento interválico de alta intensidad (Campbell et al., 2018), el entrenamiento con cargas (Andreu-Caravaca et al., 2022), el entrenamiento aeróbico (Grazioli et al., 2019) o incluso estos dos últimos combinados (Correale et al., 2021).

Es ya conocida la eficacia de la rehabilitación, mediante los tipos de entrenamiento mencionados anteriormente, en personas con EM, pero la mayoría de estos se centran en protocolos bilaterales, sin tener en cuenta las frecuentes afectaciones o hemiplejias parciales que estos presentan. Además, tampoco se han tenido en cuenta el grado de afectación de las extremidades, que en muchas ocasiones conlleva pérdidas de la movilidad de manera completa o casi completa, lo cual impide a estas personas ejercitarse con esa extremidad. Por tanto, se hace necesario explorar otras opciones más viables que permitan obtener los beneficios del ejercicio para este tipo de pacientes.

La primera vez que se hizo referencia en la literatura científica al efecto cruzado fue en el estudio de Volkman et al. (1858, como se citó en Calvert y Carson, 2022), en el que reportó

un aumento de la agudeza táctil en el dedo homólogo contralateral no sometido al entrenamiento con una tarea de discriminación entre dos puntos. Scripture et al. (1894), 36 años después de este descubrimiento, mostraron cómo su protocolo de entrenamiento unilateral había provocado no solamente un aumento en la fuerza de compresión de la mano entrenada, sino también de la no entrenada mediante la “práctica indirecta”, siendo esta la primera vez que se demostraba la existencia de este efecto cruzado en el ámbito de la fuerza. Desde entonces, se ha seguido investigando este efecto, como pudimos comprobar mediante la búsqueda del término “*cross-education*” (y sus sinónimos mostrados en la ecuación de búsqueda presentada más adelante) en las bases de datos Web of Science y Scopus, las cuales arrojaron 1989 y 2450 resultados respectivamente. Sin embargo, los mecanismos de funcionamiento siguen sin ser definitivos. Algunos estudios defienden una posible adaptación a nivel cortical como motivo principal (Frazer et al., 2018; Manca et al., 2018; Ruddy y Carson, 2013), pero todos coinciden en la necesidad de seguir investigando para determinar su funcionamiento.

El efecto cruzado ha sido utilizado en diversos tipos de intervenciones, en su gran mayoría con protocolos de entrenamiento neuromusculares para el aumento de la fuerza, como el entrenamiento de fuerza (EF) isocinético (Andrushko et al., 2018a) o el EF concéntrico y excéntrico (Tseng et al., 2020), aunque también con otro tipo de intervenciones como la electroestimulación (Maffiuletti et al., 2006) y otras menos usuales, como un protocolo con “*foam roller*” (Kasahara et al., 2022) u otro con vibración (Aydin et al., 2020).

La investigación sobre del efecto cruzado ha ido en parte dirigida al uso como método potencial de rehabilitación en pacientes con afectaciones unilaterales como consecuencia de infartos, algo que estudiaron las revisiones de Ehrensberger et al. (2016) y Russell et al. (2017); y confirmó la de Lim y Madhavan (2023), añadiendo también contraindicaciones de algunos tipos de protocolos comúnmente usados en dichos pacientes, como la estimulación con corriente directa transcraneal o el uso de ejercicio aeróbico (por su aplicación bilateral). También ha sido analizado el uso del efecto cruzado en otras poblaciones, como los pacientes con inmovilizaciones unilaterales (Farthing et al., 2011; Pearce et al., 2013) o el estudio de Andrushko et al. (2018a) donde demostró que el efecto cruzado funcionaba en dicha población independientemente del tipo de entrenamiento de fuerza aplicado en la extremidad ejercitada (isométrico, concéntrico y excéntrico). Aun así, el uso de este efecto en pacientes con afectaciones unilaterales en EM ha sido poco investigado.

Un aspecto a resaltar es, bajo el conocimiento del autor de este trabajo, la ausencia de revisiones bibliográficas, sistemáticas o meta-análisis específicas sobre dicho uso del efecto cruzado como intervención en la población con EM. Tras las búsquedas en las bases de datos consultadas, solamente se consiguió recuperar una revisión narrativa relacionada de la autora más relevante en este campo (Manca y Deriu, 2019). Una limitación de dicho documento es que se trata de una revisión narrativa muy amplia y basada principalmente en hipótesis, por lo que hay que destacar la novedad y necesidad del presente trabajo, ya que se trataría de la primera revisión sistemática sobre el efecto cruzado y su utilización en personas con EM.

Objetivos e Hipótesis

El objetivo general de esta revisión sistemática es evaluar la eficacia del efecto cruzado de diferentes intervenciones en personas con EM.

A continuación, se presentan los objetivos específicos:

- Determinar el efecto de intervenciones de entrenamiento contralateral sobre aspectos neuromusculares en la extremidad no entrenada en pacientes con EM.
- Analizar la efectividad del entrenamiento contralateral comparado con el entrenamiento directo en esta población.
- Evaluar el impacto del entrenamiento contralateral en la calidad de vida de los pacientes con EM.

Las hipótesis asociadas a los objetivos específicos se muestran a continuación:

- El entrenamiento contralateral resultará en una mejora significativa en la fuerza de la extremidad no entrenada en pacientes con EM.
- Aunque el entrenamiento contralateral será efectivo en pacientes con EM, el entrenamiento directo provocará mejoras más significativas.
- El entrenamiento contralateral mejorará de manera general la calidad de vida, así como aspectos específicos de esta, como el rango de movimiento y capacidad cardiorrespiratoria, en pacientes con EM.

Metodología

El tipo de estudio que se va a llevar a cabo es una revisión sistemática. A continuación, se presenta la metodología llevada a cabo en este estudio.

Búsqueda: Términos, Pregunta PICO y Bases de Datos

En primer lugar, se procedió con el establecimiento de los términos de búsqueda. Para ello, se estableció previamente una pregunta según la estrategia PICO (paciente, intervención, comparación de intervenciones y resultados), determinando que el paciente era aquel con EM en cualquier grado, la intervención era el entrenamiento contralateral, la comparación era entre ambas extremidades y el resultado (*outcome*) era la existencia de efecto cruzado sobre la extremidad no entrenada, siendo la pregunta PICO final: ¿Genera el entrenamiento contralateral un efecto cruzado en la extremidad no entrenada en personas con EM?

Una vez establecida la pregunta PICO y la estrategia, los siguientes términos clave “*contralateral strength training*”, “*cross effect*” y “*multiple sclerosis*”, fueron utilizados para encontrar sinónimos. Se buscaron los términos anteriormente mencionados en el buscador MeSH de la *National Library of Medicine (NIH)*. Al no hallar resultados salvo en el caso de la EM (sinónimos poco relevantes en este caso), se procedió a buscar revisiones sistemáticas sobre el entrenamiento de fuerza contralateral en tres bases de datos: Web Of Science (WOS), Scopus y Cochrane Library. Esto permitió ampliar el vocabulario de búsqueda, incluyendo terminología nueva: “*cross education*”, “*cross-education*”, “*cross training*”, “*cross-training*”, “*cross transfer*”, “*cross-transfer*”, “*contralateral training*”, “*contralateral repeated bout effect*”, “*repeated bout effect*”, “*interlimb transfer*” y “*bilateral transfer*”.

Con todos estos términos de búsqueda se diseñaron dos ecuaciones de búsqueda, una para Web Of Science y otra para Scopus (ver **Tabla 1**), las cuales fueron utilizadas para realizar una única y definitiva búsqueda en cada base de datos el día 15/02/2024.

Criterios de Inclusión y Exclusión

Se estableció que los criterios de inclusión serían registros que estuviesen en inglés o castellano y mencionaran “*contralateral strength training*” (o cualquiera de los sinónimos establecidos en la ecuación de búsqueda) y “*multiple sclerosis*”.

Tabla 1

Ecuaciones de búsqueda según base de datos consultada y resultados obtenidos

Base de datos	Ecuación de búsqueda	Resultados
Web Of Science	((TS=(Cross education) OR TS=(cross-education) OR TS=(cross training) OR TS=(cross-training) OR TS=(cross transfer) OR TS=(cross-transfer) OR TS=(contralateral training) OR TS=(contralateral strength training) OR TS=(contralateral repeated bout effect) OR TS=(repeated bout effect) OR TS=(interlimb transfer) OR TS=(bilateral transfer)) AND TS=(multiple sclerosis))	1247
Scopus	((TITLE-ABS-KEY(Cross education) OR TITLE-ABS-KEY(cross-education) OR TITLE-ABS-KEY(cross training) OR TITLE-ABS-KEY(cross-training) OR TITLE-ABS-KEY(cross transfer) OR TITLE-ABS-KEY(cross-transfer) OR TITLE-ABS-KEY(contralateral training) OR TITLE-ABS-KEY(contralateral strength training) OR TITLE-ABS-KEY(contralateral repeated bout effect) OR TITLE-ABS-KEY(repeated bout effect) OR TITLE-ABS-KEY(interlimb transfer) OR TITLE-ABS-KEY(bilateral transfer)) AND TITLE-ABS-KEY(multiple sclerosis))	842

Los criterios de exclusión fueron ciertos tipos de estudio (revisiones, meta-análisis, cartas al editor, erratas y comunicaciones).

Uno de los estudios, aunque cumplía todos los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión no pudo ser incluido en esta revisión por no poder conseguir acceso al texto completo de este, al no estar disponible de manera abierta online y no obtener respuesta del autor a la petición de envío de este por ResearchGate (Rossi et al., 2007).

Evaluación del Riesgo de Sesgo

Para evaluar el riesgo de sesgo de los artículos incluidos se utilizó la segunda versión de la herramienta RoB-2 de Cochrane para ensayos clínicos aleatorizados (Sterne et al., 2019).

RoB-2 está organizado por tipos de sesgo, enfocándose en diferentes aspectos del diseño, la conducta y la presentación de informes del ensayo. Dentro de cada dominio consta de una serie de preguntas de señalización, que tienen como objetivo obtener información sobre las características del ensayo relevantes para el riesgo de sesgo. Mediante un algoritmo, se genera un juicio sobre el riesgo de sesgo que surge de cada dominio, basado en las respuestas a las preguntas de señalización. El juicio puede ser de 'Bajo' o 'Alto' riesgo de sesgo, o puede expresar 'Algunas preocupaciones'.

Resultados

Selección de Estudios

El proceso completo puede encontrarse de manera detallada en la **Figura 1**.

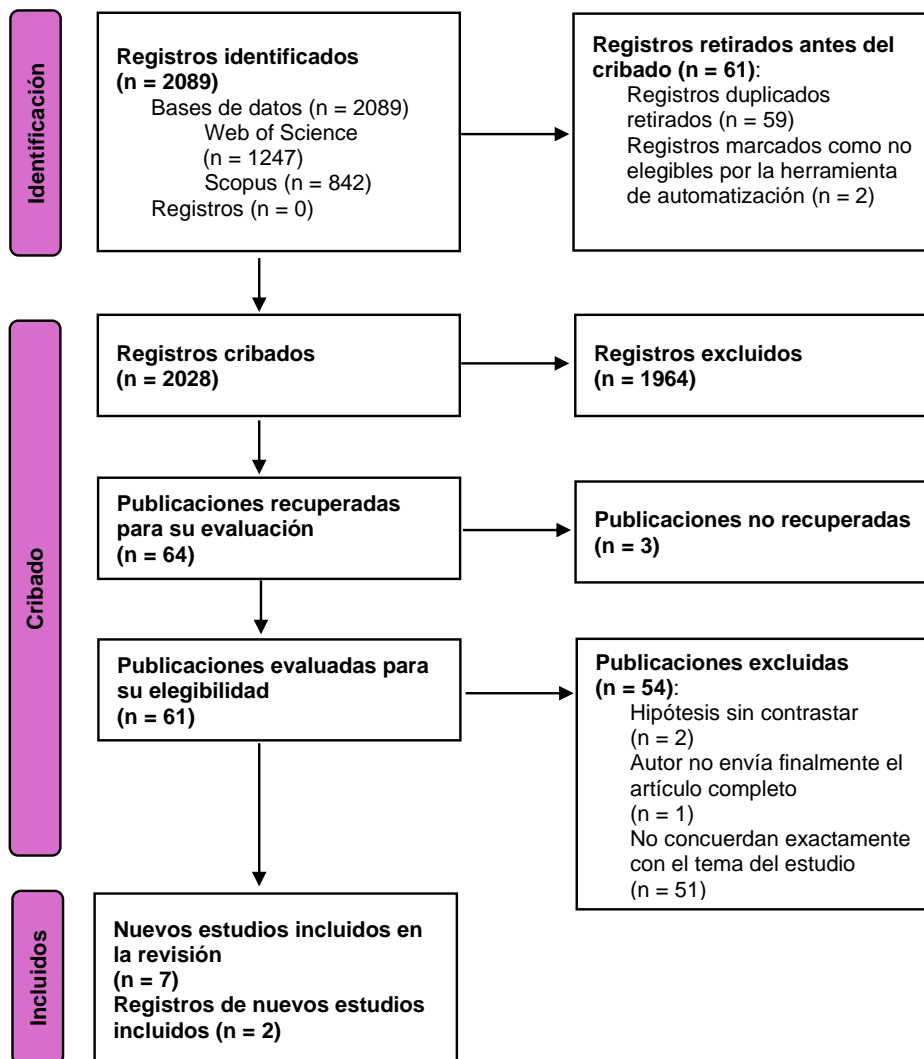
La búsqueda arrojó un total de 2089 resultados, 1247 y 842 en Web of Science y Scopus, respectivamente (**Tabla 1**).

Los 2089 registros fueron exportados a la herramienta de automatización (Zotero), siendo eliminados los duplicados y los determinados como no elegibles por dicha herramienta, quedando así un total de 2028 registros.

El filtrado se llevó a cabo mediante la lectura del título y del resumen, quedando 64 artículos resultantes, los cuales se leyeron completos, pudiendo así discriminar 10 artículos que cumplían todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión. Un último filtrado descartó finalmente tres de los diez artículos, dos por ser artículos sobre otros temas que solamente hipotetizaban sobre el tema de esta revisión (sin dar evidencias de ningún tipo) y el tercero por no poder conseguir acceso a este, dando como resultado 7 artículos finales.

Posteriormente, al buscar uno de los documentos se halló también otro artículo de la misma autora que también cumplía todos los criterios de inclusión y exclusión anteriormente descritos, por lo que se añadió a esta revisión. Esto ocurrió también con otro registro hallado en la bibliografía de uno de los artículos ya incluidos.

Finalmente, los artículos restantes en total (y por tanto incluidos en esta revisión) fueron 9.

Figura 1*Identificación, cribado e inclusión de los estudios*

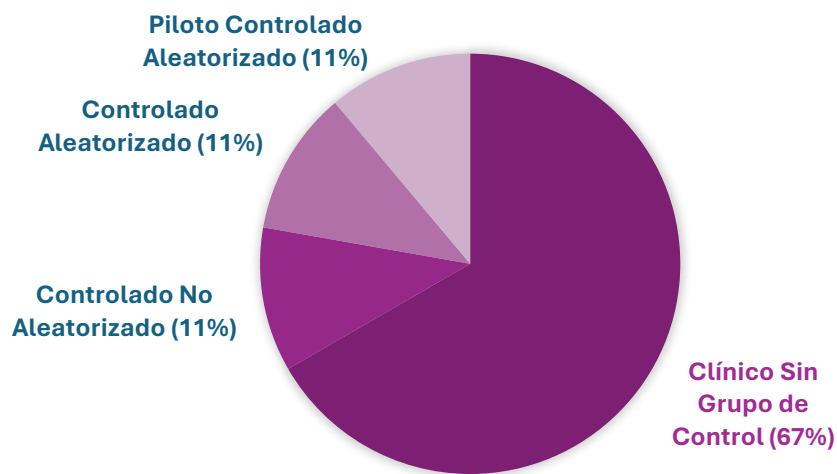
Características de los Estudios

Tipos de Estudio

En la **Figura 2** puede encontrarse un esquema de los tipos de estudio incluidos, siendo la mayoría (6), ensayos clínicos sin grupo control (Jonsdottir et al., 2019; Manca et al., 2016; Manca et al., 2020b; Mannella et al., 2021; Mannella et al., 2023, Oglesby, 1994), uno era un ensayo controlado no aleatorizado (Carpinella et al., 2009), otro un ensayo controlado aleatorizado (Manca et al., 2017a) y otro un estudio piloto controlado aleatorizado (Manca et al., 2020a). Es importante recalcar que el estudio de Carpinella et al. (2009), aun teniendo

Figura 2

Tipos de ensayos incluidos en la revisión



grupo de control, no ofreció los resultados obtenidos en las variables de dicho grupo. Todos los estudios incluidos finalmente en este trabajo estaban escritos en inglés. El tipo de estudios incluidos y las características específicas de la muestra pueden encontrarse en la [Tabla 1](#). La autoreferencia al marcador no es válida..

Características de la Muestra

Los sujetos de los estudios incluidos eran tanto hombres como mujeres, con edades comprendidas entre 22 y 73 años (49,2 años de media en los sujetos en los que se especificaba la edad). El tamaño de la muestra fue desde 1 sujeto (Manca et al., 2020b) hasta 30 (Manca et al., 2017a), con una media total de 14,9 sujetos/estudio para un total de 134 sujetos incluidos en esta revisión. En prácticamente todos los estudios la mayoría de los sujetos eran mujeres (72,4 % de los sujetos en los que se especificaba el sexo). Además, es interesante resaltar que hubo un estudio en el que no se concretó el sexo de los sujetos (Mannella et al., 2023).

En referencia al tipo de EM, algunos de los estudios incluyeron sujetos con los tres tipos principales (EMRR, EMPP y EMPS) (Carpinella et al., 2009; Jonsdottir et al., 2019; Mannella et al., 2021). Sin embargo, otros solamente incluyeron algún tipo de EM: un estudio incluyó sujetos con EMRR y EMPP (Manca et al., 2016), otros solamente con EMRR

(Manca et al., 2017a; Manca et al., 2020a; Manca et al., 2020b) y otro especifica que 6 sujetos tenían la forma crónica de la enfermedad (EMPP o EMPS) y 3 tenían remisiones y

Tabla 2

Tipos de diseño y características de la muestra de los estudios incluidos

Estudio	Diseño	Tamaño de muestra y sexo	Tipo de EM	Rango de puntuación EDSS
Carpinella et al. (2009)	No Aleatorizado	GE: 7 (4M/3H) GC: 9 *	PS: 4 RR: 2 PP: 1	GE: 4.5-6.5 GC: sanos
Jonsdottir et al. (2019)	No controlado	18 (12M/6H)	PS: 6 RR: 11 PP: 1	4-8
Manca et al. (2016)	No controlado	8 (6M/2H)	RR: 7 PP: 1	2-5.5
Manca et al. (2017a)	ECA	EFC: 15 (11M/4H) EFD: 15 (13M/2H)	RR: 30	EFC: 3-4.5 EFD: 2.5-3.6
Manca et al. (2020a)	EPCA	EFC: 12 (10M/2H) EFD: 13 (9M/4H)	RR: 25	EFC: 2-5.5 EFD: 2-5
Manca et al. (2020b)	No controlado	1H	RR: 1	6
Mannella et al. (2021)	No controlado	7 (5M/2H)	PS: 3 RR: 3 PP: 1	2-7
Mannella et al. (2023)	No controlado	20 *	-	-
Oglesby (1994)	No controlado	9 (6M, 3H)	RR: 3 PP/PS: 6	-

Nota. ECA = ensayo controlado aleatorizado, EDSS = Expanded Disease State Scale, EFC = entrenamiento de fuerza contralateral, EFD = entrenamiento de fuerza directo, EM = esclerosis múltiple, EPCA = estudio piloto controlado aleatorizado, GC = grupo de control, GE = grupo experimental, H = hombres, M = mujeres, PP = primaria progresiva, PS = progresiva secundaria, RR = remitente recurrente, * = sexo no especificado.

exacerbaciones (EMRR) (Oglesby, 1994). Uno de los estudios no especificó el tipo de EM que presentaron sus sujetos (Mannella et al., 2023).

En referencia a la gravedad de las consecuencias de la EM, los sujetos presentaron valores en la Escala Expandida del Estado de Discapacidad (EDSS) entre 2-7, salvo en el caso del grupo de control del estudio de Carpinella et al. (2009), formado por sujetos sanos. Además, hubo dos estudios que no lo especificaron (Mannella et al., 2023; Oglesby, 1994).

Características de la Intervención

Las características de la intervención, así como la medición de los resultados llevada a cabo en los estudios, puede encontrarse de manera detallada en la **Tabla 3**.

Duración de la Intervención.

La duración de las intervenciones fue desde 8 días (Carpinella et al., 2009) hasta 18 semanas (Manca et al. 2020b). Tres de los estudios presentaron intervenciones de 6 semanas (Manca et al., 2016; Manca et al., 2017a; Manca et al., 2020a). Solamente dos de los estudios incluidos llevaron a cabo un seguimiento posterior (Manca et al., 2016; Manca et al., 2017a).

Tipo de Intervención.

Cuatro de los estudios incluidos basaron su intervención en entrenamiento isocinético (Manca et al., 2016; Manca et al., 2017a; Manca et al., 2020a, Manca et al., 2020b), otros tres estudios utilizaron robots (Carpinella et al., 2009; Mannella et al., 2021; Mannella et al., 2023), otro un entorno virtual (Jonsdottir et al., 2019) y otro un electroestimulador portátil (Oglesby, 1994).

En tres de los estudios se llevó a cabo la misma intervención (6 semanas de entrenamiento de fuerza isocinético de dorsiflexores de tobillo, 3 series de 4 repeticiones a 10° y 45°/s), solamente variando la existencia de grupo de control (Manca et al., 2016; Manca et al., 2017a; Manca et al., 2020a).

Tabla 3

Características de la intervención y medición de resultados en los estudios incluidos

Estudio	Intervención	Extremidad tratada, más/menos afectada	Medición de resultados
Carpinella et al. (2009)	Protocolo de rehabilitación con robot. Movimientos de alcance de objetivos del centro hacia los lados	Superior, más afectada	Duración de la trayectoria (s) Métrica de sacudida ($1/s^2$) Desviación lateral 9HPT (brazo tratado y no tratado) Escala de severidad del temblor (temblor cinético, temblor de intención)
Jonsdottir et al. (2019)	Seis juegos de rehabilitación de agarre de objetos virtuales con progreso en la dificultad	Superior, más afectada	9HPT (brazo tratado y no tratado) BBT (brazo tratado y no tratado) EQ-5D VAS SF-12 MCS SF-12 PCS
Manca et al. (2016)	6 semanas de entrenamiento de fuerza isocinético concéntrico de los músculos dorsiflexores del tobillo. 3x4 reps. 45°/s velocidad angular 3x4 reps. 10°/s Con seguimiento posterior	Inferior (tobillo), menos afectada	Máximo trabajo (en julios) y momento máximo (Nm) a 10°/s y a 45°/s en ambas extremidades 6MWT (m) 10MTW (s) TUG (s) MSQoL-54

Estudio	Intervención	Extremidad tratada, más/menos afectada	Medición de resultados
Manca et al. (2017a)	6 semanas de entrenamiento de fuerza isocinético concéntrico de los músculos dorsiflexores del tobillo. 3x4 reps. 45°/s velocidad angular 3x4 reps. 10°/s Con seguimiento posterior	Inferior (tobillo), menos afectada en grupo EFC, más afectada en grupo EFD	Máximo trabajo (en julios) y momento máximo (Nm) a 10°/s y 45°/s. Momento medio (Nm) y trabajo total (julios) a 180°/s. Índice de fatiga entre el 1 ^{er} y 3 ^{er} tercio de las repeticiones, y entre el 1 ^{er} y el 2 ^o . 10MTW (s) TUG (s) 2MWT (m) 6MWT (m)
Manca et al. (2020a)	6 semanas de entrenamiento de fuerza isocinético concéntrico de los músculos dorsiflexores del tobillo. 3x4 reps. 45°/s velocidad angular 3x4 reps. 10°/s	Inferior (tobillo), menos afectada en grupo EFC, más afectada en grupo EFD	Momento máximo (Nm) a 10°/s y 45°/s (en ambas piernas y cambios en asimetrías) Velocidad de marcha (m/s) Tiempo de zancada (s) Cadencia (zancadas/min) Longitud de zancada (m) Pico de potencia generada por el tobillo (W/kg) (en ambas piernas y cambios en asimetrías) Momento del tobillo (Nm) (en ambas piernas) ROM pasivo de tobillo (grados) (en ambas piernas)

Estudio	Intervención	Extremidad tratada, más/menos afectada	Medición de resultados
Manca et al. (2020b)	Programa isocinético concéntrico de alta intensidad de 18 semanas (6 semanas de entrenamiento de los dorsiflexores del tobillo no afectado [EFC], + 2 ciclos de EFD [EFD-1, EFD-2] de 6 semanas para los dorsiflexores más afectados)	Inferior (tobillo), ambas extremidades	MRC MVIC (Nm) Máximo trabajo (en julios) y momento máximo (Nm) a 10°/s y 45°/s. EMG RMS DF (mV) Frecuencia de potencia media de dorsiflexores (Hz) AROM (grados) 2MWT (m) 6MWT (m) 10MTW (sec y m/s) MSQoL-54
Mannella et al. (2021)	Protocolo de entrenamiento con robot de 4 semanas (3 sesiones a la semana), dos bloques de 4x4min con 1 min de descanso entre series	Superior (muñeca), más afectada	Error de seguimiento (grados) Error figural (grados) ROM activo y pasivo (grados) Fuerza isométrica media (kg) Fuerza máxima de agarre (kg) Test submáximo de fuerza de agarre (kg) 9HPT PRWE

Estudio	Intervención	Extremidad tratada, más/menos afectada	Medición de resultados
Mannella et al. (2023)	Protocolo de entrenamiento con resistencia excéntrica con robot de 8 semanas (40% [\pm 5% según desarrollo] de la fuerza máxima del participante), 3 veces a la semana	Superior (muñeca), más o menos afectada (a criterio propio)	Fuerza de muñeca (flexión, extensión, abducción y aducción) en la extremidad entrenada y la no entrenada
Oglesby (1994)	6 semanas de electroestimulación portátil a 8 pulsos por segundo, comenzando por 2 sesiones de 15 min de estimulación el primer día (+15 min cada día hasta máx. 1 ½ horas por sesión, subiendo la intensidad del estímulo)	Inferior (cuádriceps), más o menos afectada (aleatorio salvo por un sujeto con catéter)	Cuestionario de seguimiento Torque máximo medio, fuerza media y pendiente de fatiga media con variables de tiempo, grupo y tiempo/grupo % MVIC final respecto al 1% MVIC que ofrece el electroestimulador

Nota. 2MWT (m) = 2-minute walking test (meters), 6MWT (m) = 6-minute walking test (metres), 9HPT = Nine Hole Peg Test, 10MTW (s) = 10-meter timed walk (segundos), AROM = rango de movimiento activo, BBT = Box and Block Test, DF = dorsiflexores, EFC = entrenamiento de fuerza contralateral, EFD = entrenamiento de fuerza directo, EMG = electromiografía, EQ-5D VAS = EuroQol visual analogue scale, MRC = Medical Research Council scale for strength, MSQoL-54 = Multiple Sclerosis Quality of Life 54 ítems, MVIC = contracción isométrica voluntaria máxima, Nm = newtons metro, PRWE = Patient Rated Wrist Evaluation, QoL = cuestionario de calidad de vida, RMS = raíz cuadrada media de amplitud de la señal EMG rectificadas, ROM = rango de movimiento, SF-12 MCS = Short-Form 12 Health Survey Mental Component Score, SF-12 PCS = Short-Form 12 Health Survey Physical Component Score, TUG (s) = Timed Up and Go (segundos)

Extremidad Tratada.

En cuatro de los estudios la extremidad tratada fue una de las superiores (Carpinella et al., 2009; Jonsdottir et al., 2019; Mannella et al., 2021; Mannella et al., 2023), mientras que en los cinco restantes fue una de las inferiores. Respecto a la afectación de dichas extremidades, se trató la extremidad más afectada en tres estudios (Carpinella et al., 2009; Jonsdottir et al., 2019; Mannella et al., 2021), la menos afectada en el estudio de Manca et al. (2016), una u otra según el grupo en dos estudios (Manca et al., 2017a; Manca et al., 2020a), una u otra según el sujeto en dos estudios (Mannella et al., 2023; Oglesby, 1994) y ambas en el estudio de Manca et al. (2020b).

Variables Analizadas

Debido a la heterogeneidad de la metodología empleada por los estudios incluidos, se ha sintetizado qué parámetros se evaluaron en cada estudio en la **Tabla 4**. Se puede observar que el componente más evaluado fue el neuromuscular, seguido de la capacidad funcional. Otros componentes como el cardiorrespiratorio, el rango de movimiento (ROM) y la calidad de vida solamente fueron considerados en 3 estudios cada uno.

A continuación, se desglosarán en detalle las metodologías empleadas para cada uno de los componentes.

Variables Neuromusculares.

Siete de los 9 estudios incluidos analizaron variables neuromusculares. Los 7 valoraron la fuerza máxima, pero solo dos de ellos valoraron también la resistencia a la fatiga muscular (Manca et al., 2017a; Oglesby, 1994). También se midieron otras variables, como la fuerza media y el trabajo total (Manca et al., 2017a), el reclutamiento de fibras durante una contracción isocinética voluntaria máxima (Manca et al., 2020b) y la tolerancia a la intensidad de estimulación (Oglesby, 1994). Los resultados de variables neuromusculares obtenidos en las extremidades inferiores pueden encontrarse de manera detallada en la **Tabla 5**; y los de las extremidades superiores en la **Tabla 6**.

Tabla 4*Cuadro resumen de las capacidades evaluadas en cada estudio*

Estudio	Neuromuscular	Cardiorrespiratoria	ROM	Capacidad Funcional	Calidad de Vida
Carpinella et al. (2009)	-	-	-	X	-
Jonsdottir et al. (2019)	-	-	-	X	X
Manca et al. (2016)	X	X	-	X	X
Manca et al. (2017a)	X	X	-	X	-
Manca et al. (2020a)	X	-	X	X	-
Manca et al. (2020b)	X	X	X	X	X
Mannella et al. (2021)	X	-	X	X	-
Mannella et al. (2023)	X	-	-	-	-
Oglesby (1994)	X	-	-	-	-

Nota. ROM = rango de movimiento.

Variables Cardiorrespiratorias.

Solamente 3 de los estudios analizaron variables cardiovasculares, en concreto la capacidad cardiorrespiratoria submáxima mediante el uso del 6-minute walking test (6MWT) (Manca et al., 2016; Manca et al., 2017a; Manca et al., 2020b). Los resultados de variables cardiorrespiratorias pueden encontrarse detallados en la **Tabla 7**.

Tabla 5*Resultados relevantes de variables neuromusculares de extremidades inferiores*

Variable	Grupo EM				Grupo Control		
	Manca et al. (2016)						
	Extremidad Intervención			Extremidad Control			
	Pre vs post	Post vs seguimiento	Pre vs seguimiento	Pre vs post	Post vs seguimiento	Pre vs seguimiento	
PM 10°/s	+12% ↑	-5% ↓	+6% ↑	+25% ↑	-11% ↓	+11% ↑	NA
MW 10°/s	+53% ↑	-22% ↓	+19% ↑	+33% ↑	-15% ↓	+13% ↑	
PM 45°/s	+22% ↑	-12% ↓	+7% ↑	+23% ↑	-8% ↓	+13% ↑	
MW 45°/s	+42% ↑	-22% ↓	+11% ↑	+39% ↑	-21% ↓	+10% ↑	
	Manca et al. (2017a)						
	Pre vs post	Pre vs seguimiento	Pre vs post	Pre vs post	Pre vs seguimiento		
PM 10°/s MW 10°/s	+4.1 Nm ↑	+2.1 Nm ↑	+5.7 Nm ↑	+5.7 Nm ↑	+2.6 Nm ↑	NA	
PM 45°/s	+2.8 J ↑	+1 J ↑	+3.5 J ↑	+3.5 J ↑	+1.9 J ↑		
MW 45°/s	+3 Nm ↑	+1.7 Nm ↑	+6.7 Nm ↑	+6.7 Nm ↑	+4.9 Nm ↑		
MM 180°/s	+2.5 J ↑	+1.2 J ↑	+3.4 J ↑	+3.4 J ↑	+2.1 J ↑		
TW 180°/s	+4.2 Nm ↑	+2.6 Nm ↑	+5 Nm ↑	+5 Nm ↑	+3 Nm ↑		
F.I. 1° vs 3°	+59.8 Nm ↑	+42.4 Nm ↑	+92.6 Nm ↑	+92.6 Nm ↑	+63.4 Nm ↑		
F.I. 1° vs 2°	-17.4% ↑	-14.8% ↑	-19.3% ↑	-19.3% ↑	-18.1% ↑		
	-37.9% ↑	-29.1% ↑	-21% ↑	-21% ↑	-17.2% ↑		

Variable	Grupo EM				Grupo Control
Manca et al. (2020a)					
	Más afectada		Menos afectada		
	EFD	EFC	EFD	EFC	
PM 10°/s	+14.4% ↑	+27.2% ↑	-0.3% ↓	+16.8% ↑	NA
PM 45°/s	+17.0% ↑	+31.8% ↑	+1.2% ↑	+14.9% ↑	
Pico de potencia	+30.4% ↑	+40.2% ↑	+43.5% ↑	+20.9% ↑	
Momento del tobillo	-3.2% ↑	-4.9% ↑	+0.9% ↓	-1.2 % ↑	
Manca et al. (2020b)*					
	Postest tras EFC	Postest tras EFD-1 (vs pretest; vs anterior)	Postest tras EFD-2 (vs pretest; vs anterior)		
MRC	+1 punto ↑	+2 puntos ↑ ; +1 punto ↑	+2 puntos ↑ ; 0 puntos =		NA
MVIC	+60 Nm ↑	+102 Nm ; +42 Nm ↑	+181 Nm ↑ ; +79 Nm ↑		
PM 10°/s	+139 Nm ↑	+145 Nm ↑ ; +6 Nm ↑	+159 Nm ↑ ; +14 Nm ↑		
MW 10°/s	+43 J ↑	+44 J ↑ ; +1 J ↑	+62 J ↑ ; +18 J ↑		
PM 45°/s	0 Nm =	+91 Nm ↑ ; +91 Nm ↑	+126 Nm ; +35 Nm ↑		
MW 45°/s	0 J =	+41 J ↑ ; +41 J ↑	+43 J ↑ ; +2 J ↑		
EMG RMS	+0.0547 mV ↑	+0.2557 mV ↑ ; +0.201 mV ↑	+0.2237 mV ↑ ; -0.032 mV ↓		
Frecuencia de potencia media	+28.7 Hz ↑	+36.5 Hz ↑ ; +7.8 Hz ↑	+24.7 Hz ↑ ; -11.8 Hz ↓		

Variable	Grupo EM		Grupo Control
	Oglesby (1994)		
	Extremidad Intervención	Extremidad Control	
Torque máximo medio	+37.59% ↑	+19.48% ↑	NA
Fuerza media	+39.99% ↑	+26.73% ↑	
Pendiente de fatiga media	-2%/s aprox. ↑	-1.7%/s aprox. ↑	
% MVIC		+5.59% ↑	

Nota. Los resultados en negrita indican significancia estadística tras el tratamiento ($p < 0.05$). EFC = entrenamiento de fuerza contralateral, EFD = entrenamiento de fuerza directo, EFD-1 = primer ciclo de EFD, EFD-2 = segundo ciclo de EFD, EM = esclerosis múltiple, EMG = electromiografía, F.I. = índice de fatiga, Hz = hercios, J = julios, MM = momento medio, MRC = Medical Research Council scale for strength, mV = milivoltios, MVIC = contracción isométrica voluntaria máxima, MW = trabajo máximo, NA = no aplica, Nm = newtons metro, PM = momento máximo, RMS = raíz cuadrada media de amplitud de la señal EMG rectificadas, TW = trabajo total, ↑ = mejora, ↓ = empeora, * = no se puede establecer una significancia estadística en este estudio.

Tabla 6

Resultados relevantes de variables neuromusculares de extremidades superiores

Estudio	Variable	Grupo EM		Grupo Control
		Extremidad Intervención	Extremidad Control	
Mannella et al. (2021)	Fuerza isométrica media	Flexión: +2.77 kg ↑	Flexión: NE ↑	NA
		Abducción: +1.08 kg ↑	Extensión: NE ↑	
		Aducción: +2.51 kg ↑	Abducción: +3.84 kg ↑	
			Aducción: NE ($p=.06$) ↑	
	Fuerza máxima de agarre	-0.35 kg ↓	+0.82 kg ↑	
	Test submáximo de fuerza de agarre	+60.12% ↑	+78.0% ↑	
Mannella et al. (2023)	Fuerza de muñeca	Flexión: +14.66 N ↑	-	NA
		Extensión: +18.79 N ↑		
		Abducción: +4.16 N ↑		
		Aducción: +20.67 N ↑		

Nota. Los resultados en negrita indican significancia estadística tras el tratamiento ($p<0.05$). EM = esclerosis múltiple, N = newtons, NA = no aplica, NE = no especificado, ↑ = mejora, ↓ = empeora.

Rango de Movimiento.

Tres de los estudios analizaron también el ROM. Uno de ellos analizó el ROM pasivo (Manca et al., 2020a), otro el ROM activo (AROM) (Manca et al., 2020b) y otro analizó ambos (Mannella et al., 2021). Los resultados de ROM pueden encontrarse más detalladamente en la **Tabla 8**.

Capacidad Funcional.

Siete de los estudios analizaron la capacidad funcional de dos articulaciones. Cuatro de ellos valoraron la capacidad funcional del tobillo (Manca et al., 2016, Manca et al., 2017a; Manca et al., 2020a; Manca et al., 2020b) y los 3 restantes la capacidad funcional de muñeca (Carpinella et al., 2009; Jonsdottir et al., 2019; Mannella et al., 2021). Los resultados detallados de capacidad funcional de las extremidades inferiores se muestran en la **Tabla 9**; y los de las extremidades superiores en la **Tabla 10**.

Calidad de Vida.

Tres de los 9 estudios valoraron la calidad de vida de los sujetos, dos de ellos mediante el uso del cuestionario específico para esta población, el *Multiple Sclerosis Quality of Life* de 54 ítems (MSQoL-54) (Manca et al., 2016; Manca et al., 2020b) y otro estudio mediante el uso del cuestionario *Short-Form 12 Health Survey Component Score*, mental y físico (SF-12 MCS, SF-12 PCS). Los resultados de ROM pueden encontrarse de forma más detallada en la **Tabla 11**.

Riesgo de Sesgo de los Estudios Incluidos.

El riesgo de sesgo de cada uno de los estudios incluidos en esta revisión puede encontrarse en la **Figura 3**. De todos los estudios incluidos, 3 expresaron un bajo riesgo de sesgo, 3 expresaron algunas preocupaciones de riesgo de sesgo y finalmente 3 expresaron un alto riesgo de sesgo.

La categoría de “proceso de aleatorización” fue sido el apartado que más riesgo de sesgo obtuvo de algunos de los estudios incluidos, expresando algunas preocupaciones en tres estudios (Carpinella et al., 2009; Mannella et al., 2021; Mannella et al., 2023), principalmente por falta de información en dichos estudios respecto a este ámbito. En dos de los estudios incluidos se detectó un alto riesgo de sesgo en el proceso de aleatorización (Manca et al., 2016; Manca et al., 2020b), debido a la inexistencia de este por falta de un grupo de control.

Tabla 7*Resultados relevantes de variables cardiorrespiratorias*

Variable	Grupo EM		Grupo Control		
Manca et al. (2016)					
6MWT	+8% ↑		NA		
Extremidad Intervención		Extremidad Control			
Manca et al. (2017a)					
	Pre vs post	Pre vs seguimiento	Pre vs post	Pre vs seguimiento	
6MWT	+27.1 m ↑	+13.3 m ↑	+34.6 m ↑	+14.5 m ↑	NA
Manca et al. (2020b)*					
	Postest tras EFC	Postest tras EFD-1 (respecto a pretest; respecto al anterior)	Postest tras EFD-2 (respecto a pretest; respecto al anterior)		
6MWT	+55 m ↑	+45 m ↑ ; -10 m ↓	+40 m ↑ ; -5 m ↓		NA

Nota. Los resultados en negrita indican significancia estadística tras el tratamiento ($p < 0.05$). 6MWT (m) = 6-minute walking test (metres), EFC = entrenamiento de fuerza contralateral, EFD = entrenamiento de fuerza directa, EFD-1 = primer ciclo de EFD, EFD-2 = segundo ciclo de EFD, EM = esclerosis múltiple, NA = no aplica, ↑ = mejora, ↓ = empeora, * = no se puede establecer una significancia estadística en este estudio.

Tabla 8*Resultados relevantes de rango de movimiento*

Variable	Grupo EM				Grupo Control
Manca et al. (2020a)					
	Más afectada		Menos afectada		
	EFD	EFC	EFD	EFC	
ROM pasivo de tobillo	+3.8% ↑	+3.0% ↑	+3.4% ↑	+2.6% ↑	NA
Manca et al. (2020b)*					
	Postest tras EFC	Postest tras EFD-1 (respecto a pretest; respecto al anterior)		Postest tras EFD-2 (respecto a pretest; respecto al anterior)	
AROM de tobillo	+9° ↑	+11° ↑ ; +2° ↑		+15° ↑ ; +4° ↑	NA
Mannella et al. (2021)					
	Extremidad Intervención		Extremidad Control		
AROM	Flexión: NE ($p=.61$)		Flexión: NE ($p=.87$)		NA
	Extensión: NE ($p=.74$)		Extensión: NE ($p=.60$)		
	Abducción: NE ($p=.09$)		Abducción: NE ($p=.31$)		
	Aducción: NE ($p=.74$)		Aducción: NE ($p=.74$)		

Variable	Grupo EM	Grupo Control
ROM pasivo	Flexión: NE ($p=.72$)	-
	Extensión: NE ($p=.74$)	-
	Abducción: NE ($p=.46$)	-
	Aducción: NE ($p=.074$)	-

Nota. Los resultados en negrita indican significancia estadística tras el tratamiento ($p<0.05$). AROM = rango de movimiento activo, EFC = entrenamiento de fuerza contralateral, EFD = entrenamiento de fuerza directo, EFD-1 = primer ciclo de EFD, EFD-2 = segundo ciclo de EFD, EM = esclerosis múltiple, NA = no aplica, NE = no especificado, ROM = rango de movimiento, ↑ = mejora, ↓ = empeora, * = no se puede establecer una significancia estadística en este estudio.

Tabla 9

Resultados relevantes de capacidad funcional extremidades inferiores

Variable	Grupo EM	Grupo Control
	Manca et al. (2016)	
10MTW	-9.7% ↑	NA
TUG	-11.3% ↑	

Variable	Grupo EM				Grupo Control
	Manca et al. (2017a)				
	Extremidad Intervención		Extremidad Control		
	Pre vs post	Pre vs seguimiento	Pre vs post	Pre vs seguimiento	
2MWT	+14.1 m ↑	+2.5 m ↑	+13.7 m ↑	+2.9 m ↑	NA
10MTW	-0.9 s ↑	-0.1 s ↑	-0.7 s ↑	-0.1 s ↑	
TUG	-1 s ↑	-0.2 s ↑	-0.9 s ↑	-0.1 s ↑	
Manca et al. (2020a)					
	Más afectada		Menos afectada		
	EFD	EFC	EFD	EFC	
Velocidad de marcha	+16.5% ↑	+2.5% ↑	-	-	NA
Tiempo de zancada	-7.7% ↑	-4.0% ↑	-	-	
Cadencia de zancada	+8.5% ↑	+4.5% ↑	-	-	
Longitud de zancada	+6.5% ↑	0% =	-	-	

Variable	Grupo EM			Grupo Control
	Manca et al. (2020b)*			
	Postest tras EFC	Postest tras EFD-1 (respecto a pretest; respecto al anterior)	Postest tras EFD-2 (respecto a pretest; respecto al anterior)	
2MWT	+20 m ↑	+15 m ↑ ; -5 m ↓	+20 m ↑ ; +5 m ↑	NA
10MTW	-3.7 s ↑	-5.6 s ↑ ; -1.9 s ↑	-4.8 s ↑ ; +0.8 s ↓	
10MWT	+0.19 m/s ↑	+0.34 m/s ↑ ; +0.15 m/s	+0.27 m/s ↑ ; -0.7 m/s ↓	

Nota. Los resultados en negrita indican significancia estadística tras el tratamiento ($p < 0.05$). 2MWT (m) = 2-minute walking test (meters), 10MTW (s) = 10meter timed walk (segundos), EFC = entrenamiento de fuerza contralateral, EFD = entrenamiento de fuerza directo, EFD-1 = primer ciclo de EFD, EFD-2 = segundo ciclo de EFD, EM = esclerosis múltiple, NA = no aplica, TUG (s) = timed up and go (segundos), ↑ = mejora, ↓ = empeora, * = no se puede establecer una significancia estadística en este estudio.

Tabla 10*Resultados relevantes de capacidad funcional extremidades superiores*

Estudio	Variable	Grupo EM		Grupo Control
		Extremidad Intervención	Extremidad Control	
Carpinella et al. (2009)	Duración de la trayectoria	-14.6 s ↑	-	-
	Métrica de sacudida	-8.2 1/s² ↑	-	-
	Desviación lateral	NE (<i>p</i><.01) ↑	-	-
	9HPT	-11.7 s ↑	-4.1 s ↑	-
	Temblor cinético	-0.2 puntos ↑	+0.1 puntos	-
	Temblor de intención	-1 punto ↑	↓ -0.5 puntos ↑	-
Jonsdottir et al. (2019)	9HPT	-5.6 s ↑	-4.6 s ↑	NA
	BBT	+7 bloques ↑	+4 bloques ↑	
Mannella et al. (2021)	Error de seguimiento	-26% ↑	NE ↑	NA
	Error figural	-43% ↑	-	
	9HPT	-2.84 s ↑	NE ↑	
	PRWE		NE ↑	

Nota. Los resultados en negrita indican significancia estadística tras el tratamiento ($p < 0.05$).

9HPT = Nine Hole Peg Test, BBT = Box and Block Test, EM = esclerosis múltiple, NA = no aplica, NE = no especificado, PRWE = Patient Rated Wrist Evaluation, ↑ = mejora, ↓ = empeora.

En la categoría de “desviaciones de las intervenciones intencionadas” se detectaron algunas preocupaciones en dos de los estudios (Carpinella et al., 2009; Manca et al., 2016), también por falta de información. El estudio de Oglesby (1994) fue clasificado como alto riesgo de sesgo, ya que los participantes y el personal encargado de la intervención probablemente la conocían previamente, pudiendo esto afectar al resultado.

En la categoría “falta de datos en los resultados” dos de los estudios expresaron algunas preocupaciones (Carpinella et al., 2009; Mannella et al., 2023), debido a la falta de

Tabla 11*Resultados relevantes de calidad de vida*

Estudio	Variable	Grupo EM	Grupo Control
Jonsdottir et al. (2019)	EQ-5D VAS	+10 puntos ↑	NA
	SF-12 MCS	+7.75 puntos ↑	
	SF-12 PCS	+1,15 puntos ↑	
Manca et al. (2016)	MSQoL-54 Físico	+3.2 puntos de media ↑	NA
	MSQoL-54 Mental	-0.2 puntos de media ↓	
Manca et al. (2020b)*	MSQoL-54	No hubo cambios	NA

Nota. Los resultados en negrita indican significancia estadística tras el tratamiento ($p < 0.05$).

EM = esclerosis múltiple, EQ-5D VAS = EuroQol visual analogue scale, MsQoL-54 = Multiple Sclerosis Quality of Life 54 ítems, NA = no aplica, SF-12 MCS = Short-Form 12 Health Survey Mental Component Score, SF-12 PCS = Short-Form 12 Health Survey Physical Component Score, ↑ = mejora, ↓ = empeora, * = no se puede establecer una significancia estadística en este estudio.

información en los resultados del grupo de control y la extremidad no tratada, respectivamente.

En el caso de la categoría de “medición del resultado” solamente el estudio de Manca et al. (2016) ha expresado algunas preocupaciones, debido también a la falta de información.

La única categoría en la que no se ha detectado riesgo de sesgo en ninguno de los estudios ha sido “selección del resultado informado”.

Discusión

El objetivo de esta revisión era evaluar la eficacia del efecto cruzado de diferentes intervenciones en personas con EM. Los resultados obtenidos en el presente trabajo sugieren que la eficacia del efecto cruzado en pacientes con EM es un hecho variable que depende de la metodología utilizada, pudiendo influir de forma significativa sobre la eficacia de la intervención.

Figura 3

Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos

Autor, año	D1	D2	D3	D4	D5	General	
Carpinella, 2009	!	!	!	+	+	!	+
Jonsdottir, 2019	+	+	+	+	+	+	!
Manca, 2016	-	!	+	!	+	-	-
Manca, 2017	+	+	+	+	+	+	
Manca, 2020a	+	+	+	+	+	+	
Manca, 2020b	-	+	+	+	+	-	D1 Proceso de aleatorización
Manella, 2021	!	+	+	+	+	!	D2 Desviaciones de las intervenciones intencionadas
Manella, 2023	!	+	!	+	+	!	D3 Falta de datos en los resultados
Oglesby, 1994	+	-	+	+	+	-	D4 Medición del resultado
							D5 Selección del resultado informado

Variables Neuromusculares

Tomando los resultados de las variables neuromusculares, podemos observar una mejora significativa en la extremidad no tratada en la mayoría de los test llevados a cabo en los estudios en los que la extremidad tratada era una de las inferiores, pudiendo resaltar un aumento significativo en el momento y trabajo máximos a 10 y 45°/s en todos los estudios que lo evaluaron (Manca et al., 2016; Manca et al., 2017a; Manca et al., 2020a), con aumentos de hasta un 39% en la extremidad no entrenada (Manca et al., 2016). Además, cabe destacar que el estudio de Manca et al. (2020b) reportó datos de un único sujeto y, por tanto, no se pueden sacar conclusiones. También se observaron mejoras significativas en otros test como el momento medio o el trabajo total a 180°/s; o aquellos test que evaluaban la fatiga muscular, con mejoras de hasta un 21% (Manca et al., 2017a). Respecto a las extremidades superiores, la mayoría de los resultados apuntan a que no existe este efecto cruzado en la extremidad no tratada. Parece por tanto anecdótico la mejoría de fuerza isométrica media de abducción de muñeca en el estudio de Mannella et al. (2021).

Por otro lado, Smyth et al. (2023) concluyeron en su revisión sistemática con meta-análisis que el entrenamiento cruzado tuvo un efecto significativo en la ganancia de fuerza y función motora de la extremidad superior no entrenada (más afectada) en pacientes con hemiplejias parciales debido a un infarto, algo que contrasta con los resultados comentados anteriormente. Es importante mencionar, que esta revisión incluyó solamente cinco artículos, de los cuales 3 eran ECAs, además, el total de participantes incluidos fue similar al presente

trabajo, 131 y 134 respectivamente. Respecto a las extremidades inferiores en dicha población la literatura es confusa y no podemos comparar adecuadamente con los resultados de esta revisión, ya que hay estudios que concuerdan (Dragert & Zehr, 2013) y otros que contrastan con ellos (Simpson et al., 2019). Si tomamos como referencia la población con inmovilizaciones, el estudio de Andrushko et al. (2018b) concluyó que había suficiente literatura para defender los beneficios del uso del efecto cruzado en personas con inmovilizaciones, aunque su revisión únicamente incluyó 5 estudios y todos ellos con inmovilizaciones de extremidades sanas.

Variables Cardiorrespiratorias

Respecto a las variables cardiorrespiratorias, no fue posible determinar el efecto por la imposibilidad de aislar el efecto cruzado debido a que el test utilizado fue el 6MWT, un test bilateral. En el estudio de Manca et al. (2016) no se evaluaron separadas la extremidad tratada y la de control y en el de Manca et al. (2017a) sí se detectó una mejora significativa en la extremidad no tratada, pero en el siguiente estudio de la misma autora (Manca et al., 2020b), aunque se detectó una mejora tras el entrenamiento contralateral, no se puede establecer la significancia estadística de dicho resultado, como hemos comentado anteriormente.

No ha sido hallada literatura en poblaciones de EM, infarto o inmovilizaciones que defiendan el uso del entrenamiento contralateral para mejorar dichas variables, pero basándonos en los resultados de esta revisión podemos hipotetizar que la mejora en las variables neuromusculares de la extremidad inferior más afectada debido al entrenamiento contralateral puede facilitar otras intervenciones que mejoren la función cardiopulmonar de manera directa.

Rango de Movimiento

Analizando los resultados sobre ROM podemos determinar que se produjeron mejoras no significativas, tanto en el ROM pasivo (Manca et al., 2020a) como en el activo (Manca et al., 2020b) debido al efecto cruzado.

Si comparamos estos resultados con la literatura existente sobre ROM en pacientes con un infarto previo, diversos estudios han hallado evidencias de mejora significativa en el AROM

y ROM pasivo de la muñeca no entrenada como consecuencia del entrenamiento contralateral (Urbin et al., 2015; Yurdakul et al., 2020), algo que, aunque coincide con las mejoras observadas también en esta revisión, hay que ser cautos en la comparación ya que en este caso las mejoras no fueron significativas y las extremidades estudiadas fueron las inferiores. En el caso de los pacientes con inmovilizaciones, la revisión sistemática de Cuenca-Martínez et al. (2022), que incluyó 33 estudios, entre los que se encontraban ECAs, ECAs paralelos y ensayos controlados prospectivos (976 participantes en total, de los cuales 313 tenían inmovilizaciones), no encontró evidencias significativas que respaldasen la efectividad del entrenamiento cruzado respecto al ROM en dicha población, lo que en este caso coincide con los resultados de esta revisión.

Capacidad Funcional

La capacidad funcional también fue evaluada, tanto de extremidades inferiores como superiores. Respecto a las inferiores, los resultados de los estudios revelaron variabilidad. En el caso del 10MTW, se demostraron mejoras significativas en dos estudios (Manca et al., 2016; Manca et al., 2017a), aunque el primero de ellos no los expresó separados por extremidad tratada y extremidad de control, por lo que no es posible saber si fue debido al entrenamiento directo o contralateral. Asimismo, ocurre de forma similar en el caso de los resultados del TUG en dicho estudio. En el segundo estudio también se pueden observar mejoras en los resultados de la extremidad de control en el 2MWT (Manca et al., 2017a). El resto de test no revelaron mejoras significativas en la extremidad no tratada. Respecto a las extremidades superiores, aunque se observaron mejoras en la extremidad de control en algunos test como el 9HPT, BBT o el temblor de intención, estas no fueron estadísticamente significativas.

Respecto a la capacidad funcional y su relación con el efecto cruzado en otras poblaciones, el estudio de Simpson et al. (2019) concluyó que el entrenamiento contralateral (junto con la terapia de espejo) podía tener potencial para mejorar la funcionalidad motora (de las extremidades inferiores en su caso) tras un infarto, pero los resultados de su estudio fueron variables, lo que coincide con los de esta revisión. Varios estudios han demostrado también mejoras significativas en la capacidad funcional de las extremidades superiores de esta población debido al efecto cruzado (Kim & Kim, 2018; Yurdakul et al., 2020), lo que coincide con las mejoras observadas en esta revisión, aunque estas no han sido significativas

y hay que tener en cuenta que los test llevados a cabo en los estudios incluidos en esta revisión no hayan sido los mismos que en el caso de dichos dos artículos. Si tomamos en cuenta la población con inmovilizaciones, la revisión de Cuenca-Martínez et al. (2022) concluyó también que el uso del efecto cruzado demostró beneficios en diferentes variables motoras de esa población, entre las que se encontraba la capacidad funcional, aunque no especificó el tipo de extremidad beneficiada ni los test llevados a cabo, por lo que no se puede comparar con los resultados de esta revisión de manera fiable.

Calidad de Vida

El último aspecto analizado fue la calidad de vida. En este caso, aunque se observaron mejoras no significativas salvo en el SF-12 MCS del estudio de Jonsdottir et al. (2019), no se dividen los resultados por extremidades (intervención y control), por lo que no se puede atribuir dichas mejoras al efecto cruzado.

Respecto a la calidad de vida en otras poblaciones, no se ha podido hallar literatura específica que la evalúe en relación con el uso del efecto cruzado en pacientes con infartos previos, pero hay estudios que la relacionan directamente con la funcionalidad de las extremidades superiores (Nichols-Larsen et al., 2005) y con la fuerza de agarre de muñeca (Kim & Kim, 2018) por lo que, basándonos en la literatura revisada anteriormente en esta población, podríamos suponer que la mejora comprobada en las extremidades superiores debido al efecto cruzado se podría relacionar directamente con un aumento en la calidad de vida de dichos pacientes. Respecto a pacientes con inmovilizaciones, la revisión de Hendy et al. (2012) en la que incluyó 9 estudios (146 sujetos en total), concluyó que el mantenimiento de la fuerza y la funcionalidad muscular durante la inmovilización produciría una serie de resultados positivos (entre ellos una mejora en la calidad de vida) para el paciente, otorgando así al efecto cruzado un rol vital en la recuperación.

Eficacia del Entrenamiento Contralateral Respecto al Directo

No se han hallado revisiones que comparen el entrenamiento contralateral con el entrenamiento convencional o directo en personas con EM. Aun así, dos de los estudios incluidos en esta revisión confirmaron que el entrenamiento de fuerza contralateral no era inferior al entrenamiento de fuerza directo para inducir mejoras de fuerzas significativas en la

extremidad más afectada (no entrenada) de esta población (Manca et al., 2017a; Manca et al., 2020a). En cambio, uno de dichos estudios demostró que el entrenamiento de fuerza contralateral no fue efectivo para mejorar aspectos relacionados con la marcha, a diferencia del directo, como hemos comentado anteriormente (Manca et al., 2020a).

Conclusiones

Esta revisión presenta una evidencia sólida de la existencia del efecto cruzado en personas con esclerosis múltiple, aunque la eficacia de éste para producir mejoras depende de la intervención llevada a cabo y las variables analizadas (objetivo general).

El entrenamiento contralateral es un método efectivo para producir mejoras neuromusculares en la extremidad no entrenada de personas con EM, aunque la relevancia de estas es variable, teniendo que ser investigada de manera más específica (objetivo específico 1).

El entrenamiento directo ha demostrado ser más efectivo que el entrenamiento contralateral en personas con EM, aunque las mejoras observadas en la capacidad funcional de la extremidad no entrenada gracias al efecto cruzado pueden permitir o facilitar el uso de un entrenamiento directo posterior en esa extremidad (objetivo específico 2).

Aunque el uso efecto cruzado no parece mejorar de manera directa la calidad de vida de los pacientes o aspectos específicos de esta como la capacidad cardiorrespiratoria y el rango de movimiento, podría hacerlo de manera indirecta debido a las mejoras neuromusculares y de capacidad funcional que produce, aunque esta hipótesis necesita ser más estudiada para poder ser confirmada (objetivo específico 3).

Aplicaciones Prácticas

El efecto cruzado se presenta y confirma como una opción viable y útil de entrenamiento en personas con EM, principalmente aquellas con hemiplejias parciales, ayudándoles a recuperar y mejorar la capacidad funcional y fuerza de la extremidad más afectada, tal y como se hipotetiza en la revisión de Farthing et al. (2014) , mejorando así su calidad de vida y posibilitando otros tipos de entrenamiento posteriores.

Limitaciones y Futuras Líneas de Investigación

El campo del uso del efecto cruzado en pacientes con EM está todavía por investigar y, a día de hoy, no existen revisiones específicas en este ámbito. Esto hace que los resultados obtenidos en esta revisión no hayan podido ser comparados con dicha literatura y hayan tenido que ser comparados con los obtenidos en otras poblaciones. Sin embargo, esto significa que el presente trabajo aporta un valor adicional a este ámbito ya que se trata de la primera revisión sistemática sobre el tema. Esto indica también la necesidad de investigar más este campo, de cara a ofrecer conclusiones más sólidas y fiables sobre la utilidad del efecto cruzado en personas con EM, quizás pudiendo comenzar con la inclusión del término “*cross-education*” en el tesoro MeSH.

Otra limitación es el hecho de que cuatro de los 9 artículos incluidos en esta revisión son de la misma autora (como principal), lo que puede implicar un mayor riesgo de sesgo. Aun así, al analizar sus artículos no se encontraron evidencias claras de ese tipo de sesgo.

Respecto a las características de los estudios incluidos, hemos podido comprobar que cada uno realiza mediciones con test muy diversos y tiene muestras con características diferentes, lo cual tampoco permite comparar los resultados de manera óptima, y sugiere una necesidad tanto de la estandarización de la metodología, por ejemplo, procediendo a la elección de una evaluación que permita comparar estudios entre sí, o definiendo los criterios de inclusión de los pacientes por tipo de EM. También hemos detectado que algunos estudios no contaban con grupo de control o no estaban aleatorizados, como el estudio de caso incluido, por lo que se plantea necesario llevar a cabo más estudios de tipo ECA, reduciendo así el riesgo de sesgo.

Por otro lado, el efecto cruzado produce mejoras en la mayoría de los casos, pero muchas veces estas mejoras no son significativas. Esto podría indicar la necesidad de llevar a cabo estudios de mayor duración o con un mayor número de pacientes. Finalmente, la gran variabilidad en dichos resultados exigirá una mayor estandarización de los protocolos para establecer unas conclusiones claras.

Propuesta

Siguiendo la literatura existente hasta el momento respecto al efecto cruzado, los estudios futuros en este ámbito deberían llevar a cabo test isotónicos o isocinéticos, con una carga de al menos un 50% de la fuerza voluntaria máxima (Carroll et al., 2006; Green et al., 2018;

Manca et al., 2017b; Munn et al., 2004). También sería recomendable que se diera feedback visual y se animara verbalmente a los sujetos (Gandevia, 2001).

La duración de dichos estudios debería ser de entre 4 y 6 semanas, con un total de entre 13 y 18 sesiones (Manca et al., 2021). Sería ideal que dichos estudios llevaran a cabo un seguimiento posterior para poder analizar la evolución de las mejoras.

Aunque no haya establecidas pruebas diagnósticas específicas para analizar de la manera más eficiente posible el efecto cruzado en personas con EM, diversos test han sido comprobados como válidos y fiables para la evaluación de personas con hemiplejias, como el Fugl-Meyer Test, Action Research Arm Test y BBT (Platz et al., 2005), este último utilizado en un estudio incluido en esta revisión (Jonsdottir et al, 2019). Por lo tanto, podrían ser algunos de los test estandarizados para evaluar la efectividad del efecto cruzado en la población con EM.

Referencias Bibliográficas

- Andreu-Caravaca, L., Ramos-Campo, D. J., Chung, L. H., Manonelles, P., Boas, J. P. V., & Rubio-Arias, J. Á. (2022). Fast-velocity Resistance Training Improves Force Development and Mobility in Multiple Sclerosis. *International Journal of Sports Medicine*, 43(07), 593-599. <https://doi.org/10.1055/a-1710-1492>
- Andrushko, J. W., Lanovaz, J. L., Björkman, K. M., Kontulainen, S. A., & Farthing, J. P. (2018a). Unilateral strength training leads to muscle-specific sparing effects during opposite homologous limb immobilization. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, 124(4), 866-876. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00971.2017>
- Andrushko, J. W., Gould, L. A., & Farthing, J. P. (2018b). Contralateral effects of unilateral training: Sparing of muscle strength and size after immobilization. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 43(11), 1131-1139. <https://doi.org/10.1139/apnm-2018-0073>
- Aydin, T., Kesiktas, F. N., Baskent, A., Karan, A., Karacan, I., & Turker, K. S. (2020). Cross-training effect of chronic whole-body vibration exercise: A randomized controlled study. *Somatosensory And Motor Research*, 37(2), 51-58. <https://doi.org/10.1080/08990220.2020.1720635>
- Calvert, G. H. M., & Carson, R. G. (2022). Neural mechanisms mediating cross education: With additional considerations for the ageing brain. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 132, 260-288. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.11.025>
- Campbell, E., Coulter, E., & Paul, L. (2018). High intensity interval training for people with Multiple Sclerosis: A systematic review. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 24, 55-63. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2018.06.005>

- Carpinella, I., Cattaneo, D., Abuarqub, S., & Ferrarin, M. (2009). Robot-based rehabilitation of the upper limbs in multiple sclerosis: Feasibility and preliminary results. *Journal of Rehabilitation Medicine*, *41*(12), 966-970. <https://doi.org/10.2340/16501977-0401>
- Carroll, T. J., Herbert, R. D., Munn, J., Lee, M., & Gandevia, S. C. (2006). Contralateral effects of unilateral strength training: Evidence and possible mechanisms. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, *101*(5), 1514-1522. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00531.2006>
- Correale, L., Buzzachera, C. F., Liberali, G., Codrons, E., Mallucci, G., Vandoni, M., Montomoli, C., & Bergamaschi, R. (2021). Effects of Combined Endurance and Resistance Training in Women With Multiple Sclerosis: A Randomized Controlled Study. *Frontiers In Neurology*, *12*, 698460. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.698460>
- Cuenca-Martínez, F., Angulo-Díaz-Parreno, S., Feijoo-Rubio, X., Fernández-Solis, M. M., Leon-Hernández, J., La Touche, R., & Suso-Martí, L. (2022). Motor effects of movement representation techniques and cross-education: A systematic review and meta-analysis. *European Journal Of Physical And Rehabilitation Medicine*, *58*(1), 94-107. <https://doi.org/10.23736/S1973-9087.21.06893-3>
- Dragert, K., & Zehr, E. P. (2013). High-intensity unilateral dorsiflexor resistance training results in bilateral neuromuscular plasticity after stroke. *Experimental Brain Research*, *225*(1), 93-104. <https://doi.org/10.1007/s00221-012-3351-x>
- Ehrensberger, M., Simpson, D., Broderick, P., & Monaghan, K. (2016). Cross-education of strength has a positive impact on post-stroke rehabilitation: A systematic literature review. *Topics in Stroke Rehabilitation*, *23*(2), 126-135. <https://doi.org/10.1080/10749357.2015.1112062>

- Farthing, J. P., Krentz, J. R., Magnus, C. R. A., Barss, T. S., Lanovaz, J. L., Cummine, J., Esopenko, C., Sarty, G. E., & Borowsky, R. (2011). Changes in functional magnetic resonance imaging cortical activation with cross education to an immobilized limb. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *43*(8), 1394-1405.
<https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e318210783c>
- Farthing, J. P., & Zehr, E. P. (2014). Restoring Symmetry: Clinical Applications of Cross-Education. *Exercise and Sport Sciences Reviews*, *42*(2), 70.
<https://doi.org/10.1249/JES.0000000000000009>
- Frazer, A. K., Pearce, A. J., Howatson, G., Thomas, K., Goodall, S., & Kidgell, D. J. (2018). Determining the potential sites of neural adaptation to cross-education: Implications for the cross-education of muscle strength. *European Journal of Applied Physiology*, *118*(9), 1751-1772. <https://doi.org/10.1007/s00421-018-3937-5>
- Gandevia, S. C. (2001). Spinal and supraspinal factors in human muscle fatigue. *Physiological Reviews*, *81*(4), 1725-1789. <https://doi.org/10.1152/physrev.2001.81.4.1725>
- Grazioli, E., Tranchita, E., Borriello, G., Cerulli, C., Minganti, C., & Parisi, A. (2019). The Effects of Concurrent Resistance and Aerobic Exercise Training on Functional Status in Patients with Multiple Sclerosis. *Current Sports Medicine Reports*, *18*(12), 452.
<https://doi.org/10.1249/JSR.0000000000000661>
- Green, L. A., & Gabriel, D. A. (2018). The effect of unilateral training on contralateral limb strength in young, older, and patient populations: A meta-analysis of cross education. *Physical Therapy Reviews*, *23*(4-5), 238-249.
<https://doi.org/10.1080/10833196.2018.1499272>

- Hendy, A. M., Spittle, M., & Kidgell, D. J. (2012). Cross education and immobilisation: Mechanisms and implications for injury rehabilitation. *Journal of Science and Medicine in Sport*, 15(2), 94-101. <https://doi.org/10.1016/j.jsams.2011.07.007>
- Jonsdottir, J., Perini, G., Ascolese, A., Bowman, T., Montesano, A., Lawo, M., & Bertoni, R. (2019). Unilateral arm rehabilitation for persons with multiple sclerosis using serious games in a virtual reality approach: Bilateral treatment effect? *Multiple Sclerosis And Related Disorders*, 35, 76-82. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.07.010>
- Kasahara, K., Konrad, A., Yoshida, R., Murakami, Y., Sato, S., Aizawa, K., Koizumi, R., Thomas, E., & Nakamura, M. (2022). Comparison between 6-week foam rolling intervention program with and without vibration on rolling and non-rolling sides. *European Journal Of Applied Physiology*, 122(9), 2061-2070. <https://doi.org/10.1007/s00421-022-04975-7>
- Kim, C.-Y., & Kim, H.-D. (2018). Effect of crossed-education using a tilt table task-oriented approach in subjects with post-stroke hemiplegia: A randomized controlled trial. *Journal of Rehabilitation Medicine*, 50(9), 792-799. <https://doi.org/10.2340/16501977-2376>
- Lim, H., & Madhavan, S. (2023). Effects of Cross-Education on Neural Adaptations Following Non-Paretic Limb Training in Stroke: A Scoping Review with Implications for Neurorehabilitation. *Journal Of Motor Behavior*, 55(1), 111-124. <https://doi.org/10.1080/00222895.2022.2106935>
- Maffiuletti, N. A., Zory, R., Miotti, D., Pellegrino, M. A., Jubeau, M., & Bottinelli, R. (2006). Neuromuscular adaptations to electrostimulation resistance training. *American Journal Of Physical Medicine & Rehabilitation*, 85(2), 167-175. <https://doi.org/10.1097/01.phm.0000197570.03343.18>

- Manca, A., Cabboi, M. P., Ortu, E., Ginatempo, F., Dragone, D., Zarbo, I. R., de Natale, E. R., Mureddu, G., Bua, G., & Deriu, F. (2016). Effect of Contralateral Strength Training on Muscle Weakness in People With Multiple Sclerosis: Proof-of-Concept Case Series. *Physical Therapy, 96*(6), 828-838. <https://doi.org/10.2522/ptj.20150299>
- Manca, A., Cabboi, M. P., Dragone, D., Ginatempo, F., Ortu, E., De Natale, E. R., Mercante, B., Mureddu, G., Bua, G., & Deriu, F. (2017a). Resistance Training for Muscle Weakness in Multiple Sclerosis: Direct Versus Contralateral Approach in Individuals With Ankle Dorsiflexors' Disparity in Strength. *Archives Of Physical Medicine And Rehabilitation, 98*(7), 1348-1356. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2017.02.019>
- Manca, A., Dragone, D., Dvir, Z., & Deriu, F. (2017b). Cross-education of muscular strength following unilateral resistance training: A meta-analysis. *European Journal of Applied Physiology, 117*(11), 2335-2354. <https://doi.org/10.1007/s00421-017-3720-z>
- Manca, A., Hortobágyi, T., Rothwell, J., & Deriu, F. (2018). Neurophysiological adaptations in the untrained side in conjunction with cross-education of muscle strength: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985), 124*(6), 1502-1518. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01016.2017>
- Manca, A., & Deriu, F. (2019). Perspectives on neurorehabilitation of unilateral impairments through cross-education. *Disability and Rehabilitation, 41*(25), 3090-3091. <https://doi.org/10.1080/09638288.2019.1635656>
- Manca, A., Peruzzi, A., Aiello, E., Cereatti, A., Martinez, G., Deriu, F., & Della Croce, U. (2020a). Gait changes following direct versus contralateral strength training: A randomized controlled pilot study in individuals with multiple sclerosis. *Gait & Posture, 78*, 13-18. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2020.02.017>

- Manca, A., Ventura, L., Martinez, G., Aiello, E., & Deriu, F. (2020b). Contralateral Strength Training as Preparation for Direct Strength Training in a Patient With Unilateral Foot-Drop Because of Multiple Sclerosis: A Case Report. *Physical Therapy*, *100*(10), 1816-1824. <https://doi.org/10.1093/ptj/pzaa127>
- Manca, A., Hortobágyi, T., Carroll, T. J., Enoka, R. M., Farthing, J. P., Gandevia, S. C., Kidgell, D. J., Taylor, J. L., & Deriu, F. (2021). Contralateral Effects of Unilateral Strength and Skill Training: Modified Delphi Consensus to Establish Key Aspects of Cross-Education. *Sports Medicine (Auckland, N.Z.)*, *51*(1), 11-20. <https://doi.org/10.1007/s40279-020-01377-7>
- Mannella, K., Albanese, G. A., Ditor, D., Zenzeri, J., & Holmes, M. W. R. (2021). Preliminary Evaluation of an Adaptive Robotic Training Program of the Wrist for Persons with Multiple Sclerosis. *Applied Sciences*, *11*(19), Art. 19. <https://doi.org/10.3390/app11199239>
- Mannella, K., Albanese, G., Button, D., Power, K., Farthing, J., Zenzeri, J., & Holmes, M. (2023). Cross-Education in Persons with Multiple Sclerosis Following Upper Limb Robotic Rehabilitation. *Multiple Sclerosis Journal*, *29*, 1023-1023.
- McGinley, M. P., Goldschmidt, C. H., & Rae-Grant, A. D. (2021). Diagnosis and Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *JAMA*, *325*(8), 765-779. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.26858>
- Medical Subject Headings. (s. f.). [*Multiple Sclerosis*]. Recuperado 30 de mayo de 2024, de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68009103>
- Miller, F. W. (2023). The increasing prevalence of autoimmunity and autoimmune diseases: An urgent call to action for improved understanding, diagnosis, treatment, and prevention. *Current Opinion in Immunology*, *80*, 102266. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2022.102266>

- Munn, J., Herbert, R. D., & Gandevia, S. C. (2004). Contralateral effects of unilateral resistance training: A meta-analysis. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, *96*(5), 1861-1866. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00541.2003>
- Nichols-Larsen, D. S., Clark, P. C., Zeringue, A., Greenspan, A., & Blanton, S. (2005). Factors influencing stroke survivors' quality of life during subacute recovery. *Stroke*, *36*(7), 1480-1484. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000170706.13595.4f>
- Oglesby, L. L. (1994). *The effects of low-frequency electrical stimulation on muscular strength and endurance in individuals with multiple sclerosis* (PQDT:64903798).
- Pearce, A. J., Hendy, A., Bowen, W. A., & Kidgell, D. J. (2013). Corticospinal adaptations and strength maintenance in the immobilized arm following 3 weeks unilateral strength training. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, *23*(6), 740-748. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0838.2012.01453.x>
- Platz, T., Pinkowski, C., van Wijck, F., Kim, I.-H., di Bella, P., & Johnson, G. (2005). Reliability and validity of arm function assessment with standardized guidelines for the Fugl-Meyer Test, Action Research Arm Test and Box and Block Test: A multicentre study. *Clinical Rehabilitation*, *19*(4), 404-411. <https://doi.org/10.1191/0269215505cr832oa>
- RoB 2: A revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials* / *Cochrane Bias*. (s. f.). Recuperado 24 de marzo de 2024, de <https://methods.cochrane.org/bias/resources/rob-2-revised-cochrane-risk-bias-tool-randomized-trials>
- Rossi, P., Gatti, R., Comola, M., Vigano, L., Judica, E., Rovaris, M., Martinelli Boneschi, F., & Comi, G. (2007). Hand rehabilitation in progressive multiple sclerosis: Evidence for contralateral training promoted by specific motor tasks. *S29*. Recuperado 18 de junio de 2024, de <https://www.researchgate.net/publication/295206733>

- Ruddy, K. L., & Carson, R. G. (2013). Neural pathways mediating cross education of motor function. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00397>
- Russell, W., Pritchard-Wiart, L., & Manns, P. J. (2017). Clinician perspectives on cross-education in stroke rehabilitation. *Disability and Rehabilitation*, 40(22), 2644-2649. <https://doi.org/10.1080/09638288.2017.1356382>
- Scripture, E. W., Smith, T. L., & Brown, E. M. (1894). On the education of muscular control and power. *Studies from the Yale Psychological Laboratory*, 2, 114-119. <https://echo.mpiwg-berlin.mpg.de/ECHOdocuView?url=/permanent/vlp/lit23174/index.meta&viewMode=auto>
- Simpson, D., Ehrensberger, M., Horgan, F., Blake, C., Roberts, D., Broderick, P., & Monaghan, K. (2019). Unilateral dorsiflexor strengthening with mirror therapy to improve motor function after stroke: A pilot randomized study. *Physiotherapy Research International: The Journal for Researchers and Clinicians in Physical Therapy*, 24(4), e1792. <https://doi.org/10.1002/pri.1792>
- Smyth, C., Broderick, P., Lynch, P., Clark, H., & Monaghan, K. (2023). To assess the effects of cross-education on strength and motor function in post stroke rehabilitation: A systematic literature review and meta-analysis. *Physiotherapy*, 119, 80-88. <https://doi.org/10.1016/j.physio.2023.02.001>
- Thompson, A. J., Baranzini, S. E., Geurts, J., Hemmer, B., & Ciccarelli, O. (2018). Multiple sclerosis. *The Lancet*, 391(10130), 1622-1636. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30481-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30481-1)
- Tseng, W.-C., Nosaka, K., Tseng, K.-W., Chou, T.-Y., & Chen, T. C. (2020). Contralateral Effects by Unilateral Eccentric versus Concentric Resistance Training. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 52(2), 474. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000002155>

Urbin, M. A., Harris-Love, M. L., Carter, A. R., & Lang, C. E. (2015). High-intensity, unilateral resistance training of a non-paretic muscle group increases active range of motion in a severely paretic upper extremity muscle group after stroke. *Frontiers In Neurology*, 6, 119.

<https://doi.org/10.3389/fneur.2015.00119>

Walton, C., King, R., Rechtman, L., Kaye, W., Leray, E., Marrie, R. A., Robertson, N., La Rocca, N., Uitdehaag, B., van der Mei, I., Wallin, M., Helme, A., Angood Napier, C., Rijke, N., & Baneke, P. (2020). Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Multiple Sclerosis Journal*, 26(14), 1816-1821.

<https://doi.org/10.1177/1352458520970841>

Yurdakul, O. V., Kilicoglu, M. S., Rezvani, A., Kucukakkas, O., Eren, F., & Aydin, T. (2020).

How does cross-education affects muscles of paretic upper extremity in subacute stroke survivors? *Neurological Sciences*, 41(12), 3667-3675. [https://doi.org/10.1007/s10072-020-](https://doi.org/10.1007/s10072-020-04506-2)

[04506-2](https://doi.org/10.1007/s10072-020-04506-2)