



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA



UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE VALÈNCIA

Escuela Técnica Superior de Ingeniería Industrial

Estudio de la relación entre el estado clínico y la actividad de la musculatura del suelo pélvico de pacientes con vulvodinia antes y después del tratamiento con BoNT/A

Trabajo Fin de Grado

Grado en Ingeniería Biomédica

AUTOR/A: Buendía Galera, Anabel

Tutor/a: Garcia Casado, Francisco Javier

Cotutor/a: Albaladejo Belmonte, Mónica

CURSO ACADÉMICO: 2023/2024

AGRADECIMIENTOS

“A mis tutores, Javier y Mónica, por haber confiado en mí para realizar este estudio, por todo lo que he aprendido gracias a vosotros y por aconsejarme en todo momento.

A mis padres, por haberme apoyado incondicionalmente durante estos cuatro años, y a mi hermana, por todos los buenos consejos, por la paciencia y por haberme aguantado cada vez que te contaba mis pequeños dramas de la universidad.

A Pablo, por ser el mejor amigo y compañero de piso que se puede tener, por los momentos de risas y de agobio, por animarme siempre. La mejor decisión que tomamos fue irnos a estudiar juntos a Valencia.

A mis amigos de la carrera, por todos los momentos vividos, por infinitos planes, chalets y viajes juntos. En especial, a Joana, por las mañanas y tardes en la biblioteca, aunque no fuesen siempre los días más productivos, pero las risas serán inolvidables; y a Lucía, por hacer que ir a la universidad a las 8 de la mañana y las 3 de la tarde fuese algo que me apetecía, y por sacarme una sonrisa aun a kilómetros de distancia. Y a ambas, por haber recorrido juntas casi todas las cafeterías de valencia y hacer menos pesadas las prácticas y los trabajos. Aún nos quedan unas cuantas por visitar y muchos jueves más que disfrutar...”

RESUMEN

La vulvodinia, definida como un dolor en la vulva sin etiología conocida durante al menos 3 meses y asociado a diferentes factores, afecta a un 10% de mujeres. Además de comprometer la salud física, mental y sexual de las pacientes, también se encuentra asociada con alteraciones en la actividad de la musculatura de suelo pélvico (MSP), como ha revelado la electromiografía de superficie (sEMG). Sin embargo, hasta la fecha no se ha analizado la posible relación entre la condición electrofisiológica de la MSP y las distintas dimensiones del bienestar de las pacientes valoradas mediante exploración física y cuestionarios clínicos, objetivo del presente estudio.

Se ha trabajado con una base de datos de cuestionarios clínicos, resultados de exploración física y registros de sEMG de 35 pacientes con vulvodinia realizados antes de su tratamiento con neurotoxina botulínica tipo A y 8 y 24 semanas tras este. A partir de análisis de correlación y regresión lineal múltiple se ha estudiado la relación entre las variables clínicas y parámetros de sEMG en cada semana (análisis 1), así como la de su evolución (variación) tras el tratamiento (análisis 2).

Se han obtenido correlaciones significativas principalmente entre las variables psicológicas y los parámetros de sEMG de la MSP profunda y superficial en relajación y en contracción tanto en el análisis 1 como en el 2. Además, los modelos de regresión lineal múltiple han demostrado que los parámetros de sEMG son capaces de explicar el 45-60% de la varianza de las variables psicológicas (análisis 1) y de las de dolor (análisis 2). Estos resultados indican un relativamente alto grado de relación entre el estado clínico de las pacientes y la condición electrofisiológica de su MSP, aunque esta es heterogénea entre las distintas dimensiones del bienestar de la paciente y se ve influenciada por el tratamiento.

Palabras clave: Dolor pélvico crónico; vulvodinia; musculatura de superficie (MSP); neurotoxina botulínica de tipo A (BoNT/A); electromiografía de superficie (sEMG); cuestionarios clínicos.

ABSTRACT

Vulvodynia, defined as vulvar pain without a known etiology for at least three months and associated with various factors, affects 10% of women. Apart from compromising the physical, mental, and sexual health of patients, it is also associated with alterations in the activity of the pelvic floor musculature (PFM), as revealed by surface electromyography (sEMG). However, to date, the potential relationship between the electrophysiological condition of the PFM and the different dimensions of patient well-being, evaluated through physical examination and clinical questionnaires, has not been analyzed. This is the aim of the present study.

A database of clinical questionnaires, physical examination results, and sEMG records from 35 patients with vulvodinia, collected before their treatment with botulinum neurotoxin type A and at 8 and 24 weeks post-treatment, were used in this study. Correlation and multiple linear regression analyses were conducted to assess the relationship between clinical variables and sEMG parameters at each time point (analysis 1) as well as the evolution (variations) after treatment (analysis 2).

Significant correlations were mainly found between psychological variables and sEMG parameters of both deep and superficial PFM during relaxation and contraction in both analyses. Additionally, the multiple linear regression models showed that sEMG parameters could explain 45-60% of the variance of psychological variables (analysis 1) and pain variables (analysis 2). These results indicate a relatively high degree of relationship between the clinical state of patients and the electrophysiological condition of their PFM, although it is heterogeneous across the different dimensions of patient well-being and it is influenced by treatment.

Keywords: Chronic pelvic pain (CPP); vulvodynia; botulinum neurotoxin type A (BoNT/A); surface electromyography (sEMG); clinical questionnaires.

RESUM

La vulvodínia, definida com un dolor en la vulva sense etiologia coneguda durant almenys 3 mesos i associat a diferents factors, afecta un 10% de dones. A més de comprometre la salut física, mental i sexual de les pacients, també es troba associada amb alteracions en l'activitat de la musculatura del sòl pelvià (MSP), com ha revelat l'electromiografia de superfície (sEMG). No obstant això, fins a la data no s'ha analitzat la possible relació entre la condició electrofisiològica de la MSP i les diferents dimensions del benestar de les pacients valorades mitjançant exploració física i qüestionaris clínics, objectiu del present estudi.

S'ha treballat amb una base de dades de qüestionaris clínics, resultats d'exploració física i registres de sEMG de 35 pacients amb vulvodínia realitzats abans del seu tractament amb neurotoxina botulínica tipus A i 8 i 24 setmanes després d'aquest. A partir de l'anàlisi de correlació i regressió lineal múltiple s'ha estudiat la relació entre les variables clíniques i paràmetres de sEMG en cada setmana (anàlisi 1), així com la de la seua evolució (variació) després del tractament (anàlisi 2).

S'han obtingut correlacions significatives principalment entre les variables psicològiques i els paràmetres de sEMG de la MSP profunda i superficial en relaxació i en contracció tant en l'anàlisi 1 com en el 2. A més, els models de regressió lineal múltiple han demostrat que els paràmetres de sEMG són capaços d'explicar el 45-60% de la variància de les variables psicològiques (anàlisi 1) i de les de dolor (anàlisi 2). Aquests resultats indiquen un relativament alt grau de relació entre l'estat clínic de les pacients i la condició electrofisiològica de la seua MSP, encara que aquesta és heterogènia entre les diferents dimensions del benestar de la pacient i es veu influïda pel tractament.

Paraules clau: Dolor pelvià crònic (DPC); vulvodínia; neurotoxina botulínica de tipus A (BoNT/A); electromiografia de superfície (sEMG); qüestionaris clínics.

ÍNDICE DE LA MEMORIA

CAPÍTULO 1. MOTIVACIÓN	1
CAPITULO 2. INTRODUCCIÓN	2
2.1. Dolor pélvico crónico (DPC)	2
2.1.1. Definición.....	2
2.1.2. Prevalencia y repercusión económica	3
2.1.3. Impacto en las pacientes.....	3
2.1.4. Manifestaciones del DPC	4
2.2. Vulvodinia	4
2.2.1. Definición.....	4
2.2.2. Prevalencia e impacto.....	6
2.2.3. Métodos de diagnóstico y valoración	6
2.2.4. Tratamientos	7
2.2.5. Relación con la musculatura.....	8
2.3. Musculatura del suelo pélvico (MSP)	9
2.3.1. Anatomía y funciones.....	9
2.3.2. Actividad electromecánica.....	10
2.4. Electromiografía de superficie (sEMG)	12
2.4.1. Fundamentos	12
2.4.2. Aplicaciones clínicas en el estudio de la MSP	13
2.5. Neurotoxina botulínica tipo A (BoNT/A).....	13
2.5.1. Definición.....	13
2.5.2. Mecanismos de acción.....	14
2.5.3. Uso en el tratamiento de la vulvodinia	15
CAPÍTULO 3. OBJETIVOS	17
CAPÍTULO 4. MATERIALES Y MÉTODOS.....	18
4.1. Ensayo clínico	18
4.2. Protocolo de infiltración de BoNT/A en la MSP	20
4.3. Adquisición y procesamiento de las señales de sEMG.....	20
4.4. Composición de la base de datos.....	22
4.4.1. Historia clínica	22
4.4.2. Estado físico del suelo pélvico	23

4.4.3. Estado clínico	24
4.4.4. Parámetros electromiográficos	25
4.5. Análisis estadístico	27
4.5.1. Planteamiento y consideraciones iniciales	27
4.5.2. Análisis de correlación	29
4.5.3. Ajuste de modelos de regresión logística simple.....	34
4.5.4. Ajuste de modelos de regresión lineal múltiple.....	36
CAPÍTULO 5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	39
5.1. Relación entre el estado clínico y la actividad de la MSP.....	39
5.2. Relación entre la evolución del estado clínico y de la actividad de la MSP	45
5.3. Comparación entre las relaciones sin y con evolución.....	51
5.4. Modelos de regresión lineal múltiple	52
5.4.1. Antes del tratamiento, a corto y a largo plazo.	52
5.4.2. Evolución a corto plazo y a largo plazo.	55
CAPÍTULO 6. CONCLUSIONES.....	58
CAPÍTULO 7. LIMITACIONES Y LÍNEAS FUTURAS DE TRABAJO	59
CAPÍTULO 8. ALINEACIÓN CON LOS OBJETIVOS DE DESARROLLO SOSTENIBLE	61
CAPÍTULO 9. BIBLIOGRAFÍA	63

ÍNDICE DEL PRESUPUESTO

1. Introducción sobre el presupuesto	72
2. Cuadro de precios de mano de obra, equipos, software y ensayo clínico	73
3. Cuadro de precios unitarios	74
4. Cuadro de precios descompuestos.....	76
5. Presupuesto de ejecución material y por contrata	79

GLOSARIO DE TÉRMINOS

BoNT/A: neurotoxina botulínica tipo A

DI: índice de Dimitrov

DPC: dolor pélvico crónico

EMG: electromiografía

FSFI: *Female Sexual Function Index*

HADS: *Hospital Anxiety and Depression Scale*

iCOH: parte imaginaria de la coherencia

msCOH: magnitud al cuadrado de la coherencia

MSP: musculatura del suelo pélvico

MUAP: potencial de acción de la unidad motora

PGI-I: *Patient's Global Impression of Improvement*

PSD: densidad espectral de potencia

RMS: media cuadrática

SampEn: entropía muestral

sEMG: electromiografía de superficie

VAS: *Visual Analogue Scale*

MEMORIA

CAPÍTULO 1. MOTIVACIÓN

El dolor pélvico crónico (DPC) se define como un dolor constante o intermitente que persiste más de 6 meses en el abdomen bajo o la pelvis. Esta condición afecta a más del 24% de la población femenina mundial. Una de las manifestaciones del DPC es la vulvodinia, definida como un dolor en la vulva sin etiología conocida durante al menos 3 meses y que puede estar asociada a diferentes factores. Aunque no se han realizado estudios epidemiológicos exhaustivos, se estima que la vulvodinia afecta aproximadamente al 10% de las mujeres a nivel global. En España, la prevalencia de la vulvodinia se estimó en un 6.6% en 2019, aunque un 13% de las mujeres había experimentado este trastorno en algún momento de sus vidas.

La vulvodinia no solo afecta a la salud física de las pacientes, sino también a su salud mental y sexual, así como a la de sus parejas. La disminución de la función sexual y el dolor pélvico combinados con sentimientos de vergüenza, baja autoestima y falta de comprensión, contribuyen significativamente a un deterioro de la salud mental y a una disminución de la calidad de vida. Para la valoración del bienestar físico, mental y sexual de las pacientes se suelen emplear cuestionarios clínicos autoinformados. Además del dolor en la vulva, distintos estudios han demostrado que las mujeres con dolor pélvico tienen niveles de depresión y ansiedad más altos, así como menor deseo, excitación y satisfacción sexual, además de mayor dificultad para llegar al orgasmo.

La valoración de la vulvodinia implica pruebas como un test de sensibilidad al dolor con un hisopo de algodón en el vestíbulo vulvar y un examen digital intravaginal de la musculatura del suelo pélvico (MSP); para obtener información más objetiva se emplean técnicas como la electromiografía de superficie (sEMG). Existen evidencias de alteraciones en el estado de la MSP en pacientes con DPC. La sEMG ha revelado en algunos estudios un aumento del tono muscular en reposo, una relajación voluntaria deteriorada y una disminución de la capacidad contráctil voluntaria de la MSP en pacientes con vulvodinia. Sin embargo, se desconoce si son causa o consecuencia del dolor. En todo caso, forman parte de una realimentación continua entre los mecanismos del dolor y la respuesta del sistema neuromuscular.

Sin embargo, hasta la fecha no se ha valorado específicamente la posible relación entre la condición electrofisiológica de la MSP y las distintas dimensiones del bienestar físico, mental y sexual de las pacientes. Este es el objetivo principal del presente Trabajo Final de Grado.

Adicionalmente, existe una tendencia creciente de tratar la vulvodinia mediante la infiltración de neurotoxina botulínica de tipo A (BoNT/A). Este tratamiento por un lado afecta a la actividad de las motoneuronas inhibiendo la sinapsis, impidiendo la contracción muscular, y por otro, bloquea la liberación de algunos neuropéptidos nociceptivos, afectando a los mecanismos de procesamiento del dolor. Sin embargo, tampoco se ha valorado si hay alguna relación entre ambos aspectos.

En este trabajo, a partir de una base de datos de variables clínicas y señales de sEMG, se pretende analizar la relación entre el estado clínico y la actividad de la MSP de estas pacientes antes del tratamiento (semana 0) y después del tratamiento mediante BoNT/A a corto plazo (semana 8) y a largo plazo (semana 24). Asimismo, se busca analizar la relación entre la evolución del estado clínico y la de la actividad de la MSP a corto plazo (semana 0 vs 8) y a largo plazo (semana 0 vs 24). Para ello, se realizarán análisis de correlación y se ajustarán modelos de regresión lineal múltiple, de los cuales se obtendrá el nivel de significancia de las relaciones entre las variables clínicas y los parámetros de sEMG. Se valorará qué aspectos clínicos tienen mayor relación con el estado de la MSP en general, y con qué parámetros de sEMG en particular (de amplitud, espectrales, grado de organización, sincronización...), en qué condiciones (relajación, contracción) y con qué tipo de registro (electrodos externos, sonda intravaginal).

CAPITULO 2. INTRODUCCIÓN

2.1. Dolor pélvico crónico (DPC)

2.1.1. *Definición*

El dolor pélvico crónico (DPC) fue definido por el Real Colegio de Obstetras y Ginecólogos (RCOG) como “dolor intermitente o constante en el abdomen inferior o la pelvis con una duración de al menos 6 meses, que no ocurre exclusivamente con la menstruación o las relaciones sexuales, y no está asociado con el embarazo” (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG), 2012).

Las características generales del DPC según el grupo de trabajo en DPC de la Sociedad Internacional de Continencia (ICS) son (Doggweiler et al., 2017):

- Duración del dolor: seis o más meses de dolor persistente.
- Localización del dolor: pelvis, abdomen inferior, zona lumbar, zona medial del muslo, área inguinal, perineo.
- Percepción del dolor por las pacientes: agudo, ardiente, doloroso, punzante, presión o malestar, y dolor sexual.
- Modalidad del dolor: persistente y/o continuo, recurrente y/o episódico y/o cíclico (relacionado con el ciclo menstrual).

El dolor es un mecanismo de defensa que motiva respuestas por parte del organismo para evitar la amenaza dolorosa, sin embargo, en el caso del dolor crónico, este persiste aun en ausencia del daño (Vincent, 2009) ya que se produce una sensibilización de las vías centrales y de los transductores nociceptivos, además, se activan transductores aferentes silenciosos que mantienen esta sensación de dolor debido a cambios tróficos en el tejido por estímulos nocivos repetidos o prolongados (Parsons et al., 2022). La sensibilización del sistema nervioso central es responsable de la amplificación de la percepción a partir de un estímulo periférico (hiperestesia), percibiéndose estímulos no dolorosos como dolorosos (alodinia) y magnificándose aquellos dolorosos (hiperalgesia) (Parsons et al., 2022; Vincent, 2009).

Existen distintos factores de riesgo que pueden aumentar la susceptibilidad de desarrollar dolor crónico como son la genética, por cambios en los receptores y los transmisores; factores de desarrollo, ambientales y sociales; distintas hormonas y su alteración por causas como el estrés, y otros factores psicológicos (Parsons et al., 2022).

Además, el DPC puede deberse a patologías de diferentes sistemas como: gastrointestinal, urológico, ginecológico, neurológico y musculoesquelético, por lo que debe considerarse como un problema multidisciplinar. A pesar de ello, en la mayor parte de las ocasiones las pacientes son evaluadas y tratadas por especialistas que carecen de estos conocimientos multidisciplinarios, por lo que suelen haber consultado a muchos doctores, haber llevado a cabo muchas pruebas, y en algunos casos, cirugías, antes de ser tratadas de forma adecuada (Juganavar & Joshi, 2022; Vincent, 2009).

2.1.2. Prevalencia y repercusión económica

La estimación de la prevalencia del DPC varía a raíz de la falta de estudios sobre el tema, sobre todo en países menos desarrollados (Latthe et al., 2006), así como por las variaciones en el criterio de diagnóstico debido a las herramientas de evaluación y otros síntomas que se producen simultáneamente (Parsons et al., 2022), por lo que no hay un valor concreto. Sin embargo, algunas estimaciones sugieren que el 24% de las mujeres globalmente sufren DPC (Latthe et al., 2006) y otras entre el 14 y el 24% en mujeres en edad reproductiva (Banerjee et al., 2001). Sin embargo, hay grandes variaciones según el país estudiado, por ejemplo, la prevalencia se encuentra en un 5,7% en Austria y en un 26,6% en Egipto (Ahangari, 2014); o en un 25,4% de mujeres entre 18 y 50 años en Nueva Zelanda y en un 14,7% en EE.UU. en mujeres del mismo rango de edad (Vincent, 2009).

En Reino Unido, en concreto, la prevalencia anual del DPC en mujeres de entre 15 y 73 años en atención primaria es de 38 por cada 1000 mujeres, cifras que son comparables con la prevalencia del asma y el dolor de espalda, aunque este número varía con la edad, suele ser menor en mujeres de entre 15 y 20 años, y en mujeres mayores de 60 (Zondervan et al., 1999). En general, la tasa de consultas en atención primaria por DPC es del 15%, sin embargo, solo el 40% de las mujeres se derivan al especialistas, y entre el 20 y el 70% de ellas tienen un diagnóstico incorrecto (Ahangari, 2014).

Esto supone una gran inversión por parte de los servicios sanitarios, anualmente se invierten aproximadamente 158 millones de libras en el Servicio Nacional de Salud de Reino Unido y 881,5 millones de dólares como coste directo de atención médica a pacientes con DPC en EE.UU (Doggweiler et al., 2017; Latthe et al., 2006). En el caso de EE.UU. el coste total, siendo este la suma de costes directos e indirectos, como puede ser la ausencia laboral, es de aproximadamente 2 mil millones de dólares; en particular, el DPC incluye la ausencia en el trabajo (13%-32%) y una disminución de la fertilidad (45%-64%) de las pacientes. Aunque existen otros aspectos económicos a tener en cuenta, como el consumo de medicamentos y las cirugías, que resultan ser hasta 4 veces más altos en comparación con mujeres sanas (Ahangari, 2014).

2.1.3. Impacto en las pacientes

Además del impacto económico, el DPC afecta gravemente a la calidad de vida de las pacientes en diferentes aspectos como su salud física, psicológica y sexual. Está relacionado con diferentes trastornos físicos y psicológicos, en este último caso, los más extendidos en las pacientes son la depresión (25%-50%), la ansiedad (20%-30%) y trastornos psicológicos múltiples (20%-30%) (Ahangari, 2014). Esto repercute en ámbitos como su trabajo, su vida sexual, el cuidado de sus hijos, el deporte, el sueño, la socialización y las tareas domésticas, lo que acaba limitando su vida social y la conciliación familiar. Así mismo, influye en su propia visión corporal, autoestima, intimidad y sexualidad (Grace & Zondervan, 2006).

Es por todo lo anterior, que el mayor deseo de estas mujeres es el de encontrar la causa de su dolor y un tratamiento adecuado, por lo que tienen una gran necesidad de ser diagnosticadas para poder legitimar los síntomas y descartar otras patologías. Pero, el hecho de que no haya una causa específica agrava la incomprensión de las personas que rodean a la paciente y en muchos casos no confían en los servicios de salud para mejorar su situación, por lo que adoptan diferentes estrategias para afrontar el dolor como la automedicación o remedios caseros (Romão et al., 2013).

Finalmente, tanto la dificultad de diagnóstico y el desconocimiento en lo que respecta a las consecuencias de padecer DPC, como los cambios que deben realizar en su estilo de vida centrados en sobrellevar el dolor, conllevan a cambios emocionales y fatiga física y mental, así como a periodos de depresión, problemas con el sueño, impaciencia e irritabilidad (Romão et al., 2013).

2.1.4. Manifestaciones del DPC

Los síndromes de DPC se pueden dividir en dos grupos, síndromes dolorosos (dolor crónico primario) que no tienen una causa patológica obvia y síndromes no dolorosos (dolor crónico secundario) que tienen un etiología definida (infección, neoplasia...). El síndrome abordado en el trabajo pertenece al primer grupo, donde el dolor es el síntoma principal y la causa, estos síndromes son diagnosticados por exclusión, es decir, porque no hay ninguna infección u otra patología que cause el dolor, y, conllevan las consecuencias emocionales, cognitivas, conductuales, sexuales y funcionales negativas del dolor pélvico crónico (Parsons et al., 2022).

Dependiendo del sistema con el que estén relacionados estos síndromes de DPC se pueden dividir en urológicos (síndrome de la vejiga dolorosa, cistitis intersticial), ginecológicos (síndrome de dolor vaginal, síndrome de dolor vulvar), neurológicos (síndrome de dolor pudendal) y musculares (síndrome de dolor perineal, síndrome de dolor del músculo del suelo pélvico), entre otros (Fall et al., 2010). El presente trabajo se va a centrar en el síndrome de dolor vulvar (SDV) o vulvodinia.

2.2. Vulvodinia

2.2.1. Definición

La Sociedad Internacional para el Estudio de la Enfermedad Vulvovaginal (ISSVD), la Sociedad Internacional para el Estudio de la Salud Sexual de la Mujer (ISSWSH) y la Sociedad Internacional de Dolor Pélvico (IPPS) publicaron en 2015 un consenso para la terminología y clasificación del dolor vulvar persistente y la vulvodinia, donde se diferencia entre el dolor vulvar causado por un trastorno específico (infeccioso, inflamatorio, neoplásico, neurológico, trauma...) y la vulvodinia, definida como “dolor vulvar de al menos 3 meses de duración, sin causa inidentificable clara, que puede tener factores potenciales asociados” (Bornstein et al., 2015).

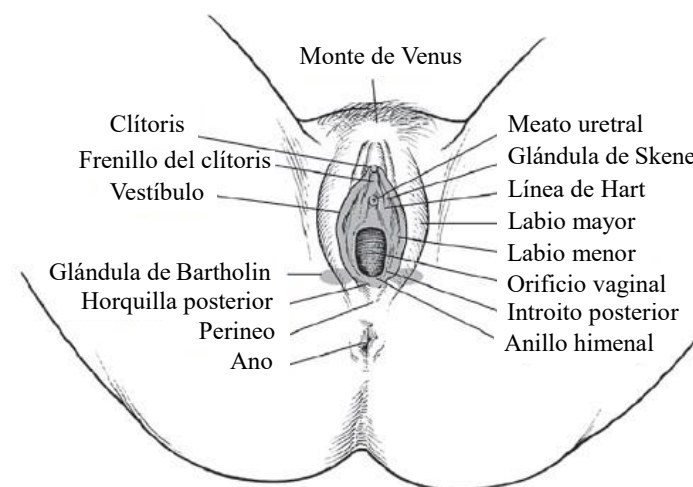


Figura 1. Anatomía de la vulva. (Modificado de: Vasileva et al., 2020).

Por un lado, en este consenso de 2015 también se encuentran clasificados los distintos descriptores de la vulvodinia en 4 categorías: localización del dolor, provocación, inicio y patrón temporal, los cuales aparecen definidos en la Tabla 1 (Bornstein et al., 2015, 2019).

Tabla 1. Descriptores de la vulvodinia.

Categoría	Descriptor	Definición
Localización	Localizada	Una parte de la vulva involucrada, como el vestíbulo (vestibulodinia), el clítoris (clitorodinia)... (Figura 1)
	Generalizada	Toda la vulva involucrada (Figura 1)
Provocación	Provocada	Los síntomas están provocados por contacto físico, tanto sexual como no sexual (penetración vaginal, ropa, inserción de un tampón, presión con la yema del dedo...)
	Espontánea	Los síntomas ocurren sin ningún contacto físico desencadenante
Inicio	Primaria	El inicio de los síntomas ocurre con el primer contacto físico desencadenante (inserción de un tampón, penetración)
	Secundaria	El inicio de los síntomas no ocurre con el primer contacto físico provocador
Patrón temporal	Persistente	La condición persiste durante un periodo de al menos tres meses (los síntomas pueden ser constantes o intermitentes)
	Constante	Los síntomas están siempre presentes
	Intermitente	Los síntomas no están siempre presentes
	Inmediata	Los síntomas ocurren durante el contacto físico desencadenante
	Retardada	Los síntomas ocurren después del contacto físico desencadenante

Por otro lado, se enumeran distintos factores potenciales asociados con la vulvodinia (Bornstein et al., 2015):

- Comorbilidades y otros síndromes dolorosos (síndrome de vejiga dolorosa, fibromialgia, síndrome del intestino irritable, trastorno temporomandibular).
- Genética.
- Factores hormonales.
- Inflamación.
- Musculoesqueléticos (hiperactividad de la musculatura pélvica, miofasciales, biomecánicos).
- Mecanismos neurológicos:
 - o Centrales (columna, cerebro).
 - o Periféricos.
- Factores psicosociales (estado de ánimo, afrontamiento, rol, función sexual).
- Defectos estructurales (descenso perineal).

Por tanto, diferentes factores pueden estar relacionados con la evolución de la vulvodinia, lo que conlleva a que el tratamiento deba ser seleccionado teniéndolos en cuenta para cada paciente en particular (Bornstein et al., 2019).

2.2.2. Prevalencia e impacto

A pesar de que no se han llevado a cabo estudios para determinar la prevalencia global de la vulvodinia, algunos llevados a cabo en EE.UU. estiman que entre un 10% y un 16% de las mujeres la experimentan a lo largo de sus vidas (Bergeron et al., 2020). En un estudio llevado a cabo en 2019 en España sobre la prevalencia de la vulvodinia se estimó que afectaba a un 6.6% de la población, aunque al menos un 13% de mujeres la habían experimentado en algún momento de sus vidas (Gómez et al., 2019).

Por un lado, a pesar de ser el dolor el síntoma principal, la vulvodinia no solo afecta a la salud física de las pacientes, sino también a su salud mental y sexual, así como a la de sus parejas, pues está relacionada con un menor deseo sexual, excitación y satisfacción, además provoca sentimientos de vergüenza, baja autoestima y falta de comprensión, así como depresión, estrés y ansiedad, lo que contribuye significativamente a una disminución de la calidad de vida (Bergeron et al., 2020; Vasileva et al., 2020).

Por otro lado, la vulvodinia también tiene un gran impacto económico, con un coste por paciente cada 6 meses de más de 8.800 dólares en EE.UU., lo que supone en el país un coste anual de entre 31 y 72 billones de dólares, incluyendo costes directos de la atención médica y costes no directos como la ausencia en el trabajo (Sadownik, 2014; Stockdale & Lawson, 2014).

2.2.3. Métodos de diagnóstico y valoración

El diagnóstico de la vulvodinia se realiza mediante exclusión, es decir, antes de diagnosticar vulvodinia hay que descartar el resto de las causas del dolor en la vulva (Vasileva et al., 2020). Para el diagnóstico en necesario evaluar los siguientes aspectos de las pacientes (Bergeron et al., 2020):

- **Historia médica:** es importante conocer las características y el inicio y duración del dolor, así como otros trastornos ginecológicos o tratamientos, teniendo en cuenta la posible presencia de comorbilidades u otros factores asociados, así como dificultades en las relaciones sexuales. Además, la vulvodinia no siempre conlleva una sensación de dolor por parte de las pacientes, sino que también puede suponer sensaciones de incomodidad, irritación, punzadas o picazón.
- **Examen pélvico:** sirve de apoyo para el diagnóstico y permite diferenciar entre distintos trastornos de dolor vulvar. Se puede dividir en 4 aspectos:
 - Apariencia externa: de forma general la vulva de las mujeres con vulvodinia tiene un aspecto normal, es por ello que la presencia de irregularidades indica otros posibles diagnósticos que deben ser comprobados mediante cultivos o biopsias.
 - Sensibilidad vulvar: el test con hisopo de algodón se utiliza para evaluar la sensibilidad del vestíbulo y los labios, lo que permite identificar la intensidad y la localización del dolor, para lo que se realiza una presión ligera en diferentes regiones de la vulva con un hisopo de algodón. En el caso de mujeres con vulvodinia provocará sensibilidad en una o más regiones, sin embargo, en mujeres que no tienen vulvodinia la presencia de sensibilidad es rara.
 - Músculos del suelo pélvico: la sensibilidad y/o espasmos de los músculos del suelo pélvico están asociados con la disfunción sexual y la intensidad del dolor, para poder evaluarlo

generalmente se pide a la paciente que contraiga y relaje estos músculos mientras se tiene un dedo en el interior de la vagina para identificar una falta de control muscular.

- Examen vaginal: la palpación bimanual de la vagina puede sugerir un diagnóstico diferente o adicional si la sensibilidad es más profunda, la cual puede ser sustituida por un examen abdominal o rectal en caso de ser el examen vaginal muy doloroso.
- **Evaluación de laboratorio**: las muestras de la vagina permiten detectar irregularidades que indicarían otras etiologías.

Para valorar la evolución de la vulvodinia existen diferentes métodos, uno de ellos es el examen pélvico mencionado anteriormente, sin embargo, los resultados de este dependen de la percepción subjetiva del profesional médico y de sus habilidades (Villa-Muñoz et al., 2023). Es por ello que, al estar la vulvodinia asociada con disfunciones de los músculos del suelo pélvico, un método objetivo como la electromiografía de superficie (sEMG) ha sido utilizado en varios estudios para evaluar el estado electrofisiológico de la musculatura del suelo pélvico (Gentilcore-Saulnier et al., 2010).

Además, también se realizan cuestionarios clínicos autoinformados para evaluar el bienestar físico, sexual y mental de las pacientes. En los estudios publicados sobre las herramientas para medir el resultado de diferentes tratamientos para la vulvodinia se emplean múltiples cuestionarios para determinar la evolución de las diferentes dimensiones de bienestar, algunos de los más utilizados son: la Escala Visual Análoga (VAS) para el dolor, el Índice de la Función Sexual Femenina (FSFI) para valorar el grado de disfunción sexual, la Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (HADS) para evidenciar la evolución psicológica, la Escala de Catastrofización del Dolor, la cual permite identificar la respuesta a una experiencia dolorosa y la Impresión de mejora global de la paciente (PGI-I), que consiste en la percepción de mejora de la propia paciente (Bohm-Starke et al., 2022; Davenport et al., 2018; Lamvu et al., 2018; Sadownik et al., 2018; K. B. Smith et al., 2019; Ventolini, 2011).

2.2.4. Tratamientos

Debido a la falta de una causa clara para el desencadenamiento de la vulvodinia y a los posibles factores asociados a ella, el tratamiento es difícil, además, hay una gran falta de estudios que demuestren la efectividad de los ya propuestos. Generalmente se comienza con tratamientos no invasivos y gradualmente se avanza hacia tratamientos más agresivos. A continuación, se especifican algunos de ellos:

❖ **Terapias físicas:**

Incluyen en primer lugar la evaluación de la musculatura del suelo pélvico y los órganos adyacentes, como la vejiga y el intestino. Tras esto se realizan sesiones centradas en el entrenamiento de estos músculos, controlando la relajación y contracción, y el equilibrio general del tono muscular. Sin embargo, no existe una metodología estándar, por lo que su eficacia no puede ser validada (Vasileva et al., 2020).

❖ **Terapias psicológicas:**

Las terapias cognitivas-conductuales son muy importantes, pues la vulvodinia tienen un gran impacto en la salud mental de las pacientes. El objetivo de estos tratamientos es reducir el dolor y el estrés asociado, así como mejorar la función sexual y la satisfacción, y fortalecer la relación de la pareja. Para ello se utilizan estrategias que afrontan los pensamientos, emociones y comportamientos tanto de la

pareja como de la paciente asociados a la vulvodinia, como son la ansiedad y la catastrofización entre otras (N. O. Rosen et al., 2019).

❖ **Terapias tópicas:**

Generalmente los medicamentos tópicos son anestésicos locales, cremas de estrógenos y antidepresivos tricíclicos en forma tópica. El más utilizado es la pomada de lidocaína, que se utiliza antes de tener relaciones sexuales o cuando la paciente tiene molestias, además, su uso prolongado puede disminuir la amplificación del dolor. Sin embargo, se ha demostrado que algunas de las terapias tópicas no son más efectivas que el placebo (Haefner et al., 2005).

❖ **Medicamentos orales:**

Debido a que el dolor de la vulvodinia parece ser neuropático, se han tratado a pacientes de esta enfermedad con medicamentos efectivos para otros trastornos neuropáticos para controlar el dolor. Sin embargo, es importante tener en cuenta la posible interacción con otros medicamentos que la paciente esté tomando. Los más utilizados son antidepresivos tricíclicos (amitriptilina) y anticonvulsivos (gabapeptina), de los cuales se han realizado pocos estudios para comprobar su efectividad, aunque se han asociado con resultados favorables en cuanto al dolor y la función sexual, respectivamente. Sin embargo, no se ha demostrado la eficacia de los analgésicos como antiinflamatorios no esteroideos (Bergeron et al., 2020; Vasileva et al., 2020).

❖ **Terapias parenterales:**

La inyección de relajantes musculares como los agentes neurotóxicos, en concreto, la neurotoxina botulínica tipo A (BoNT/A), ha demostrado en diferentes estudios que reduce la hipertonicidad de los músculos del suelo pélvico y el dolor, y que mejora la función sexual, pues provoca una parálisis muscular temporal y tiene efectos analgésicos (Bergeron et al., 2020; N. O. Rosen et al., 2019).

❖ **Cirugía:**

Tras haber probado diferentes tratamientos de los mencionados anteriormente sin éxito y si el dolor está localizado en el vestíbulo vulvar (vestibulodinia), se puede proceder a la vestibulectomía, es decir, a la extirpación del vestíbulo, tanto completamente como solo la parte dolorosa. El éxito de esta cirugía es variable, y a pesar de los numerosos estudios realizados, es necesario identificar las características de las pacientes cuyo resultado ha sido exitoso para así optimizar la selección de pacientes (Bergeron et al., 2020; Vasileva et al., 2020).

2.2.5. Relación con la musculatura

Algunos de los factores potenciales asociados a la vulvodinia son los relacionados con el sistema musculoesquelético, como la hiperactividad de la musculatura del suelo pélvico. Los patrones prolongados de contracción pueden resultar en un menor perfusión tisular, hipertonicidad y dificultad para el control muscular, acortamiento de sarcómeros y aparición de puntos gatillo miofasciales, es decir, puntos irritables en el músculo que producen dolor o intensa sensibilidad cuando se les aplica presión. Cuando la hiperactividad es crónica las alteraciones pueden acabar en hipoxia del tejido muscular y manifestarse como sensaciones de dolor, ardor, hormigueo o picazón, como es propio de la vulvodinia, incluso la localización del dolor está vinculada con la afectación específica de los distintos músculos del suelo pélvico. Sin embargo, no hay evidencia de si la hiperactividad está relacionada causalmente con la vulvodinia o es resultado del dolor como mecanismo reflejo de protección, pues no está claro si el dolor desencadena una alteración muscular o si es esa alteración muscular la que provoca el dolor debido

a la sensibilización central mencionada anteriormente, sin embargo, sí que se produce una realimentación de ambos mecanismos (Pukall et al., 2016; Torres-Cueco & Nohales-Alfonso, 2021).

2.3. Musculatura del suelo pélvico (MSP)

2.3.1. Anatomía y funciones

El suelo pélvico es un conjunto de músculos y tejido conectivo que dan soporte a la vejiga, la uretra, el recto, el ano y a los órganos reproductivos, además ayuda a mantener la postura y es responsable de almacenar y evacuar la orina y las heces (Bharucha, 2006).

Los músculos superficiales del suelo pélvico son el bulbocavernoso, el isquiocavernoso, los transversos superficiales del perineo y los esfínteres anal y uretral (Figura 2). En mujeres, por un lado, el músculo bulbocavernoso se origina en el clítoris y recorre el vestíbulo de la vagina externamente hasta insertarse en la zona perineal; por otro lado, el isquiocavernoso nace en las ramas púbicas y se inserta en las ramas isquiopúbicas; se cree que ambos tienen un papel importante en la función sexual, en concreto en la excitación, el orgasmo y la eyaculación. Los músculos transversos perineales, cuya función es de soporte, surgen lateralmente de las ramas isquiopúbicas y terminan en el centro de la zona perineal. Finalmente, el esfínter anal rodea el ano y se encarga de retener las heces y permitir la defecación, mientras que, el esfínter uretral permite la continencia urinaria y la micción (Prendergast, 2017; Thibault-Gagnon, 2016).

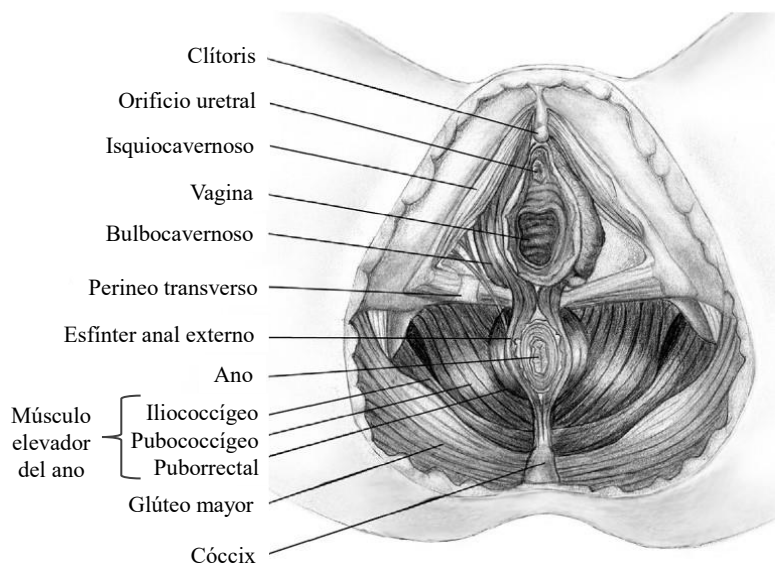


Figura 2. Musculatura superficial del suelo pélvico. (Modificado de: Prendergast, 2017)

La musculatura profunda está formada por el grupo de músculos elevadores del ano (iliococcígeo, pubococcígeo y puborrectal), el músculo coccígeo y el piriforme (Figura 3). Los músculos iliococcígeo y pubococcígeo se originan el arco tendinoso del músculo elevador del ano y las espinas isquiáticas, y en el pubis, respectivamente, y terminan en el cóccix. El músculo puborrectal, por otro lado, surge de la superficie interna de la sínfisis del pubis y se inserta en la unión anorrectal. Estos tres músculos tienen una función principal de soporte de los órganos pélvicos, así como de mantener la continencia, aunque también están relacionados con la excitación y el orgasmo. Finalmente, el músculo coccígeo nace en las espinas isquiales y se inserta en el cóccix, mientras que el piriforme surge en el sacro y se inserta en el

trocánter mayor del fémur, ambos tienen función de soporte de las estructuras superiores, y, además, el piriforme permite el movimiento de la cadera (Eickmeyer, 2017; Thibault-Gagnon, 2016).

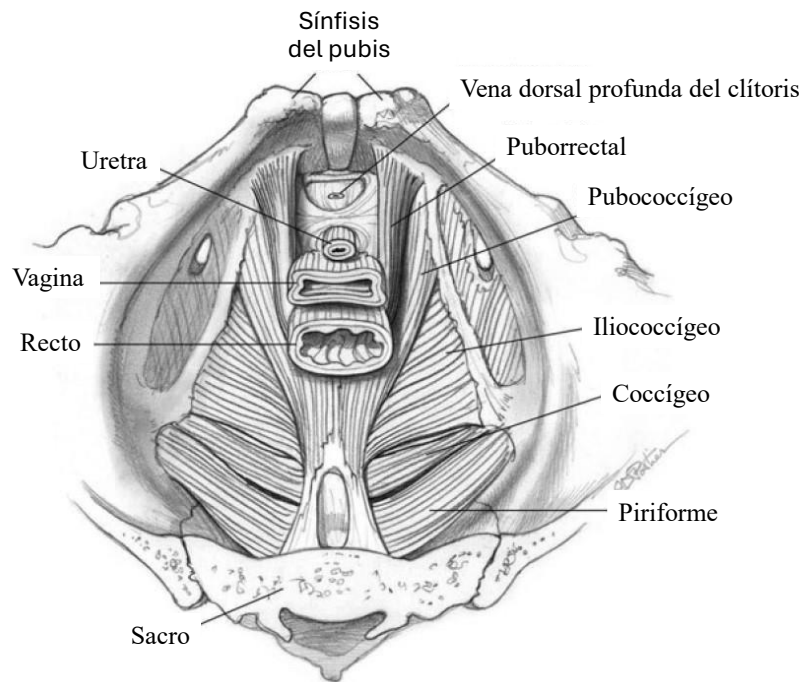


Figura 3. Musculatura profunda del suelo pélvico. (Modificado de: Bharucha, 2006)

La innervación de la musculatura del suelo pélvico es muy compleja, sin embargo, está innervado principalmente por las raíces sacras S2, S3 y S4, de donde surgen distintas ramas que forman el nervio pudendo, el cual es un nervio mixto sensorial y motor (J.F. Cerezuela Requena, 2021). Debido a la innervación única de los músculos del suelo pélvico por distintas ramas del mismo nervio, se le considera una unidad funcional, que se contrae de forma simultánea generalmente (Thibault-Gagnon, 2016).

2.3.2. Actividad electromecánica

Para poder llevar a cabo las diferentes funciones mencionadas en el apartado anterior es muy importante el papel de la actividad contráctil de la MSP, y aunque está formada principalmente por los músculos esqueléticos enumerados anteriormente, cuya actividad es voluntaria, también está constituida por músculos lisos, los cuales son responsables de la actividad involuntaria. Estos últimos se coordinan con los esqueléticos para llevar a cabo la función de soporte, además, permiten la estabilización de la pared vaginal posterior evitando así el prolapso vaginal (Muro & Akita, 2023).

La musculatura esquelética está formada por fibras (células) multinucleadas estriadas, debido a la disposición de las proteínas actina y miosina, cuyo deslizamiento permite la contracción muscular (Janda, 2006)(Janda, 2006). Además, estos músculos están compuestos por un 70% de fibras tipo I y un 30% de fibras tipo II. Las primeras son de contracción lenta, y su mayor proporción enfatiza la función postural de la MSP, mientras que las segundas son de contracción rápida y se encargan de la apertura y cierre de la uretra y el ano (Thibault-Gagnon, 2016).

La actividad mecánica de la MSP es consecuencia de su actividad mioeléctrica, la cual se origina en la unión neuromuscular (Figura 4), que está formada por una terminación axónica de una fibra nerviosa

presináptica, la hendidura sináptica y una fibra muscular postsináptica. El mecanismo de contracción es el siguiente (Hall & Guyton, 2011):

1. Un potencial de acción llega a la terminación axónica de una fibra motora.
2. Se libera de la fibra nerviosa acetilcolina, una sustancia neurotransmisora.
3. La acetilcolina, a través de la hendidura sináptica, llega a la fibra muscular y provoca la apertura de canales en su membrana.
4. Una gran cantidad de iones de sodio entra en la fibra muscular a través de los canales activados por la acetilcolina, lo que provoca una despolarización que induce a la apertura de canales de sodio.
5. La apertura de los canales de sodio activados por voltaje inicia un potencial de acción que viaja por la membrana de la fibra muscular.
6. De esta forma se produce la despolarización de la fibra muscular, provocando que el retículo sarcoplasmático libere iones de calcio.
7. Los iones de calcio impulsan las fuerzas de atracción entre la actina y la miosina, lo que hace que se desplacen una sobre la otra y generen la contracción muscular.
8. Tras esto, el calcio entra de nuevo en el retículo sarcoplasmático hasta el siguiente potencial de acción, y termina la contracción muscular.

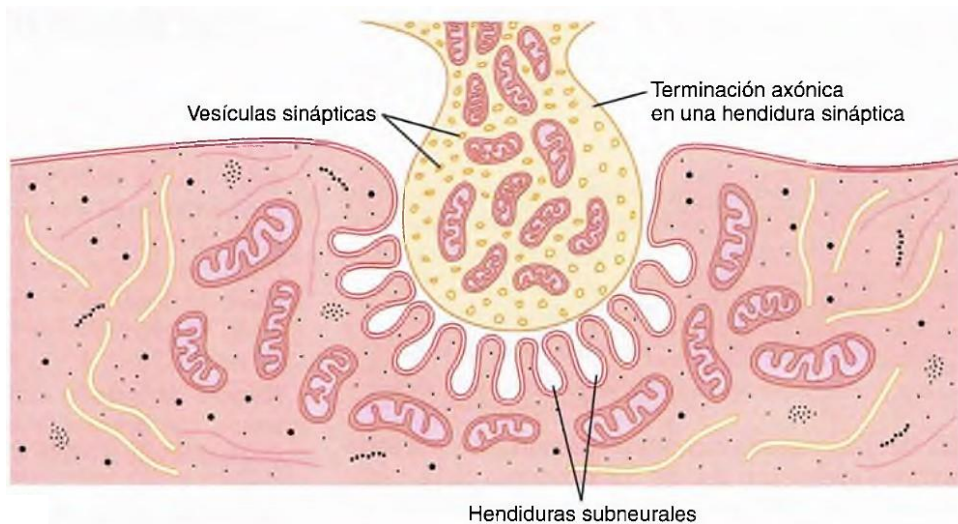


Figura 4. Representación gráfica de la unión neuromuscular en una fibra muscular esquelética. (Hall & Guyton, 2011)

El conjunto formado por una motoneurona alfa y las fibras musculares que inerva se conoce como unidad motora, el número de fibras musculares que pertenecen a ella varía entre decenas y miles, siendo proporcional al grado de control motor del músculo. La región en la que se encuentran las fibras musculares de una unidad motora es pequeña y su contracción es casi sincrónica para así poder generar una mayor fuerza contráctil, a esto se le denomina potencial de acción de unidad motora (MUAP, *Motor Unit Action Potential*) y es considerado como la unidad funcional más pequeña detectable de la actividad electromiográfica. Durante la contracción, el número de estas unidades motoras reclutadas y su frecuencia de descarga determinan la fuerza total de contracción del músculo (Gentilcore-Saulnier et al., 2016).

2.4. Electromiografía de superficie (sEMG)

2.4.1. Fundamentos

La electromiografía (EMG) es una herramienta ampliamente utilizada para entender la neurofisiología de los músculos y posibles procesos miopáticos o neuropáticos que les afecten, así como para estudiar sus patrones de activación y obtener retroalimentación de tratamientos o terapias empleados (Gentilcore-Saulnier et al., 2016).

En concreto, la electromiografía de superficie (sEMG) es una técnica que permite registrar la actividad eléctrica de los músculos de forma no invasiva, a diferencia de la electromiografía de aguja, típicamente mediante la colocación de electrodos en la superficie de la piel. La actividad registrada se debe los potenciales de acción que se propagan a través de las fibras musculares pertenecientes a las unidades motoras, es decir, a los MUAP (Juan-García, 2017) (Figura 5). Estas señales se caracterizan por tener una amplitud de entre 10 y 500 μV y un rango de frecuencias de entre 10-500 Hz aproximadamente. Sin embargo, estos valores se pueden ver afectados por muchos factores como la velocidad de conducción de las fibras musculares, el número de unidades motoras reclutadas y su grado de sincronización, el tipo de contracción (voluntaria, involuntaria), el tamaño de los electrodos y su colocación respecto a las zonas inervadas del músculo, el grosor de la piel y las capas subcutáneas, etc (Merletti et al., 2001).

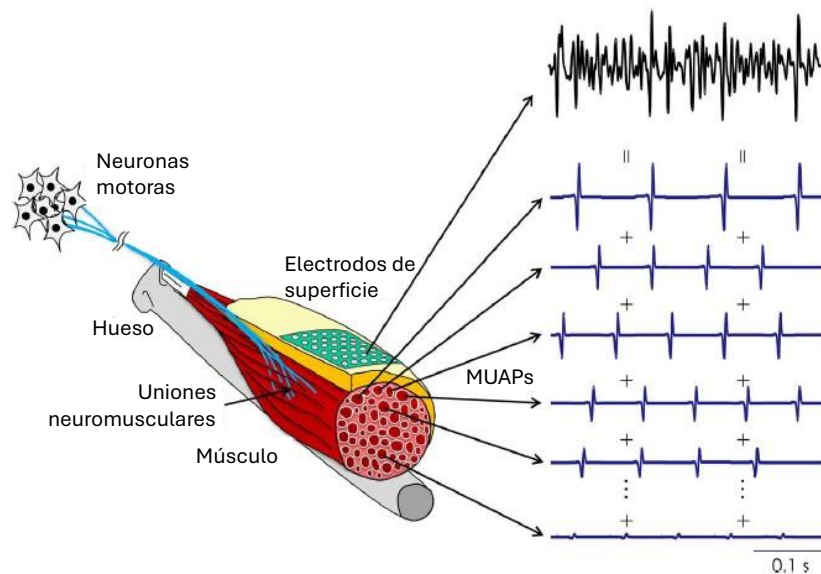


Figura 5. Señal de sEMG como suma de los MUAPs. (Modificado de: Farina & Holobar, 2016)

El análisis de la señal obtenida a partir del registro de sEMG permite caracterizar la actividad mioeléctrica de la musculatura a través de parámetros calculados principalmente en el dominio temporal y frecuencial. En el caso del dominio temporal se pueden obtener parámetros que reflejan el nivel de fuerza ejercida por el músculo durante la contracción o relajación, valorando la amplitud de la señal, y también la complejidad de la actividad muscular. En el caso del dominio frecuencial, a partir de la densidad espectral de potencia (PSD), la cual representa la distribución de energía en cada banda de frecuencia específica, se puede obtener información de la fatiga muscular y de la relación entre distintas zonas musculares (Abdelouahad et al., 2018; Hakonen et al., 2015).

2.4.2. Aplicaciones clínicas en el estudio de la MSP

Los registros de sEMG de suelo pélvico se pueden realizar mediante electrodos externos sobre la superficie de la piel o mediante sondas intracavitarias (intravaginales o intrarectales) con electrodos en su superficie. Sin embargo, la sonda es un tipo de registro invasivo que en ocasiones no puede ser utilizada debido al dolor y la incomodidad que puede generar en la paciente, al contrario que los electrodos adhesivos. Por su parte, los registros mediante electrodos adhesivos son más sensibles al efecto de *crossstalk*, (captar actividad de otros músculos cercanos) por su mayor distancia a la fuente y efecto del volumen conductor.

Un estudio reciente ha mostrado que, la sonda intravaginal permite captar actividad fundamentalmente de la MSP profunda, mientras que los registros bipolares con electros externos captan principalmente musculatura superficial y los registros monopolares con electrodos externos una mezcla de ambas (Mira-Tomas et al., 2022).

La sEMG puede ser de gran utilidad para estudiar de forma objetiva las funciones de los músculos del suelo pélvico y los mecanismos que producen disfunciones en ellos, así como para proporcionar realimentación de los cambios producidos tras terapias físicas o tratamientos como BoNT/A. Como se ha mencionado en apartados anteriores, la MSP está bajo control voluntario e involuntario, cuando se contrae de forma voluntaria los patrones de actividad registrados pueden ayudar a evaluar el control neuromuscular. Por otro lado, cuando no se contrae de forma voluntaria, la sEMG refleja las demandas funcionales impuestas a los músculos, es decir, su implicación en el soporte postural y el control de la continencia, es por ello, que la MSP tiene señal mioeléctrica detectable incluso en reposo, al contrario que muchos otros músculos (McLean & Brooks, 2017).

A partir de la sEMG, se ha demostrado que las pacientes con vulvodinia experimentan una tensión e inestabilidad en reposo, además de debilidad e inestabilidad en la contracción voluntaria de la musculatura (Glazer & Ledger, 2002). El incremento en la actividad tónica está asociado con el DPC y algunas de sus manifestaciones como la vulvodinia, por lo que su registro puede ayudar en gran medida al diagnóstico y seguimiento de estas pacientes. Otros patrones detectables mediante sEMG relacionados con estos trastornos son, por ejemplo, menor amplitud durante contracciones mantenidas de las pacientes frente a mujeres sanas, lo que está correlacionado con el número de unidades motoras reclutadas durante la contracción; desplazamiento del espectro de frecuencia hacia bandas de menor energía, debido generalmente a una cambios en la velocidad de conducción, lo que es una consecuencia de fatiga muscular; o cambios en la coordinación durante la contracción y relajación entre los lados de la MSP (Albaladejo-Belmonte et al., 2021a; Wesselmann et al., 2014).

No obstante, son pocos los estudios que han caracterizado las alteraciones de la MSP mediante electromiografía hasta la fecha, y aun menos aquellos que la han utilizado para evaluar su evolución tras la administración de tratamientos.

2.5. Neurotoxina botulínica tipo A (BoNT/A)

2.5.1. Definición

La neurotoxina botulínica tipo A (BoNT/A) es uno de los tratamientos que más se está utilizando en las pacientes que presentan vulvodinia, el presente estudio se va a centrar en evaluar su efecto en el estado clínico y electrofisiológico de las pacientes.

La neurotoxina botulínica (BoNT) fue descubierta en el siglo XIX tras producir parálisis muscular en personas al ingerir comida contaminada, a partir de este suceso se comenzó a estudiar sus posibles efectos terapéuticos utilizando bajas dosis de toxina. Sin embargo, hasta el siglo XX no se comenzó a producir y hasta la década de 1970 no se utilizó de forma terapéutica (Matak et al., 2019).

Esta toxina proviene de la bacteria *Clostridium botulinum* y tiene 7 serotipos diferentes (A, B, C₁, D, E, F y G), que se diferencian en su síntesis, tamaño, mecanismo de acción, métodos de purificación y formulación, y utilidad clínica (Carruthers & Carruthers, 2005). Cada uno de los serotipos tiene diferentes estructuras de complejos proteicos neurotóxicos, sin embargo, todos tienen una molécula de neurotoxina y una o más proteínas no tóxicas (Aoki & Guyer, 2001).

La BoNT/A está formada por la molécula de neurotoxina y proteínas auxiliares, que ayudan a la estabilidad de la toxina y contribuyen a su traslocación hacia el torrente sanguíneo. (Matak et al., 2019). Para que se produzca la activación de la BoNT/A la molécula de neurotoxina debe ser dividida por proteasas en dos fragmentos polipeptídicos, una cadena pesada y una cadena ligera, que permanecen unidas por un enlace disulfuro (Aoki & Guyer, 2001).

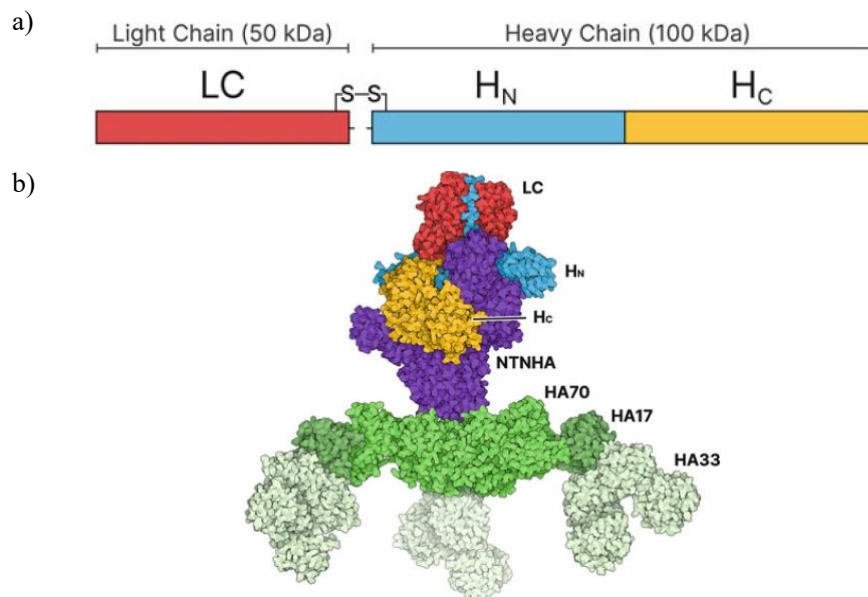


Figura 6. Estructura de la neurotoxina botulínica tipo A. a) Representación esquemática de las dos cadenas de la molécula de neurotoxina conectadas por un enlace disulfuro. La cadena ligera (LC) aparece en rojo, el dominio de traslocación de la cadena pesada en azul (H_N) y el dominio de unión al receptor de la cadena pesada en amarillo (H_C). b) Estructura cristalina de la BoNT/A completa, formada por la molécula de neurotoxina y las proteínas auxiliares (NTNHA, HA70, HA33 y HA17). (Dong & Stenmark, 2021)

2.5.2. Mecanismos de acción

La BoNT/A se une a receptores externos específicos de alta afinidad presentes en las membranas de las neuronas colinérgicas, es decir, de aquellas neuronas cuyo neurotransmisor es la acetilcolina. La parte de la neurotoxina responsable de la unión es la cadena pesada, una vez se ha unido la molécula de neurotoxina entra a la célula mediante endocitosis en compartimentos vesiculares ácidos, este ambiente provoca un cambio conformacional en su estructura por la que se transloca la cadena ligera a través de la membrana hidrofóbica de la vesícula al citosol de la neurona. Tras esto, la cadena ligera se une a una proteína implicada en la exocitosis con el objetivo de inhibir la liberación de neurotransmisores. En el caso del serotipo A, esta proteína es la proteína asociada a sinaptosomas de 25kDa (SNAP-25), la cual

forma con otras proteínas un complejo llamado SNARE (receptor de la proteína de unión soluble NSF (N-etilmaleimida-sensible)) que controla la fusión de las vesículas que contienen el neurotransmisor con la membrana sináptica, sin embargo, al unirse la cadena ligera de la neurotoxina se produce la desestabilización del complejo, inhibiendo de esta forma la liberación de acetilcolina y con ello impidiendo la activación de las fibras musculares asociadas (Aoki & Guyer, 2001).

No obstante, su efecto es temporal y se termina recuperando la neurotransmisión, por lo que normalmente es necesario realizar múltiples inyecciones para prolongar su beneficio terapéutico. En diferentes estudios realizados en ratones se ha encontrado que se induce un crecimiento de las terminaciones nerviosas debido a la inhibición del neurotransmisor implicadas en la recuperación del funcionamiento muscular, pero a largo plazo se ha comprobado que se recupera la neurotransmisión en las terminaciones originales y desaparecen las nuevas, siendo esta la causa final de recuperación funcional. A pesar de la utilidad terapéutica de la BoNT/A para reducir la hipertonía de la musculatura y en consecuencia el dolor, los cambios estructurales que produce no han sido estudiados en profundidad. Sin embargo, en algunos estudios se ha demostrado que se produce un desalineamiento entre las cadenas de actina y miosina, que puede durar hasta 6 meses dependiendo de la dosis administrada, además también hay un cambio y reducción en el tipo de fibras que componen el músculo, por lo que ocurre un proceso de fibrosis para compensar la atrofia (Mathevon et al., 2015). Finalmente, también se ha descubierto que el efecto antinociceptivo de la toxina no solo se debe a su acción sobre los músculos, sino que también inhibe la liberación de neurotransmisores que participan en la señal dolorosa mediante la activación de nociceptores, lo que se traduce en reducción de la sensibilización central y periférica asociadas a la vulvodinia (Villa-Muñoz et al., 2023).

2.5.3. Uso en el tratamiento de la vulvodinia

Como se ha mencionado en el apartado anterior el estudio de los efectos de la BoNT/A no es muy amplio. En el caso concreto de la vulvodinia, los escasos estudios realizados hasta la fecha han obtenido resultados diversos, aun habiendo mostrado resultados prometedores los llevados a cabo sobre otras manifestaciones de DPC, como el síndrome miofascial de dolor pélvico y la dispareunia (Albaladejo Belmonte, 2020; Meister et al., 2021; Tarazona-Motes et al., 2021). En algunos de estos estudios, se ha evaluado el efecto del tratamiento sobre el estado electrofisiológico de la MSP resultando en una disminución de la energía de la señal, un aumento de su complejidad, y una reducción de la fatiga muscular, caracterizados mediante el RMS, la entropía muestral y el índice de Dimitrov, respectivamente, en el caso del síndrome miofascial, (Albaladejo Belmonte, 2020); y en una disminución del nivel del dolor, un menor impacto de los síntomas en la calidad de vida, una mejora la función sexual y una reducción en la amplitud de la señal según la sEMG, en el caso de la dispareunia (Tarazona-Motes et al., 2021).

Algunos de los estudios sobre la vulvodinia fueron realizados a un bajo número de pacientes, con periodos de seguimiento cortos y sin aleatorización (Brown et al., 2006; Dykstra & Presthus, 2006; Gunter et al., 2004; Yoon et al., 2007), y aunque sus resultados fueron alentadores, estudios realizados más tarde bajo una metodología más estandarizada llegaron a resultados contradictorios (Diomande et al., 2019; Haraldson et al., 2020; Petersen et al., 2009). En ellos no se encontraron diferencias entre las pacientes y los grupos placebo en cuanto a la reducción del dolor, lo que pudo deberse a una baja dosis de BoNT/A inyectada o la falta de protocolo para encontrar los puntos dolorosos. Además, solo fueron monitorizados el dolor, la función sexual y la calidad de vida, otros aspectos asociados con la vulvodinia

como la ansiedad y la depresión o las disfunciones de la musculatura del suelo pélvico no fueron estudiados.

Sin embargo, un estudio más reciente sobre el tratamiento de vulvodinia con BoNT/A evaluó estos aspectos no estudiados hasta entonces y propuso un protocolo para la inyección de la toxina en puntos dolorosos (Villa-Muñoz et al., 2023). Entre los resultados obtenidos en el estudio destaca una reducción significativa en el dolor diario medido mediante el VAS y una mejora de la función sexual y emocional valoradas a partir del FSFI y del HADS, respectivamente. Además, también se valoraron aspectos relacionados con la MSP mediante sEMG, donde se mostró una mayor amplitud de la señal durante relajación, que tras el tratamiento disminuyó, siendo parecida a la de mujeres sanas, pero no de forma significativa. De forma similar a los estudios realizados para el síndrome de dolor miofascial y la dispareunia caracterizando el estado electrofisiológico de la MSP (Albaladejo Belmonte, 2020; Tarazona-Motes et al., 2021), se ha realizado un estudio sobre la vulvodinia pendiente de publicación donde se ha observado una disminución del valor eficaz de la amplitud y del índice de Dimitrov, y un aumento de la entropía muestral tras el uso de tratamiento, lo que sigue la tendencia de lo observado en dispareunia y en el síndrome de dolor miofascial.

Así pues, es posible que el uso de un protocolo estandarizado válido para la inyección de BoNT/A permita obtener resultados más homogéneos y prometedores, utilizando para su evaluación distintas técnicas como los cuestionarios clínicos y la sEMG, para poder valorar el efecto del tratamiento tanto a nivel clínico como electrofisiológico, así como la posible relación entre los efectos producidos en la actividad de la MSP y la salud física, mental y sexual de las pacientes, hasta ahora no estudiada específicamente.

CAPÍTULO 3. OBJETIVOS

La vulvodinia es una condición médica que tiene un gran impacto físico, sexual, mental, social, laboral, económico, etc. en las pacientes, así como en la actividad del MSP, aunque pocos estudios han ahondado en cómo se relacionan las alteraciones de ambas dimensiones. En muchas ocasiones es tratada con inyecciones de BoNT/A, la cual produce tanto cambios en el estado clínico como en el estado electrofisiológico de la MSP. A pesar de ello, la relación entre ambos aspectos no ha sido evaluada. Este estudio, por tanto, podría ayudar a conocer mejor la realimentación que se produce entre los mecanismos de sensibilización central implicados en el dolor y las alteraciones en la musculatura. Por tanto, el objetivo general del presente trabajo es estudiar la posible relación entre el estado clínico y electrofisiológico de la MSP de pacientes con vulvodinia antes y después del tratamiento con BoNT/A a partir de datos obtenidos a través de cuestionarios clínicos y registros de sEMG. Los objetivos específicos que se pretenden alcanzar son:

- Evaluar la relación entre distintas dimensiones clínicas (dolor, psicológica y sexual) y distintas características de la actividad eléctrica de la MSP (de amplitud, espectrales, grado de organización, sincronización...) tanto antes del tratamiento (semana 0), como después a corto (semana 8) y a largo plazo (semana 24), valorando cuáles tienen mayor relación, en qué estado de actividad (contracción o relajación) y con qué canal de registro (electrodos externos, sonda intravaginal) mediante análisis de correlación.
- Evaluar la relación entre la evolución de las distintas dimensiones clínicas y de características de la actividad eléctrica de la MSP, a corto plazo (semana 0 vs 8) y a largo plazo (semana 0 vs 24), valorando los aspectos mencionados en el objetivo anterior mediante análisis de correlación.
- Valorar la relación de cada dimensión clínica (y su evolución) con la actividad electromiográfica (y su evolución) valorada de forma integral mediante ajustes de modelos de regresión múltiple.

CAPÍTULO 4. MATERIALES Y MÉTODOS

4.1. Ensayo clínico

Para la realización del presente trabajo se parte de las bases de datos generadas en un estudio prospectivo, mínimamente invasivo, no enmascarado y no aleatorizado llevado a cabo en el Hospital Universitari i Politècnic La Fe (Valencia, España) titulado “Estudio de los músculos del suelo pélvico tras de la infiltración de toxina botulínica para el tratamiento de la vulvodinia” (Código de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios: JARTOX-2019-01). Este estudio cumplió con la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité de Ética Institucional.

En el estudio fueron reclutadas 35 pacientes mayores de edad (18 años o más) y con dolor vulvar durante más de 3 meses en una consulta específica de dolor en la Unidad de Suelo Pélvico del Servicio de Obstetricia y Ginecología del hospital por un ginecólogo especializado. Los criterios de exclusión fueron:

- Infección pélvica/vulvovaginal activa.
- Atrofia vulvar no tratada.
- Lesión dermatológica conocida.
- Neuropatía pudenda con signos de atrapamiento.
- Condiciones musculoesqueléticas/genitourinarias.
- Cirugía genital previa o traumatismo que pudiera interferir con el estudio.
- Enfermedad maligna o psiquiátrica.
- Alergias a medicamentos.
- Tratamiento con otro medicamento bajo estudio en los últimos 30 días antes del inicio del ensayo.
- Contraindicación para el uso de BoNT/A.
- Embarazo.
- Lactancia materna.

Todas las pacientes reclutadas fueron informadas de la naturaleza del estudio, del proceso de tratamiento y del protocolo de registro de sEMG, y proporcionaron su consentimiento informado para participar al menos 24 horas antes de la infiltración con BoNT/A. El estudio consistió en una visita previa y cuatro visitas adicionales, en la semana 0, 8, 12 y 24. Los procedimientos y actividades llevados a cabo en cada visita fueron, de manera resumida:

- Visita previa: se comprobaron los criterios de selección, se obtuvo el consentimiento informado de la paciente y se recogieron los datos de la historia clínica. Además, se realizó una exploración física que consistió en evaluar la atrofia genital, el síndrome de dolor miofascial pélvico y el nervio pudendo, así como realizar el test con hisopo de algodón vestibular.
- Visita en la semana 0: se realizó la misma exploración física que en la visita previa, añadiendo la evaluación de la sensibilidad al dolor con el algómetro (instrumento que permite generar una presión controlada y conocida). También se rellenaron distintos cuestionarios clínicos (VAS, FSFI, HADS y Escala de Dispareunia de Marinoff). Se registraron señales de la MSP mediante sEMG, tras lo que se procedió a la infiltración de BoNT/A. Finalmente, se recopiló información sobre posibles eventos adversos, medicación actual y cualquier otro factor relacionado con salud.

- Visitas en las semanas 8,12 y 24: se registraron las señales de sEMG y se recogió la información de los cuestionarios clínicos. También se evaluaron efectos adversos, medicación actual y otros factores relacionados con la salud, y se realizó una exploración física por parte del especialista.

En la Tabla 2 se han resumido cada una de las actividades que fueron llevadas a cabo en todas las visitas del ensayo clínico. En los siguientes apartados se explicarán en detalle los distintos procedimientos y recogidas de datos.

Tabla 2. Procedimientos y actividades llevados a cabo en cada una de las visitas del ensayo clínico.

	Visita previa	Semana 0	Semana 8	Semana 12	Semana 24
Criterio de inclusión	✓				
Consentimiento informado	✓				
Historia médica	✓				
Exploración física:	✓	✓	✓	✓	✓
▪ Atrofia genital	✓	✓			
▪ Test con hisopo de algodón vestibular	✓	✓	✓	✓	✓
▪ Síndrome de dolor pélvico miofascial	✓	✓	✓	✓	✓
▪ Evaluación del nervio pudendo	✓	✓	✓	✓	✓
▪ Sensibilidad al dolor vulvar (algómetro)		✓	✓	✓	✓
Cuestionario clínicos:		✓	✓	✓	✓
▪ VAS		✓	✓	✓	✓
▪ FSFI		✓	✓	✓	✓
▪ HADS		✓	✓	✓	✓
▪ Escala de Dispareunia de Marinoff		✓	✓	✓	✓
▪ PGI-I			✓	✓	✓
Registro de sEMG		✓	✓	✓	✓
Infiltración con BoNT/A		✓			
Eventos adversos		✓	✓	✓	✓
Medicación intercurrente		✓	✓	✓	✓
Morbilidad		✓	✓	✓	✓

4.2. Protocolo de infiltración de BoNT/A en la MSP

El protocolo seguido para la infiltración de BoNT/A fue el siguiente:

1. Identificación de puntos dolorosos en el vestíbulo vulvar, detectados mediante un valor mayor a 3 unidades en el VAS en las posiciones de reloj {1, 3, 5, 6, 7, 9, 11} cuando se aplica una presión de como máximo 0.4kgf con un algómetro digital (Wagner FPIX™, WAGNER INSTRUMENTS, Greenwich, CT, USA).
2. Aplicación de un anestésico tópico local (EMLA, Aspen Pharmacare España S.L., Barcelona, España) en el vestíbulo vulvar para limitar el dolor asociado con la inyección.
3. Inyección de una dosis entre 25 y 33 unidades de incobotulinumtoxinA (Xeomin®, Merz Pharmaceuticals GmbH, Frankfurt, Alemania) en cada punto doloroso con una aguja de insulina por el especialista. La dosis exacta en cada punto se selecciona para asegurar una dosis total máxima de menos de 200 unidades para evitar efectos adversos como la incontinencia urinaria severa.
4. Finalmente, se masajea la zona tras la infiltración del BoNT/A.

4.3. Adquisición y procesamiento de las señales de sEMG

La actividad mioeléctrica de la MSP fue registrada mediante seis electrodos adhesivos externos (Red Dot 2660-5, 3M, St. Paul, MN, EE.UU.), cuatro de ellos colocados en ambos labios mayores, y los electrodos de referencia y tierra en la tuberosidad isquiática; así como con dos electrodos colocados a ambos lados de una sonda intravaginal (Periform®+, Neen Healthcare Mobilis Healthcare Group, Oldham, Lancashire, Reino Unido), como se puede observar en la Figura 7. Previamente la piel fue exfoliada con un gel abrasivo (Nuprep 114 g, Weaver and Company, Aurora, CO, EE.UU.) para reducir la impedancia entre la superficie de la piel y la del electrodo.

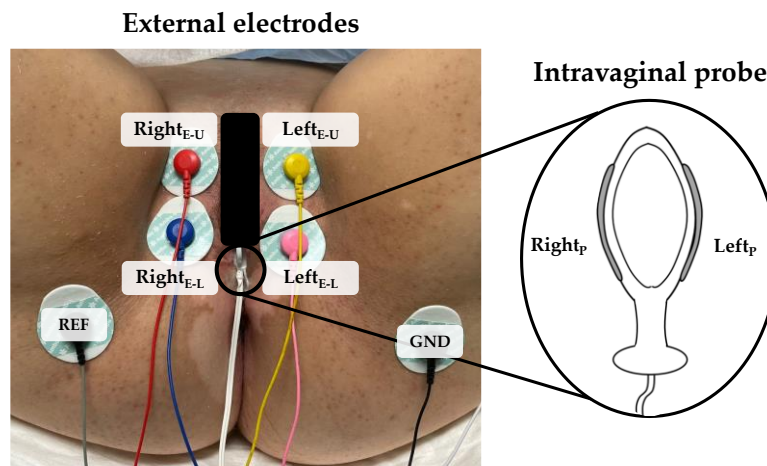


Figura 7. Disposición de los electrodos externos y de la sonda intravaginal para el registro de las señales de sEMG de la MSP. E: electrodo externo. P: sonda. U: posición superior. L: posición inferior. REF: referencia. GND: tierra.

Las señales fueron adquiridas con un amplificador multipropósito (Grass 15LT + 4 Grass 15A94, Grass Instruments, West Warwick, RI, EE.UU), con una ganancia de 20000, un filtrado paso banda entre 3Hz y 1000 Hz y a una frecuencia de muestreo de 10kHz. Se obtuvieron seis señales monopares, cuatro señales de los electrodos externos superiores e inferiores colocados en ambos labios mayores (*Left_{E-U}*, *Left_{E-L}*, *Right_{E-U}* y *Right_{E-L}*) y dos señales de los electrodos izquierdo y derecho de la sonda intravaginal

($Left_P$ y $Right_P$), como se muestra en la Figura 7. Destacar que en algunas sesiones no se pudieron hacer registros con la sonda intravaginal, por ser demasiado dolorosa para algunas pacientes.

El protocolo de registro de estas señales fue el siguiente:

1. Se pidió a las pacientes que se tumbasen en una posición de litotomía y que relajaran en la medida de lo posible la MSP antes de comenzar con el registro de sEMG.
2. La actividad de la MSP en relajación se adquirió durante un minuto.
3. Se pidió a las pacientes que hicieran 5 contracciones máximas de la MSP de 5 segundos de duración con periodos de relajación de 10 segundos entre ellas.
4. Finalmente, se les pidió que relajaran la MSP durante un minuto más tras la última contracción.

Al inicio el especialista explicó a cada paciente la forma de realizar correctamente la contracción de la MSP y proporcionó durante el proceso las instrucciones para indicarle el comienzo y final de cada contracción.

El preprocesado de las señales consistió en un filtrado digital con un filtro Butterworth paso banda de cuarto orden sin retardo entre 30 y 450 Hz y un filtro peine para atenuar la interferencia de la red eléctrica a 50Hz y sus armónicos.

Además, se obtuvieron dos señales bipolares a partir de las señales monopolares filtradas superior e inferior del lado izquierdo ($Left_{E-B} = Left_{E-U} - Left_{E-L}$) y derecho ($Right_{E-B} = Right_{E-U} - Right_{E-L}$) como se observa en la Figura 8, con el objetivo de valorar más específicamente la actividad de la musculatura superficial de suelo pélvico, además de reducir el ruido y otras interferencias de modo común distintas a la red eléctrica.

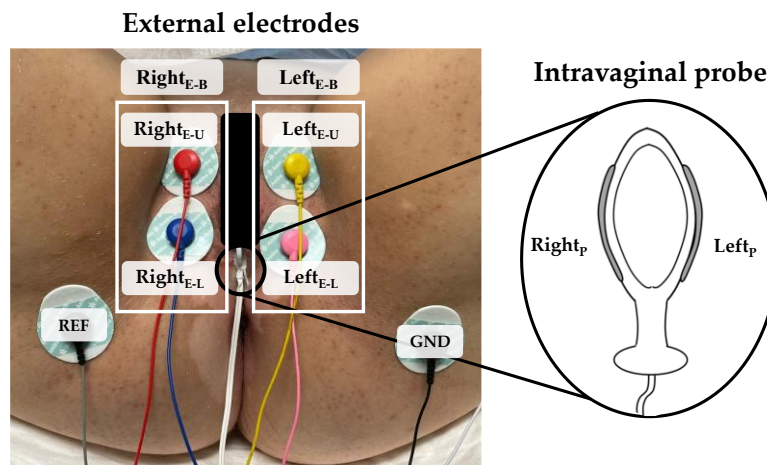


Figura 8. Representación de los electrodos que constituyen las señales bipolares.

Finalmente, se procedió a la segmentación manual de los distintos estados de actividad de los 8 canales mencionados, obteniendo 5 tramos de actividad contráctil y 1 tramo de actividad basal antes de la primera contracción Como se muestra en la Figura 9.

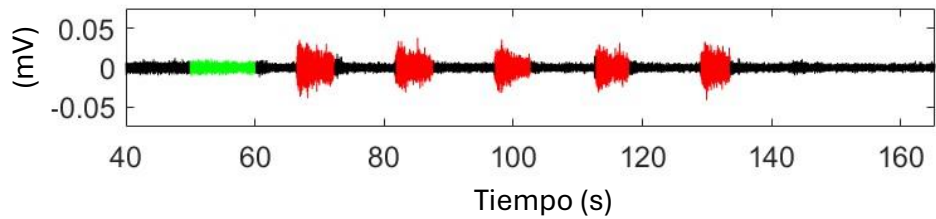


Figura 9. Segmentación de un registro de sEMG de una paciente del electrodo Left_{E-L} antes del tratamiento. Tramo basal antes de las contracciones en verde y tramos de contracción en rojo.

4.4. Composición de la base de datos

La base de datos empleada en el presente trabajo es un extracto de la base de datos generada en el ensayo clínico, cuya composición será explicada en detalle en los párrafos posteriores, así como las variables clínicas y los parámetros de sEMG empleados para el análisis. En la Figura 10 se muestra un resumen de la base de datos extraída, como puede observarse, se cuenta con 35 pacientes cuyos datos clínicos y registros electromiográficos fueron obtenidos en las diferentes semanas del ensayo, para cada conjunto se indica el número de pacientes de las que se tienen estos datos, como se puede observar en la mayoría de los casos no se cuenta con los datos completos de todas las pacientes.

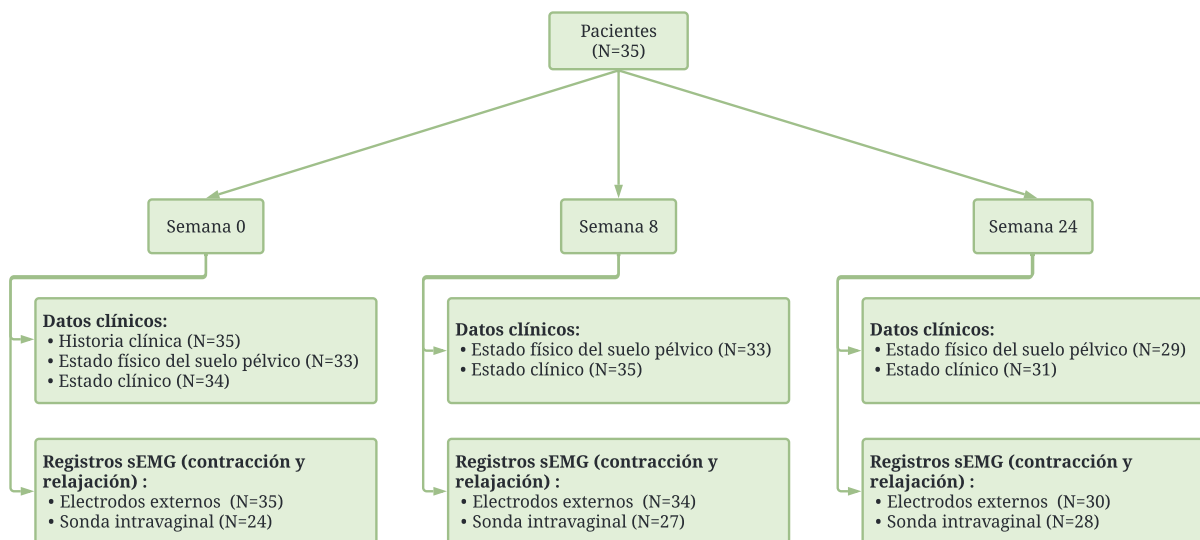


Figura 10. Base de datos extraída del ensayo clínico para la realización del presente trabajo.

4.4.1. Historia clínica

Los datos que se obtuvieron de la historia clínica de las pacientes fueron:

- Información sociodemográfica (edad, estudios, ocupación).
- Antropométrica (índice de masa corporal).
- Antecedentes médicos (enfermedades o cirugías).
- Antecedentes obstétricos y ginecológicos (partos vaginales, cesáreas, desgarros perineales de segundo o tercer grado, menopausia, fibromas, pólipos...).
- Sintomatología uroginecológica (dismenorrea, dolor ovulatorio e incontinencia urinaria).
- Sintomatología musculoesquelética (diarrea, dolor abdominal...)
- Otros tratamientos actuales.

Así mismo, se recogió información de la anamnesis centrada en la disfunción del dolor pélvico y los síntomas dolorosos (vulvodinia, años desde el inicio del dolor, sospecha de comorbilidades, neuropatía pudenda y síndrome de dolor pélvico miofascial), y se identificó la sensibilización en el dolor pélvico de acuerdo con el cuestionario clínico diseñado por Levesque et al. (2018). Algunos de los datos obtenidos a partir de la historia clínica de las pacientes están recogidos en la Tabla 3.

Tabla 3. Antecedentes generales, obstétricos y relacionados con la vulvodinia, así como otros síntomas al inicio del ensayo clínico.

Antecedentes	Características	Media \pm DE	Nº Pacientes	%
Generales	Edad (años)	41.9 \pm 14.1		
	IMC (kg/m ²)	22.4 \pm 2.7		
Obstétricos	Embarazos		16/35	45.7
	Partos vaginales		9/16	56.3
	Episiotomías		7/9	77.8
	Desgarros perineales		5/9	55.6
	Cesáreas		6/16	37.5
Descripción de la vulvodinia	Factor desencadenante	Provocada	21/35	60.0
		Espontánea	0/35	0.0
		Mixta	14/35	40.0
	Localización	Generalizada	27/35	77.1
		Localizada	8/35	22.9
	Años desde el inicio del dolor	6.9 \pm 6.3		
Otros síntomas	Síndrome de dolor miofascial		17/35	48.6

4.4.2. Estado físico del suelo pélvico

Los datos del estado físico del suelo pélvico se basaron en la exploración física, la cual estaba centrada en la evaluación de nervio pudendo, la MSP profunda y la vulva.

En primer lugar, la evaluación del nervio pudendo consistió en detectar signos de neuropatía pudenda como espículas isquiáticas dolorosas, sensibilidad en la superficie perineal, reflejo bulbocavernoso y dolor con el “test de la pinza rodada” (Labat et al., 2008).

En segundo lugar, la exploración de la MSP profunda abarcó la evaluación del tono mediante palpación con un dedo en el interior de la vagina, y la calificación del dolor experimentado durante la palpación de acuerdo con el sistema de puntuación de hiperalgesia muscular del suelo pélvico (PFMH) (Gerbershagen et al., 2011). Ambos aspectos fueron valorados de forma separada para cada uno de los lados de la MSP.

Por último, el objetivo de la valoración vulvar fue evaluar el trofismo y la sensibilidad, para lo cual se siguió el procedimiento de identificación de puntos dolorosos con el algómetro de acuerdo con el dolor experimentado según el VAS.

De estos datos, los utilizados para el presente trabajo son la media del VAS en los puntos dolorosos ($Mean_{VAS}$) y el máximo del VAS en todos los puntos (Max_{VAS}).

4.4.3. Estado clínico

El estado clínico de las pacientes fue evaluado mediante distintos cuestionarios clínicos: el VAS fue utilizado para calificar el dolor diario asociado tanto con vulvodinia provocada como espontánea; el FSFI para valorar la función sexual, así como la Escala de Dispareunia de Marinoff; y, el HADS y la Escala de Catastrofización para evaluar el funcionamiento emocional de la paciente. Así mismo, la paciente calificó la mejora clínica experimentada desde una perspectiva global mediante el PGI-I.

De estos datos, los utilizados para el presente trabajo son el VAS provocado ($VAS_{prov.}$) y el espontáneo ($VAS_{esp.}$), el FSFI total ($FSFI_{total}$), el HADS de ansiedad ($HADS_A$) y de depresión ($HADS_D$), la catastrofización y el PGI-I (PGI).

❖ Escala visual análoga (*Visual Analogue Scale, VAS*):

El VAS es una escala unidimensional utilizada para medir la intensidad del dolor. Consiste en un línea de 10 cm de longitud, con 11 valores posibles (0-10), donde el 0 corresponde a “no dolor” y el 10 a “peor dolor imaginable”, aunque también se puede medir en milímetros, obteniendo 101 valores posibles, lo cual se traduciría en una mayor precisión. La paciente realiza una marca sobre esta línea según su percepción del dolor, y la distancia medida desde el 0 hasta esta marca representa la intensidad del dolor experimentado. Este método de medida del dolor tiene las ventajas de ser simple, rápido, útil y fácilmente entendible por los pacientes (Gurian et al., 2015; Skovlund & Breivik, 2016).

❖ Índice de la función sexual femenina (*Female Sexual Function Index, FSFI*):

El FSFI se trata de un cuestionario con 19 preguntas donde se evalúan seis dominios de la función sexual femenina de forma separada, siendo estos: deseo, excitación, lubricación, orgasmo, satisfacción y dolor. Cada pregunta se evalúa de 1 a 5 sobre las 4 semanas anteriores a la realización del cuestionario, o en algunos casos de 0 a 5, siendo 0 cuando no ha habido actividad sexual durante ese periodo. Este cuestionario es fácil de realizar por las pacientes y ha demostrado su habilidad para discriminar entre mujeres sanas y pacientes con algún dominio deteriorado (R. Rosen et al., 2000). En el presente trabajo se ha utilizado el FSFI total, calculado como la suma de las puntuaciones de los seis dominios.

❖ Escala de ansiedad y depresión hospitalaria (*Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS*):

El HADS es una escala creada para identificar casos de trastornos de ansiedad y depresión entre pacientes en clínicas hospitalarias no psiquiátricas. Está dividido en dos subescalas, la de ansiedad y la de depresión, ambas constan de 7 ítems evaluados de 0 a 3 para síntomas sobre la semana anterior, por tanto, cada subescala tiene una puntuación máxima de 21 puntos. Los síntomas con posibles causas físicas no se incluyen, por lo que condiciones médicas generales coexistentes no afectan al valor del HADS (Bjelland et al., n.d.; Herrero et al., 2003).

❖ Escala de catastrofización del dolor (*Pain catastrophizing scale*):

La catastrofización se ha definido como una respuesta mental negativa exagerada presente durante una experiencia dolorosa actual o anticipada (Sewell et al., 2018). Para poder evaluarla, Sullivan et al. (1995) desarrollaron la escala de catastrofización del dolor, la cual se compone de 13 aspectos a puntuar entre 0 y 4 y que consta de 3 subescalas: “rumiación” sobre el dolor, “magnificación” del dolor y sentimientos de “impotencia”. Se ha demostrado gracias a ella la tendencia a la catastrofización durante la estimulación dolorosa, además, se la ha asociado con mayor intensidad del dolor, discapacidad aumentada y dolor postoperatorio, entre otros (Sewell et al., 2018).

❖ **Impresión de mejora global de la paciente (*Patient Global Impression of Improvement, PGI-I*):**

El PGI-I evalúa la percepción de mejora por la paciente en una escala de 1 a 7, siendo en este orden: “muchísimo mejor”, “mucho mejor”, “un poco mejor”, “ningún cambio”, “un poco peor”, “mucho peor” y “muchísimo peor” (Yalcin & Bump, 2003). Aunque para el análisis realizado en este estudio se va a utilizar para codificar una variable clínica que valora si la paciente ha respondido al tratamiento o no, bajo el nombre de PGI*, se considerará que sí ha respondido el tratamiento si el valor del PGI es menor que 3, es decir si la percepción de mejora ha sido “muchísimo mejor” (1) o “mucho mejor” (2).

4.4.4. *Parámetros electromiográficos*

Para caracterizar la actividad mioeléctrica de la MSP, tanto en contracción como en relajación, se computaron tres parámetros electromiográficos univariados sobre cada uno de los canales, y dos parámetros bivariados sobre pares de canales, pues en estudios pendientes de publicación se ha comprobado que el efecto que produce el tratamiento influye de diferente forma sobre los aspectos que valoran ambos tipos de parámetros. En el caso de univariados, se ha observado que el efecto de la toxina sobre la hiperactividad se ve reflejado en ellos, sin embargo, no sobre los bivariados; además, con los primeros se valoran características de la actividad de una única zona mientras que los segundos valoran la relación entre diferentes zonas, lo que puede estar controlado por distintos mecanismos del sistema neuromuscular.

En el caso de contracción, el valor del parámetro es la media del mismo calculado en cada uno de los cinco tramos de contracción, y en el caso de relajación el valor del parámetro es el calculado sobre el tramo de señal basal previa a las contracciones. Además, se obtuvo la densidad espectral de potencia a partir del periodograma modificado con una ventana de *Hamming* para poder obtener los parámetros espectrales.

❖ **Media cuadrática (*Root mean square, RMS*):**

La media cuadrática (RMS) es un parámetro temporal común para la caracterización de sEMG que consiste en la raíz cuadrada de la potencia de la señal y que se utiliza para estimar su amplitud, la cual está relacionada con el número de potenciales de acción de las fibras musculares (Albaladejo-Belmonte et al., 2021b). Es decir, refleja el nivel de actividad fisiológica de las unidades motoras, es por ello, que un mayor valor de RMS puede significar una mayor activación de estas unidades (Yukio Fukuda et al., 2010). Su cálculo a partir de una serie temporal discreta $x[n]$ con un número de muestras igual a N es:

$$RMS(x[n]) = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{k=1}^N x[k]^2} \quad (1)$$

Siendo en este caso $x[n]$ el tramo de señal del sEMG analizado con N muestras.

❖ **Índice de Dimitrov (*Dimitrov index, DI*):**

El índice de Dimitrov (DI) es un parámetro espectral utilizado para evaluar la fatiga muscular periférica que ha conseguido proporcionar mayor sensibilidad que otros índices espectrales anteriormente utilizados como la frecuencia mediana. Un mayor valor de este índice corresponde con una mayor fatiga periférica (Dimitrov et al., 2006). El parámetro se computa de la siguiente forma:

$$DI = \frac{\sum_{i=0}^{f_m/2} f_i^{-1} \cdot P(f_i)}{\sum_{i=0}^{f_m/2} f_i^k \cdot P(f_i)} \quad (2)$$

Siendo k un número positivo mayor a 1 (en este estudio se ha tomado k=5) y P(f_i) el valor del espectro de potencias de la señal en la frecuencia f_i.

❖ **Entropía muestral (*Sample entropy*, SampEn):**

La entropía muestral (SampEn) es un parámetro que da una estimación sobre la complejidad, el orden o la regularidad de una serie temporal. Un mayor valor de este parámetro indica que la información que contiene la señal es más compleja o irregular (Richman et al., 2004), y se cree que esto estaría relacionado con un mayor nivel de flexibilidad y adaptabilidad de la musculatura (Pethick et al., 2021). El cálculo se realiza como indica la ecuación siguiente:

$$SampEn(N, m, r) = -\ln \frac{A^m(r)}{B^m(r)} \quad (3)$$

Siendo N la longitud de la serie temporal, m el número de puntos consecutivos y r el umbral de tolerancia. A^m(r) es el número de pares de patrones de longitud m+1 que son similares dentro de un umbral r y B^m(r) es el número de pares de patrones de longitud m que son similares dentro de un umbral r.

Además, se computaron dos parámetros electromiográficos entre las señales de sEMG rectificadas (valor absoluto), que cuantifican el nivel de sincronización o acoplamiento entre la actividad mioeléctrica de diferentes áreas de la musculatura, tanto en el mismo músculo (acoplamiento intramuscular), como entre dos músculos o lados diferentes (acoplamiento intermuscular). Estos parámetros se obtienen en el dominio espectral y se promediaron en el ancho de banda entre 0-10 Hz:

❖ **Parte imaginaria de la coherencia (*Imaginary part of the coherency*, iCOH):**

La coherencia es una de las medidas más sencillas de interacción entre señales de diferentes canales en una frecuencia específica, sin embargo, hay que tener en cuenta que esta interacción se puede deber al efecto de volumen conductor (Nolte et al., 2004). Este efecto se debe a que los electrodos utilizados para medir la actividad eléctrica de los músculos no están en contacto directo con ellos, sino que hay un medio que los separa. Este medio puede ser de mayor o menor grosor, y de esto depende el grado de efecto del volumen conductor, de forma que las señales eléctricas pueden viajar a través de medios iónicos y se puede detectar actividad de zonas más distantes al electrodo (Rutkove, 2007).

La parte imaginaria de la coherencia (iCOH) se obtiene a partir de la coherencia entre dos canales, que es una medida de la relación lineal entre ambos a una frecuencia específica, y no está afectada por los artefactos de volumen conductor, ya que solo es sensible a señales desfasadas entre sí, y la conducción de volumen no causa un retraso temporal en las señales (Ewald et al., 2012; Nolte et al., 2004). La ecuación a partir de la cual se computa es la siguiente:

$$|Im(C_{ij}(f))| = \left| Im \left(\frac{S_{ij}(f)}{(S_{ii}(f)S_{jj}(f))^{\frac{1}{2}}} \right) \right| \quad (4)$$

Siendo S el espectro cruzado calculado a partir de las transformadas de Fourier de las series temporales de los canales i y j a una frecuencia específica f.

❖ **Magnitud al cuadrado de la coherencia (Magnitude-squared coherence, msCOH):**

La magnitud al cuadrado de la coherencia (msCOH) se obtiene a partir de elevar al cuadrado el valor absoluto de la coherencia, lo que se conoce como magnitud, y proporciona una medida de la correlación entre dos señales (Flood et al., 2019; Nolte et al., 2004). La ecuación para calcularla es:

$$C_{ij} = \frac{|S_{ij}(f)|^2}{S_{ii}(f)S_{jj}(f)} \quad (5)$$

Siendo S el espectro cruzado calculado a partir de las transformadas de Fourier de las series temporales de los canales i y j a una frecuencia específica f.

Los parámetros RMS, DI y SampEn se han establecido como parámetros univariados, al estar computados a partir de una única señal, mientras que los parámetros iCOH y msCOH como bivariados al estar calculados a partir de dos señales. Además, dependiendo de las áreas de procedencia de ambas señales se han definido cinco pares de canales de interés como se observa en la Figura 11:

- $Left_E$, para valorar la interacción entre los electrodos externos del lado izquierdo: $Left_{E-U}$ y $Left_{E-L}$.
- $Right_E$, para valorar la interacción entre los electrodos externos del lado derecho: $Right_{E-U}$ y $Right_{E-L}$.
- L_E , para valorar la interacción entre los electrodos externos inferiores (Lower): $Left_{E-L}$ y $Right_{E-L}$.
- B , para valorar la interacción entre las dos señales de electrodos externos bipolares: $Left_{E-B}$ y $Right_{E-B}$.
- P , para valorar la interacción entre los dos lados de la sonda (Probe): $Left_P$ y $Right_P$.

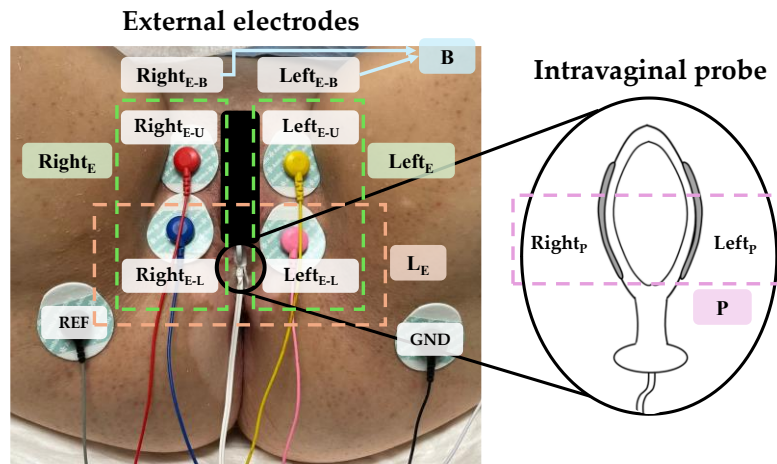


Figura 11. Representación de los pares de canales cuya interacción se valora mediante parámetros bivariados.

4.5. Análisis estadístico

4.5.1. Planteamiento y consideraciones iniciales

Para realizar el análisis estadístico se ha contado, por tanto, con dos conjuntos de datos, los procedentes de los cuestionarios clínicos y los procedentes de la electromiografía de superficie. Concretamente, con un máximo de 27 datos clínicos y 168 datos electromiográficos por cada una de las 35 pacientes, pues de algunas de ellas no se cuenta con todos los datos completos, sobre todo en el caso de la sonda intravaginal.

En primer lugar, se han obtenido de cada paciente 9 variables clínicas (Tabla 4), siendo estas: $VAS_{prov.}$, $VAS_{esp.}$, $FSFI_{total}$, $HADS_A$, $HADS_D$, Catastrofización, $Mean_{VAS}$, Max_{VAS} y PGI^* , para la semana 0, corto plazo (semana 8) y largo plazo (semana 24), lo que supone 27 valores. En segundo lugar, se han obtenido 3 parámetros electromiográficos univariados (RMS, DI y SampEn) para cada uno de los 6 canales individuales (Tabla 5) para las 2 condiciones de actividad (contracción y relajación), y para los mismos 3 momentos temporales que las variables clínicas (semanas 0, 8 y 24), es decir, 108 valores. Y, finalmente, 2 parámetros electromiográficos bivariados ($iCOH$ y $msCOH$) para cada uno de los 5 pares de canales (Tabla 5) en las 2 condiciones de actividad y 3 momentos temporales, por lo tanto, 60 valores.

Tabla 4. Resumen de las distintas variables clínicas utilizadas en el análisis estadístico indicando el tipo de variable y qué valora sobre la paciente. Se dispone de medidas en las semanas 0, 8 y 24.

Variable	Abreviatura	Tipo	Qué valora
VAS provocado	$VAS_{prov.}$	Numérica discreta	Dolor diario provocado
VAS espontáneo	$VAS_{esp.}$	Numérica discreta	Dolor diario espontáneo
FSFI total	$FSFI_{total}$	Numérica discreta	Función sexual
HADS de ansiedad	$HADS_A$	Numérica discreta	Ansiedad Hospitalaria
HADS de depresión	$HADS_D$	Numérica discreta	Depresión Hospitalaria
Catastrofización	Catastrofización	Numérica discreta	Catastrofización del dolor
Media del VAS en puntos dolorosos	$Mean_{VAS}$	Numérica continua	Sensibilidad en la vulva
Máximo del VAS en todos los puntos	Max_{VAS}	Numérica discreta	Sensibilidad en la vulva
Respuesta al tratamiento	PGI^*	Categórica dicotómica	“Efectividad” del tratamiento

Tabla 5. Resumen de los distintos parámetros electromiográficos utilizados en el análisis estadístico indicando el tipo y el canal a partir del cual se computan. Se dispone de medidas en las semanas 0, 8 y 24, en condiciones de contracción y relajación.

Tipo	Parámetros electromiográficos	Canales
Univariados	RMS (Media cuadrática) DI (Índice de Dimitrov) SampEn (Entropía muestral)	$Right_{E-L}$, $Left_{E-L}$, $Right_{E-B}$, $Left_{E-B}$, $Right_P$ y $Left_P$
Bivariados	$iCOH$ (Parte imaginaria de la coherencia) $msCOH$ (Magnitud al cuadrado de la coherencia)	$Right_E$, $Left_E$, L_E , B y P

En el caso de los parámetros univariados se utilizan los canales bipolares para obtener información sobre la musculatura de superficie, pues se atenúa la información de campo lejano que captan los monopares; los de la sonda para caracterizar la actividad bioeléctrica de la musculatura profunda, y los monopares externos inferiores que combinan información tanto superficial como profunda. No se utilizan para el análisis estadístico los canales monopares externos superiores ($Right_{E-U}$ y $Left_{E-U}$), dado que por su localización no captaban tanto la actividad de la musculatura profunda (Mira-Tomas et al., 2022).

Los análisis estadísticos que se van a llevar a cabo se pueden observar en la Figura 12, cuyo objetivo es evaluar las relaciones presentes entre el estado clínico y el estado electrofisiológico de las pacientes. En primer lugar, los análisis se dividen en relaciones entre las variables clínicas y los parámetros de sEMG

en cada momento independiente del tratamiento, es decir, antes del tratamiento (semana 0), y tras el tratamiento a corto plazo (semana 8) y a largo plazo (semana 24); y en relaciones entre la evolución de las variables clínicas y de los parámetros de sEMG a corto plazo (semana 0 vs semana 8) y a largo plazo (semana 0 vs semana 24). A su vez, estos se dividen en relaciones bivariantes, es decir, entre una variable clínica y un parámetro de sEMG, y en multivariantes, entre una variable clínica y todas las variables de sEMG. En el primer caso se utilizan análisis de correlación y ajustes de regresión logística simple (variables dicotómicas), y en el segundo caso ajustes de regresión lineal múltiple.

Además de obtener qué variables clínicas tienen más relación con la actividad electromiográfica de la MSP, también se evaluarán las relaciones presentes en el resto de las dimensiones, esto es, las relaciones del estado clínico con canales, parámetros o estados de actividad concretos. A continuación, se explicará en detalle cada uno de los análisis.

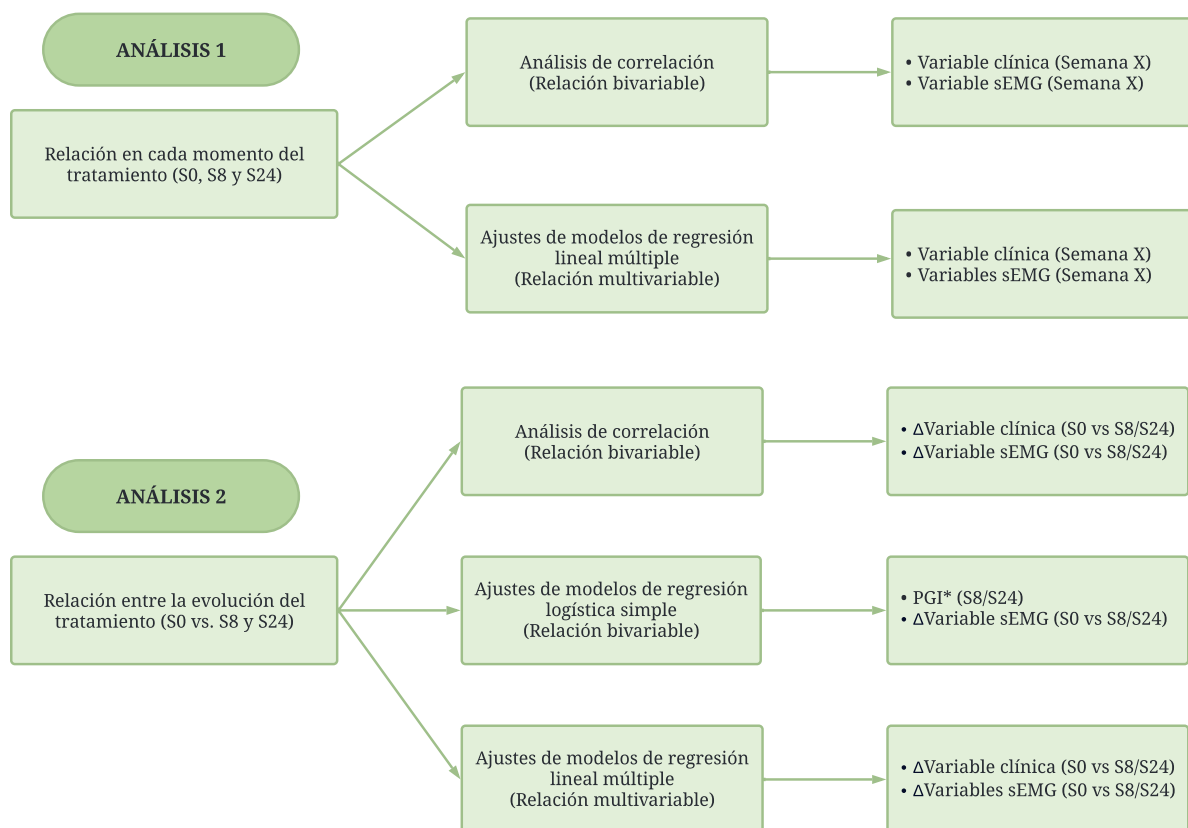


Figura 12. Esquema de los análisis estadísticos llevados a cabo, así como las variables utilizadas en cada uno de ellos. X representa cualquiera de las tres semanas de seguimiento.

4.5.2. Análisis de correlación

La correlación se trata de una técnica muy utilizada para medir la fuerza de asociación o la relación entre dos (o más) variables y su dirección. El resultado del análisis de correlación es el coeficiente de correlación (ρ), cuyo rango de valores está entre -1 y 1; valores cercanos a 1 indican una fuerte relación positiva entre las variables, cuando una de ellas aumenta, la otra también; valores cercanos a -1 indica igualmente una fuerte relación entre las variables, pero en este caso negativa, cuando una aumenta la otra disminuye; finalmente, valores cercanos a 0 indican que no hay una relación entre las variables. También debe evaluarse si esta relación entre variables es estadísticamente significativa, es por ello que

se realiza un contraste de hipótesis sobre el valor del coeficiente de relación, en este caso se contrasta la hipótesis de existencia de correlación. Es decir, para afirmar estadísticamente que hay asociación entre las variables hay que rechazar la hipótesis nula de que el coeficiente de correlación sea igual a 0 para un nivel de significancia α (Álvarez Cáceres, 2007; Gogtay & Thatte, 2017).

Sin embargo, el tipo de coeficiente de correlación utilizado depende de la naturaleza de estos datos, en función de esto, se tienen dos posibilidades:

❖ **Coeficiente de correlación lineal de Pearson:**

Permite analizar la fuerza de asociación lineal entre dos variables. Aunque el coeficiente de correlación poblacional (ρ) no se puede calcular en general, porque haría falta conocer los valores de todos los elementos de la población, por lo que se calcula el coeficiente de correlación muestral (r), que es un estimador del poblacional (Álvarez Cáceres, 2007):

$$r = \frac{n \sum_{i=1}^n X_i Y_i - \sum_{i=1}^n X_i \sum_{i=1}^n Y_i}{\sqrt{[n \sum_{i=1}^n X_i^2 - (\sum_{i=1}^n X_i)^2] \cdot [n \sum_{i=1}^n Y_i^2 - (\sum_{i=1}^n Y_i)^2]}} \quad (6)$$

Siendo X e Y cada una de las variables y n el tamaño de la muestra, pero para que este cálculo sea correcto las variables tienen que seguir una distribución normal y ser numéricas.

❖ **Coeficiente de correlación de Spearman:**

Se utiliza en el caso de que no se cumpla la condición de normalidad de las variables y/o cuando las variables son categóricas. Para su cálculo se ordenan los valores de cada variable de menor a mayor independientemente de la otra variable y se numeran empezando por 1 al valor más pequeño, en este caso lo que se valora es el orden de los datos dentro de cada variable. Entonces, si los valores altos y pequeños de X coinciden con los de Y, o si los valores altos de una de ellas coinciden con los pequeños de la otra, hay una alta correlación. El coeficiente de correlación de Spearman (r_s) se calcula mediante la expresión (Álvarez Cáceres, 2007):

$$r_s = \frac{n \sum_{i=1}^n R_{xi} R_{yi} - \sum_{i=1}^n R_{xi} \sum_{i=1}^n R_{yi}}{\sqrt{[n \sum_{i=1}^n R_{xi}^2 - (\sum_{i=1}^n R_{xi})^2] \cdot [n \sum_{i=1}^n R_{yi}^2 - (\sum_{i=1}^n R_{yi})^2]}} \quad (7)$$

Siendo R_{xi} el rango del i-ésimo valor de la variable X y R_{yi} el rango del i-ésimo valor de la variable Y, y n el tamaño de la muestra.

Teniendo en cuenta que en muchos estudios variables ordinales de más de 5 categorías se han considerado como variables numéricas (Díaz et al., 2014), lo que se cumple con todas las variables clínicas, para poder utilizar uno u otro coeficiente de correlación debe realizarse un estudio de la normalidad de las variables. Para comprobar que las variables se ajustan a una distribución normal se ha realizado la prueba de Kolmogorov-Smirnov con la modificación de Shapiro Wilks al ser el tamaño de la muestra menor de 50, la hipótesis nula a contrastar es que la variable se distribuye normalmente bajo un nivel de significancia α . Se basa en comparar dato a dato el valor esperado bajo la hipótesis de que los datos siguen una distribución normal con la media y desviación típica de los datos (Álvarez Cáceres, 2007).

Así pues, a partir de los conjuntos de datos mencionados anteriormente se han llevado a cabo dos análisis de correlación con el objetivo de evaluar la fuerza de asociación entre el estado clínico de las pacientes

y la actividad de la MSP previamente al tratamiento y tras la administración de BoNT/A. Sin embargo, para estos análisis no se utilizará como variable clínica el PGI*, ya que se trata de una variable categórica dicotómica, y, por tanto, se ajustará mediante un modelo de regresión logística en el siguiente apartado.

A continuación, se detallan los pasos seguidos para llevar a cabo cada uno de los análisis:

- **Análisis 1:** evaluación de la relación entre las variables clínicas y los parámetros de electromiografía tanto antes del tratamiento como a corto y largo plazo.

Para este análisis se toman como variables los resultados de los cuestionarios clínicos y de los parámetros de electromiografía, con el objetivo de valorar si existe relación entre las características de la señal de sEMG y las características clínicas de la paciente antes del tratamiento, a corto plazo y a largo plazo.

Paso 1. Lectura de datos. Lectura de las variables clínicas y de los parámetros electromiográficos univariados y bivariados para cada semana, canal y tipo de actividad concreto para las 35 pacientes.

Paso 2. Normalización. Normalización de los parámetros electromiográficos restando la media y dividiendo por la desviación estándar. Esto se realiza debido a que los parámetros tienen diferentes escalas numéricas y unidades, con el objetivo de que las variables sean comparables y los resultados más fácilmente interpretables. Además, también permite reducir la influencia de valores atípicos, que pueden afectar significativamente a la correlación.

Paso 3. Prueba de normalidad de Shapiro-Wilks. Comprobación del ajuste de las variables clínicas y de los parámetros electromiográficos a una distribución normal aceptando la hipótesis nula bajo un nivel de significancia de 0.05.

Paso 4. Cálculo de la correlación entre las variables. Obtención del coeficiente de correlación adecuado según la prueba de normalidad (Pearson para variables que siguen una distribución normal y Spearman para aquellas que no) y su p-valor asociado para cada par variable clínica-parámetro electromiográfico, los cuales se muestran en la Tabla 6, donde se pueden observar las diferentes dimensiones.

Paso 5. Cálculo del porcentaje de relaciones significativas para cada dimensión. Obtención del porcentaje de variables relacionadas bajo un nivel de significancia de 0.05 para cada una de las variables clínicas, los canales, los parámetros de electromiografía y el tipo de actividad independientemente, antes del tratamiento, a corto y largo plazo.

Paso 6. Representación gráfica de los resultados. Representación en gráficos de araña y de barras del porcentaje de relaciones significativas entre las variables clínicas y los parámetros electromiográficos univariados y bivariados según la variable clínica, el canal, el parámetro y el estado de actividad para cada semana de seguimiento.

Tabla 6. Estructura de las dimensiones de los datos y las variables entre las que se ha calculado la correlación.

					Semana 0	Semana 8	Semana 24
Variable clínica	Contracción	Univariado	$Right_{E-L}$	RMS	P-valor asociado al coeficiente de correlación
				DI			
				SampEn			
			$Left_{E-L}$...			
			$Right_{E-B}$...			
			$Left_{E-B}$...			
			$Right_P$...			
			$Left_P$...			
		Bivariado	$Right_E$	iCOH			
				msCOH			
			$Left_E$...			
			L_E	...			
			B	...			
			P	...			
	Relajación	Univariado			
		Bivariado			

- **Análisis 2:** evaluación de la relación entre la evolución de las variables clínicas y la evolución de los parámetros electromiográficos tanto a corto como a largo plazo.

Para este análisis se toman como variables la evolución de las variables clínicas y la evolución de los parámetros electromiográficos, pues su objetivo es valorar si existe relación entre los cambios que se producen en las características de la señal de sEMG y en las características clínicas de la paciente en cada semana de seguimiento con respecto al estado previo al tratamiento (semana 0).

Paso 1. Lectura de datos. Lectura de las variables clínicas y de los parámetros electromiográficos univariados y bivariados para cada semana, canal y tipo de actividad concreto para las 35 pacientes.

Paso 1.2. Cálculo de evoluciones. En este ajuste se utilizan como variables las evoluciones de las variables clínicas y las variables de sEMG, para calcularlas se realiza la diferencia absoluta de cada variable en semana 8 y 24 con semana 0, para evoluciones a corto plazo y a largo plazo respectivamente.

$$\begin{aligned} \Delta Variable \text{ (corto plazo)} &= Variable \text{ (semana 8)} - Variable \text{ (semana 0)} \\ \Delta Variable \text{ (largo plazo)} &= Variable \text{ (semana 24)} - Variable \text{ (semana 0)} \end{aligned} \quad (8)$$

Paso 2. Normalización. Normalización de las evoluciones de los parámetros electromiográficos restando la media y dividiendo por la desviación estándar.

Paso 3. Prueba de normalidad de Shapiro-Wilks. Comprobación del ajuste de las evoluciones de las variables clínicas y de los parámetros electromiográficos a una distribución normal aceptando la hipótesis nula bajo un nivel de significancia de 0.05.

Paso 4. Cálculo de la correlación entre las evoluciones de las variables. Obtención del coeficiente de correlación adecuado según la prueba de normalidad y su p-valor asociado para cada par de evolución de variable clínica y parámetro electromiográfico, los cuales se muestran en la Tabla 6, aunque en lugar de para las tres semanas de seguimiento sería para la evolución a corto y largo plazo.

Paso 5. Cálculo del porcentaje de relaciones significativas para cada dimensión. Obtención del porcentaje de evoluciones de variables relacionadas bajo un nivel de significancia de 0.05 para cada una de las variables clínicas, los canales, los parámetros de electromiografía y el tipo de actividad independientemente, a corto y largo plazo.

Paso 6. Representación gráfica de los resultados. Representación en gráficos de araña y de barras del porcentaje de relaciones significativas entre las evoluciones de las variables clínicas y de los parámetros electromiográficos univariados y bivariados según la variable clínica, el canal, el parámetro y el estado de actividad para cada semana de seguimiento.

En la Figura 13 se muestra un flujograma con los pasos seguidos para llevar a cabo ambos análisis, teniendo en cuenta para el segundo análisis el paso 1.2. correspondiente al cálculo de las evoluciones en ambas variables.

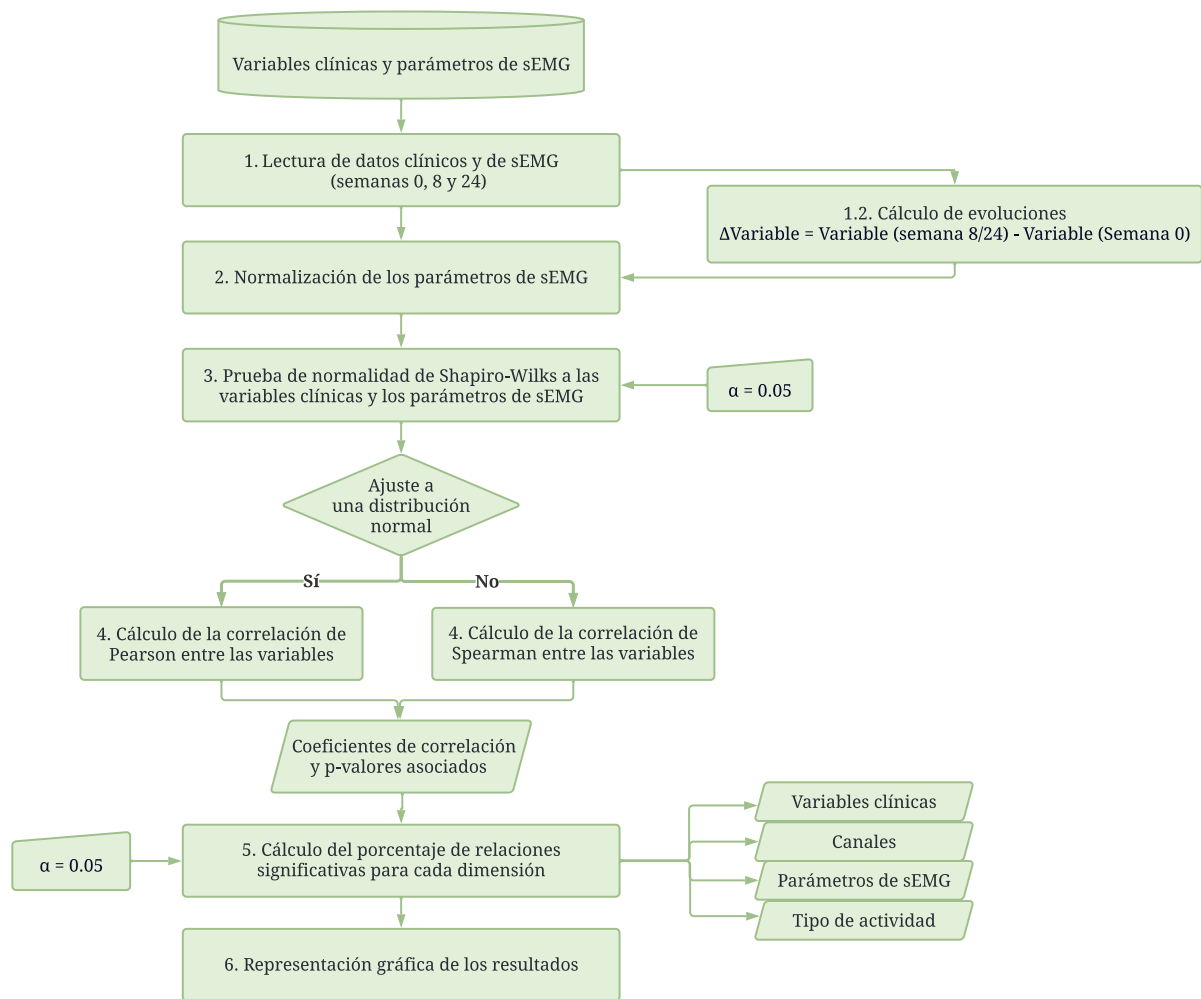


Figura 13. Diagrama de flujo de los pasos seguidos para realizar los análisis de correlación.

4.5.3. Ajuste de modelos de regresión logística simple

La regresión logística se emplea cuando se tienen sucesos con solo dos posibilidades, es decir, que ocurra o no el suceso, a los que se les llama dicotómicos. En los análisis, estos sucesos se codifican en las llamadas variables dicotómicas, uno de ellos representando el suceso de interés, y el objetivo es conocer la probabilidad de ocurrencia de este último. Generalmente, la ocurrencia del suceso de interés se codifica como uno y si no ocurre se codifica como cero, sin embargo, la codificación contraria es correcta siempre y cuando se tenga en cuenta para la interpretación de los resultados. El modelo de regresión logística indicará la probabilidad de que ocurra un determinado suceso en función de una o varias variables, siendo en el primer caso un modelos de regresión lineal simple y en el segundo múltiple. El modelo matemático que define la probabilidad de ocurrencia en el caso de regresión logística simple es (Álvarez Cáceres, 2007):

$$P(Y) = \frac{1}{1 + e^{-(B_0 + B_1 x)}} \quad (9)$$

Siendo $P(Y)$ la probabilidad de que ocurra el suceso Y , B_0 la constante y B_1 el coeficiente de regresión logística correspondiente a la variable x , que debe ser cuantitativa.

Tras ajustar el modelo, se debe evaluar si la relación entre las variables es estadísticamente significativa mediante un contraste de hipótesis sobre el valor del coeficiente de regresión (B_1), siendo el modelo válido si se rechaza la hipótesis nula de que B_1 es igual a cero bajo un nivel de significancia α (Álvarez Cáceres, 2007).

Así pues, para evaluar la relación del PGI* (fracaso del tratamiento) con los parámetros electromiográficos se realiza un ajuste de modelos de regresión logística simple, pues se trata de una variable categórica dicotómica. Por tanto, se toma como variable dependiente el PGI* y como variable independiente la evolución de los parámetros electromiográficos, pues al representar la percepción de mejoría respecto a la semana 0 sus valores representan una evolución, a corto y a largo plazo. Los pasos para llevarlo a cabo son los siguientes:

Paso 1. Lectura de datos. Lectura del valor del PGI-I y de los parámetros electromiográficos univariados y bivariados para cada semana, canal y tipo de actividad concreto para las 35 pacientes.

Paso 1.2. Cálculo de evoluciones. En este ajuste se utilizan como variables dependientes las evoluciones las variables de sEMG, para calcularlas se realiza la diferencia absoluta de cada variable en semana 0 con semana 8 y 24, para evoluciones a corto plazo y a largo plazo respectivamente como en la ecuación (8).

Paso 2. Codificación del PGI*. Tanto a corto, como a largo plazo, se codificará como 0 si el valor del PGI-I es menor que 3, es decir, si la paciente ha respondido satisfactoriamente al tratamiento; y como 1 si el valor del PGI-I es mayor a igual a 3, es decir, si no ha respondido satisfactoriamente al tratamiento.

Paso 3. Normalización. Normalización de las evoluciones de los parámetros electromiográficos restando la media y dividiendo por la desviación estándar.

Paso 4. Ajuste de los modelos de regresión logística. Obtención de los modelos de regresión logística para cada par de variable dependiente (PGI*) e independiente (parámetros de sEMG), y obtención del p-valor asociado a los coeficientes de regresión.

Paso 5. Cálculo del porcentaje de relaciones significativas para cada dimensión. Obtención del porcentaje de evoluciones de variables relacionadas bajo un nivel de significancia de 0.05 para la variable clínica PGI*, y para cada uno de los canales, los parámetros de electromiografía y el tipo de actividad independientemente, a corto y largo plazo.

Paso 6. Representación gráfica de los resultados. Representación en gráficos de araña del porcentaje de relaciones significativas entre el PGI* y las evoluciones de los parámetros electromiográficos univariados y bivariados según la variable clínica, el canal, el parámetro y el estado de actividad para cada semana de seguimiento.

En la Figura 14 se muestra un flujograma con los pasos seguidos para llevar a cabo el ajuste de regresión logística simple, teniendo en cuenta el cálculo de evoluciones y la codificación del PGI*.

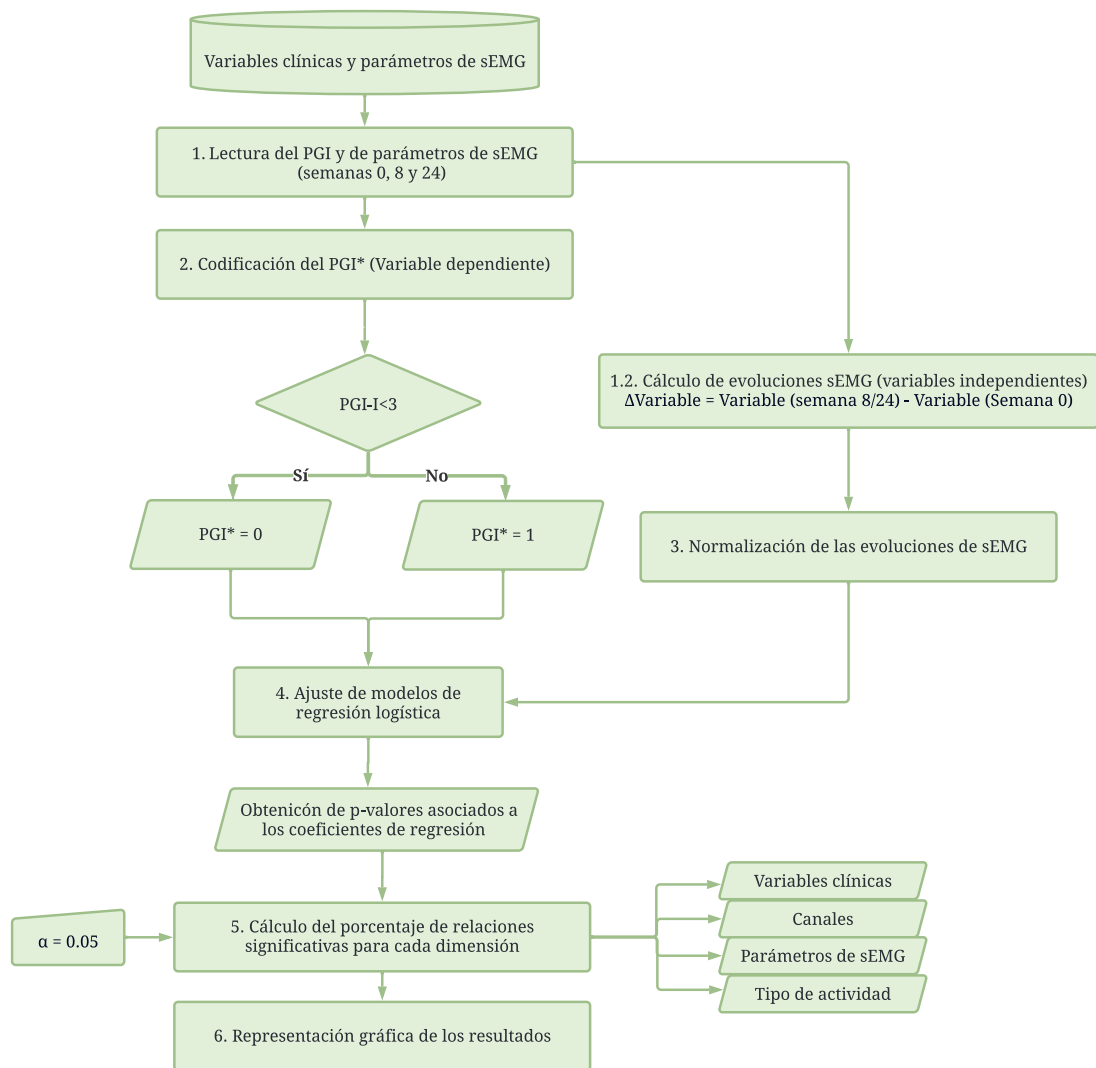


Figura 14. Diagrama de flujo de los pasos seguidos para realizar los ajustes de modelos de regresión logística simple.

4.5.4. Ajuste de modelos de regresión lineal múltiple

Los modelos de regresión lineal múltiple estudian la variación de una variable, llamada variable dependiente, en función otras variables, denominadas variables independientes, donde ambos tipos de variables deben ser cuantitativas, con el objetivo de predecir los valores de la primera, variable respuesta, a partir de las segundas, variables predictoras (Álvarez Cáceres, 2007).

Para realizar ajustes de modelos de regresión lineal múltiple es común utilizar técnicas como la regresión por pasos (*Stepwise regression*), la cual de forma iterativa añade al modelo de regresión aquellas variables independientes que tienen una mayor asociación con la variable dependiente (*Forward Stepwise*) o elimina aquellas con menor asociación (*Backwards Stepwise*), basándose en la comparación de modelos para maximizar el coeficiente de determinación. En la regresión por pasos hacia delante (*Forward Stepwise regression*) se va añadiendo una variable en cada iteración hasta que no haya más variables que cumplan el criterio de inclusión, es decir, que no sean importantes estadísticamente y se llegue al “mejor” modelo (Henderson & Denison, 1989).

A partir del ajuste de los modelos se pueden obtener los coeficientes de regresión (B_x) de cada una de las variables independientes (X) y su signo, implicando un signo positivo la variación de la variable dependiente e independiente en el mismo sentido, aquellas con un coeficiente mayor tienen más peso en el modelo de regresión. También se obtiene el coeficiente de determinación (R^2) que indica la fuerza de asociación definida por el modelo, es decir, la variabilidad de la variable dependiente que es explicada por las variables independientes y cuyo valor está entre 0 y 1. Sin embargo, este coeficiente debe ajustarse según el número de variables independientes y el tamaño de la muestra, por lo que se obtiene el coeficiente de determinación ajustado (R_a^2) (Álvarez Cáceres, 2007).

Así pues, se han realizado ajustes de regresión lineal múltiple a los datos teniendo como variable dependiente de cada modelo cada una de las variables clínicas y sus evoluciones en cada momento temporal, y como variables independientes los parámetros de sEMG y sus evoluciones sin tener en cuenta la sonda, ya que reduce el número de observaciones debido a no haberla podido usar en algunas pacientes. Por tanto, el número de variables independientes es 40: 2 tipos de actividad * (4 canales individuales * 3 parámetros univariados + 4 pares de canales * 2 parámetros bivariados). El alto número de variables independientes no supone un problema para realizar el análisis, a pesar de contar con 35 observaciones, si se emplea el algoritmo de regresión *Forward Stepwise*, debido a la introducción iterativa de variables. Los pasos seguidos son los siguientes:

Paso 1. Lectura de datos. Lectura de las variables clínicas y de los parámetros electromiográficos univariados y bivariados para cada semana de seguimiento, canal y tipo de actividad concreto para las 35 pacientes.

Paso 1.2. Cálculo de evoluciones. Se realiza la diferencia absoluta de cada variable en semana 0 con semana 8 y 24, para evoluciones a corto plazo y a largo plazo respectivamente como en la ecuación (8).

Paso 1.3. Unificación de variables independientes. Unión de los parámetros de sEMG univariados y bivariados para cada una de las semanas de seguimiento, y unión de la evolución parámetros de sEMG univariados y bivariados para corto y largo plazo.

Paso 2. Normalización. Normalización de las variables independientes restando la media y dividiendo por la desviación estándar.

Paso 3. Ajuste de los modelos de regresión lineal múltiple mediante regresión por pasos. Obtención de las variables de regresión incluidas en cada modelo y el p-valor asociado a los coeficientes de regresión, así como del coeficiente de determinación ajustado.

Paso 4. Representación tabular de los resultados. Representación en tablas de las variables de regresión que han sido añadidas en cada modelo de regresión múltiple y de los coeficientes de determinación ajustados.

En la Figura 15 se muestra un flujograma con los pasos seguidos para llevar a cabo los ajustes de modelos de regresión lineal múltiple por pasos, teniendo en cuenta para el segundo análisis el paso 1.2. correspondiente al cálculo de las evoluciones en ambas variables.

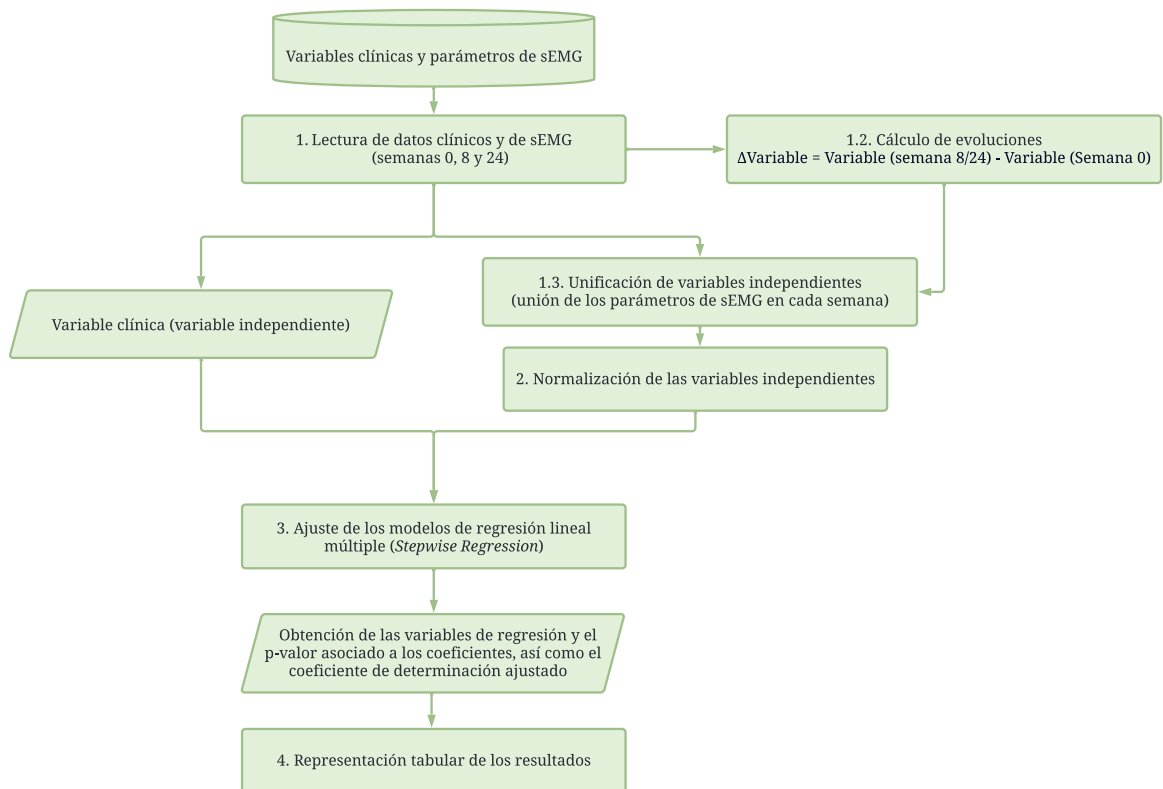


Figura 15. Diagrama de flujo de los pasos seguidos para realizar los ajustes de modelos de regresión lineal múltiple por pasos (Stepwise Regression).

CAPÍTULO 5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1. Relación entre el estado clínico y la actividad de la MSP

❖ Gráficos de dispersión y rectas de ajuste:

En la Figura 16 se muestra el gráfico de dispersión y la recta de ajuste para un caso de máxima correlación obtenida (coeficiente de correlación de Spearman: -0.5689) y p-valor significativo (0.0019), que corresponde al de la puntuación de la catastrofización y el RMS normalizado de la señal registrada con la sonda del lado izquierdo del músculo en estado de relajación, ambos a corto plazo. Por otro lado, la Figura 17 muestra dicho gráfico para un caso de mínima correlación (coeficiente de correlación de Spearman: 0.0012) y p-valor no significativo (0.9945), representando el valor del FSFI total y la SampEn normalizada de la señal registrada con el electrodo externo inferior izquierdo en estado de contracción, ambos a corto plazo.

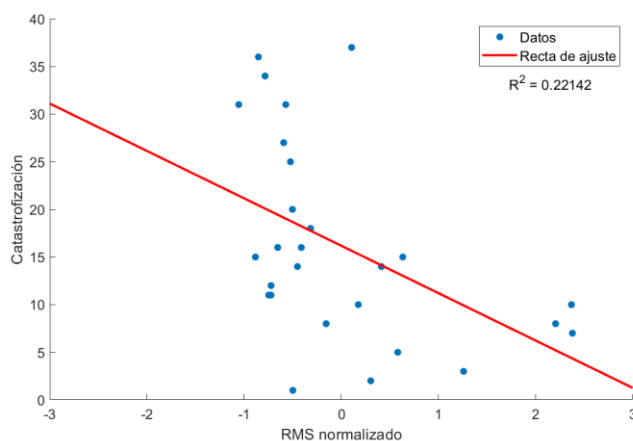


Figura 16. Gráfico de dispersión y recta de ajuste para la catastrofización y el RMS normalizado a corto plazo en relajación para la señal registrada con el electrodo izquierdo de la sonda.

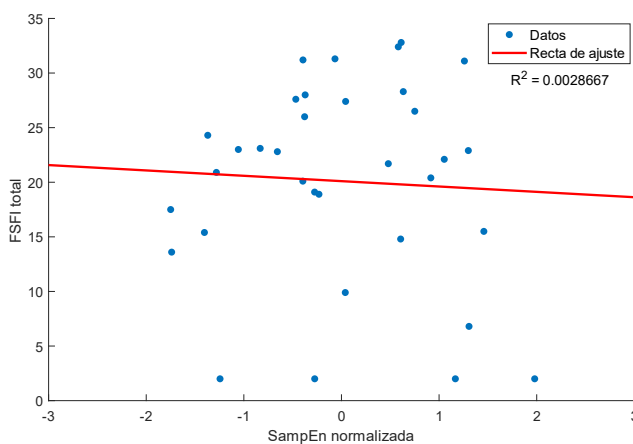


Figura 17. Gráfico de dispersión y recta de ajuste para el FSFI total y la SampEn normalizada a corto plazo en contracción para la señal registrada con el electrodo externo inferior izquierdo.

❖ Variables clínicas:

En la Figura 18 se ha representado mediante gráficos de araña el porcentaje de relaciones significativas entre cada variable clínica y todos los parámetros de sEMG univariados (a) y bivariados (b) de todos los canales antes del tratamiento, después del tratamiento a corto plazo y a largo plazo. Los gráficos muestran los resultados obtenidos durante la contracción y relajación del músculo considerándolos tanto de forma conjunta (Total) como separada (*Contraction, Rest*).

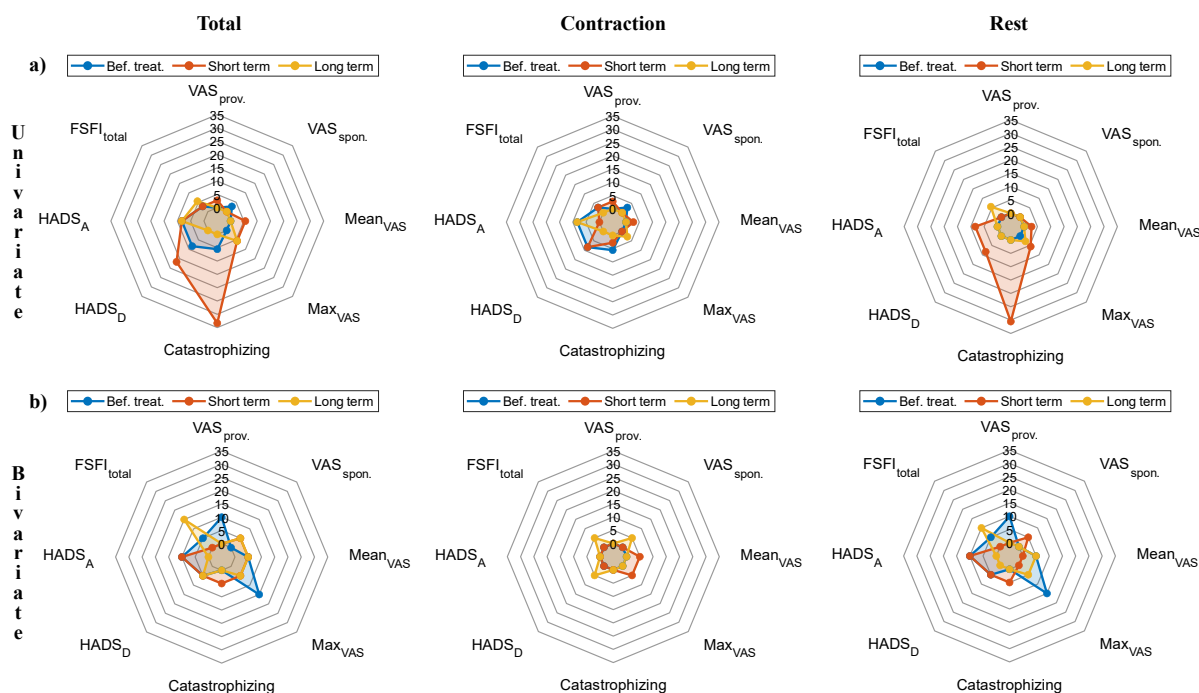


Figura 18. Gráficos de araña del porcentaje (%) de relaciones significativas entre las variables clínicas y los parámetros de sEMG univariados (a) y bivariados (b) antes del tratamiento, a corto y largo plazo por cada variable clínica.

En los parámetros univariados destaca un mayor porcentaje de relaciones significativas en la variable catastrofización a corto plazo con respecto a cualquier otra variable clínica (35%), obtenidas principalmente durante la relajación muscular, seguido del porcentaje del HADS de depresión debido a ambos tipos de actividad muscular (17%). Por otro lado, las variables con mayor porcentaje de relaciones significativas antes del tratamiento son el HADS de ansiedad y depresión, aunque con porcentajes más bajos, y a largo plazo el HADS de ansiedad. Por tanto, se trata de variables relacionadas con la dimensión psicológica.

En el caso de los parámetros bivariados, los porcentajes de relaciones significativas son más equitativos antes del tratamiento y tras este a corto y largo plazo. Si se comparan sus resultados con los obtenidos para los parámetros univariados, la diferencia más notable se encuentra en la catastrofización a corto plazo, que presenta el máximo porcentaje de todos los obtenidos (35%) en los parámetros univariados y un porcentaje casi nulo (5%) en los bivariados. Por otro lado, en los bivariados hay variables clínicas con relaciones significativas que no se dan en univariados o que se dan en porcentajes muy bajos, como es el caso del FSFI total a largo plazo y el máximo del VAS antes del tratamiento.

En definitiva, los resultados muestran que los parámetros univariados y los parámetros bivariados de la actividad eléctrica del MSP se relacionan con distintas dimensiones del estado clínico de las pacientes.

Por un lado, los univariados se relacionan de forma significativa con distintos aspectos del estado psicológico de las pacientes, especialmente en el corto plazo. Esto podría ir en la línea de otras publicaciones en las que se ha visto una relación entre la presencia de estrés y ansiedad en las pacientes y la activación alterada del MSP, aunque no valorada mediante sEMG (Reis et al., 2021). Por el contrario, en los parámetros bivariados cobra mayor relevancia su relación con otras dimensiones clínicas de las pacientes distintas a su estado psicológico, como lo son su sensibilidad vulvar o su función sexual.

❖ Canales:

La Figura 19 muestra mediante gráficos de araña el porcentaje de relaciones significativas para cada canal antes del tratamiento, después del tratamiento a corto plazo y a largo plazo, agrupando los resultados obtenidos entre todos los parámetros y todas las variables clínicas. En el caso de univariados (a), la parte superior de cada gráfico representa los porcentajes obtenidos para el lado derecho (*Right*) y la inferior los del izquierdo (*Left*). Además, en la derecha se encuentran los porcentajes de los canales de la sonda intravaginal, en la izquierda los de los canales bipolares externos y en el centro los de los canales monopoles externos inferiores. Los gráficos muestran los resultados obtenidos durante la contracción y relajación del músculo considerándolos tanto de forma conjunta (Total) como separada (*Contraction, Rest*).

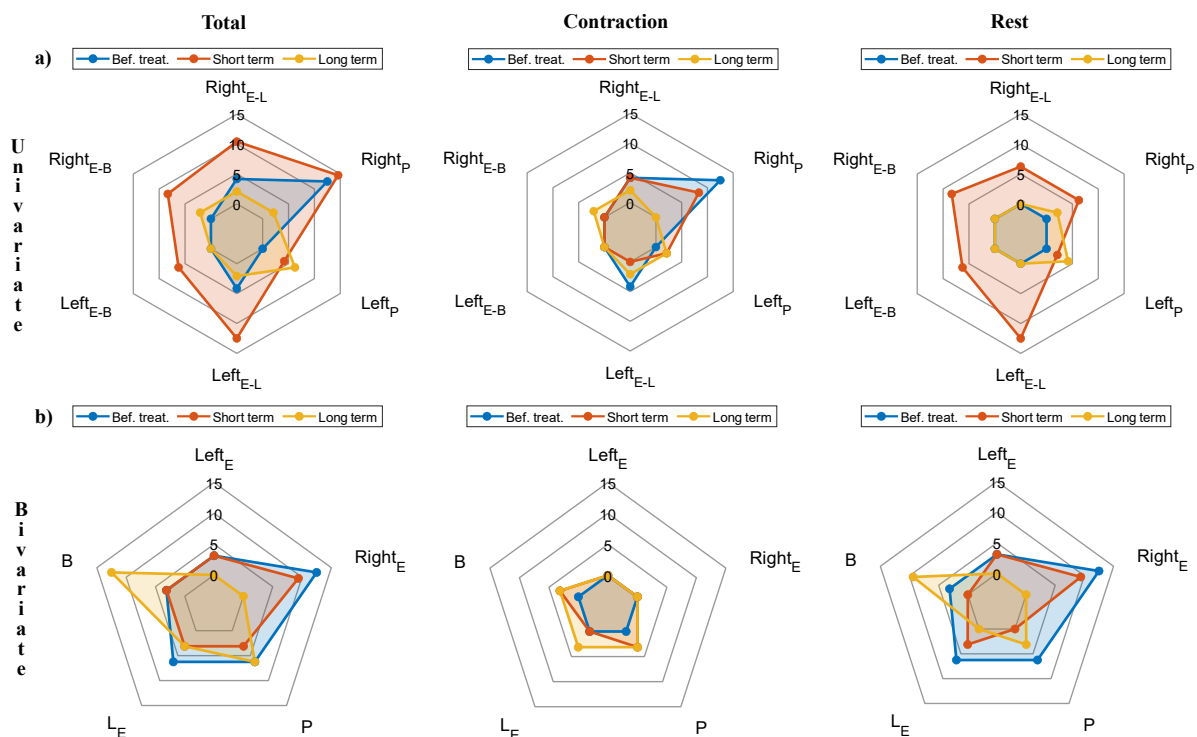


Figura 19. Gráficos de araña del porcentaje (%) de relaciones significativas entre las variables clínicas y los parámetros de sEMG univariados (a) y bivariados (b) antes del tratamiento, a corto y largo plazo por cada canal.

En el caso de los parámetros univariados a corto plazo no se observa ningún lado con un mayor porcentaje de relaciones significativas con respecto al resto, aunque sí destaca el porcentaje de relaciones significativas en los electrodos inferiores de ambos lados (*Right_{E-L}*, *Left_{E-L}*) y especialmente el de la sonda del lado derecho (*Right_P*, 15%), que también destaca antes del tratamiento. En cambio, el

porcentaje de relaciones significativas en este canal se reduce a largo plazo, pasando a ser casi nulo, como se puede ver en la Figura 19.

En el caso de los parámetros bivariados, también se puede observar una disminución del porcentaje de relaciones significativas en el acoplamiento dentro del lado derecho ($Right_E$) durante la relajación del MSP conforme van avanzando las visitas del estudio, pues hay más relaciones antes del tratamiento, que se van perdiendo a corto plazo y a largo en mayor medida. Este acoplamiento se calcula entre las señales monopares captadas por los electrodos externos colocados en el lado derecho, que en estado de relajación detectarían principalmente la actividad de la MSP profunda, especialmente los electrodos inferiores (Mira-Tomas et al., 2022). Por el contrario, en el caso del acoplamiento entre canales bipolares (B), que captan un porcentaje significativo de la actividad de la MSP superficial ocurre lo contrario: prácticamente no hay relaciones significativas antes del tratamiento y a corto plazo, pero estas aumentan en número al final del estudio.

Al comparar los resultados obtenidos para los parámetros univariados y los bivariados se observa que ambos muestran una menor relación entre el estado clínico de las pacientes y la actividad de su MSP profundo al final del estudio que al principio de este, aunque esto únicamente es visible en el lado derecho. A su vez, los parámetros bivariados también muestran la evolución contraria en el caso del MSP superficial. Estos cambios en las relaciones significativas conforme avanzan las visitas del estudio podría estar asociado al efecto directo o indirecto del BoNT/A.

❖ Parámetros de sEMG:

La Figura 20 representa mediante gráficos de araña el porcentaje de relaciones significativas para cada parámetro univariado antes del tratamiento y tras este a corto y largo plazo, agrupando los resultados obtenidos para todos los canales y variables clínicas (a), y en gráficos de barras dichos porcentajes para cada parámetro bivariado (b). En cada columna se han representado los resultados obtenidos durante la contracción y relajación del músculo considerándolos tanto forma conjunta (Total) como separada (*Contraction, Rest*).

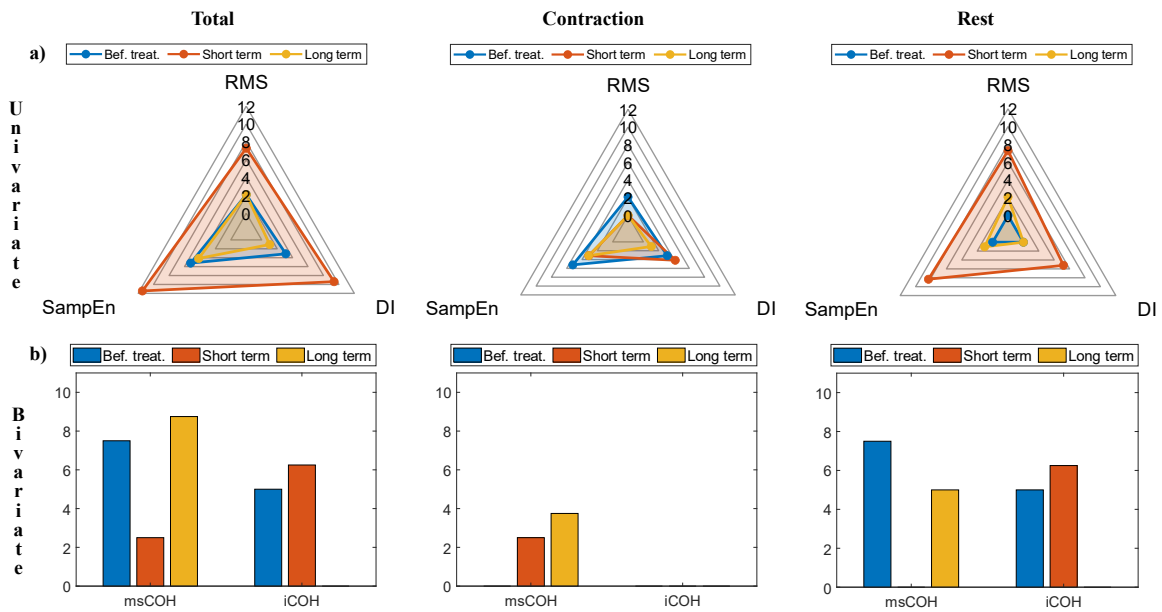


Figura 20. Gráficos de araña y de barras del porcentaje (%) de relaciones significativas entre las variables clínicas y los parámetros de sEMG univariados (a) y bivariados (b), respectivamente, antes del tratamiento, a corto y largo plazo por cada parámetro de sEMG.

En los parámetros univariados se puede ver que hay una proporción de relaciones significativas parecida para los tres parámetros en los distintos momentos del estudio. Sin embargo, esta es mayor a corto plazo que antes del tratamiento o a largo plazo, obteniéndose las relaciones significativas principalmente en la relajación muscular. El mayor número de relaciones significativas con las variables clínicas a corto plazo puede estar relacionado con la duración del efecto de la toxina y su momento de mayor efectividad, que sería en dicho instante temporal pues varios estudios han demostrado que a partir de los 3 meses (12 semanas) se empieza a recuperar la función muscular y normalmente a los 6 meses (24 semanas) está completamente recuperada (Choe et al., 2005; Kim et al., 2003).

En los parámetros bivariados destaca un mayor porcentaje de relaciones significativas en iCOH que en msCOH, a corto plazo, así como la situación contraria a largo plazo. Además, los resultados en contracción muestran pocas relaciones significativas para msCOH y nulas para iCOH, no habiendo ningunas antes del tratamiento. En definitiva, mientras que para parámetros univariados y para la iCOH hay un mayor porcentaje de relaciones significativas a corto plazo, para msCOH ocurre lo contrario.

❖ Tipo de actividad:

La Figura 21 muestra mediante gráficos de barras el porcentaje de relaciones significativas para la relajación y la contracción muscular antes del tratamiento y tras este a corto y a largo plazo, agrupando los resultados de todos los parámetros (univariados y bivariados por separado), todos los canales y todas las variables clínicas.

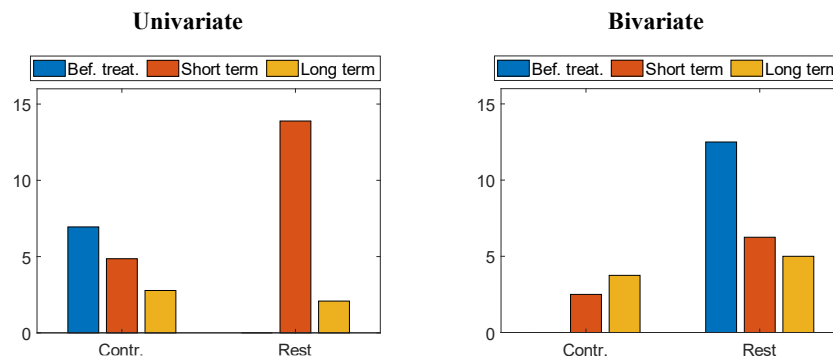


Figura 21. Gráficos de barras del porcentaje (%) de relaciones significativas entre las variables clínicas y los parámetros de sEMG univariados y bivariados antes del tratamiento, a corto y largo plazo por cada tipo de actividad.

En general se tiene mayor relación significativa entre variables clínicas y de sEMG en relajación que en contracción, especialmente para los parámetros bivariados. Esto podría deberse a que en estado de contracción hay una mayor influencia de la actividad voluntaria de la paciente que puede estar condicionada por dolor a experimentar con dicha contracción y una protección ante el mismo. Asimismo, estudios previos apuntan a que las características del sEMG de MSP se encontraban más alteradas en estado de relajación de pacientes con vulvodinia o (Gentilcore-Saulnier et al., 2010)., por lo que cabría esperar una mayor relación con el estado clínico deteriorado.

En el caso de parámetros univariados, en contracción se observa una disminución del porcentaje de relaciones desde el inicio hasta el final del estudio, mientras que esto ocurre en los parámetros bivariados en la relajación. Estas desescaladas se podrían deber a que los cambios producidos en los músculos que afectan a la señal mioeléctrica pueden derivar en neuroplasticidad (reorganización y modificación de las conexiones neuronales en respuesta a estímulos), y por tanto, influenciar en cómo el dolor y las emociones son procesadas (Marzola et al., 2023) y también a la reducción del efecto de la toxina a largo plazo (Choe et al., 2005; Kim et al., 2003).

❖ Relaciones mantenidas:

En la Tabla 7 se muestran los casos concretos para los cuales se mantienen las relaciones significativas entre las variables clínicas y los parámetros de sEMG a lo largo de diferentes semanas. En primer lugar, las relaciones significativas no se mantienen para las 3 semanas consecutivas, solo para dos de ellas. En segundo lugar, todas las relaciones que se mantienen se dan en parámetros univariados. También se puede observar que estas relaciones que se mantienen son para las variables clínicas de la dimensión psicológica y sexual, es decir tanto el HADS de ansiedad como de depresión y el FSFI_{total}, y en todos los casos en contracción. Cabe destacar que en el caso de relaciones mantenidas entre antes del tratamiento (semana 0) y corto plazo (semana 8), el canal en el que se dan es la sonda intravaginal derecha, mientras que en el caso de antes del tratamiento y largo plazo (semana 24), se dan en los electrodos externos inferiores tanto derecho como izquierdo. Sin embargo, no hay ninguna relación significativa que se mantenga entre corto y largo plazo, lo que puede llevar a suponer que hay diferencias en el estado clínico y electromiográfico en estas semanas que no siguen la misma tendencia.

Tabla 7. Casos en los que las relaciones significativas entre las variables clínicas y los parámetros de sEMG univariados y bivariados se mantienen a lo largo de las diferentes semanas.

Variable clínica	Tipo de actividad	Canal	Parámetro sEMG	Semanas
FSFI _{total}	Contracción	Right _P	DI	0-8
HADS _D	Contracción	Right _P	DI	0-8
HADS _A	Contracción	Right _{E-L}	SampEn	0-24
HADS _A	Contracción	Left _{E-L}	SampEn	0-24

5.2. Relación entre la evolución del estado clínico y de la actividad de la MSP

❖ Gráficos de dispersión y rectas de ajuste:

En la Figura 22 se muestra el gráfico de dispersión y la recta de ajuste para un caso de máxima correlación obtenida (coeficiente de correlación de Pearson: -0.5671) y p-valor significativo (0.0020), que corresponde al de la evolución de la puntuación de la catastrofización y de la SampEn normalizada de la señal registrada por el canal bipolar externo del lado derecho del músculo en estado de relajación, ambos a largo plazo. Por otro lado, la Figura 23 muestra dicho gráfico para un caso de mínima correlación (coeficiente de correlación de Spearman: 0.0016) y p-valor no significativo (0.9959), representando el valor de la evolución del FSFI total y del RMS normalizada de la señal registrada con la sonda del lado derecho del músculo en estado de contracción, ambos a corto plazo.

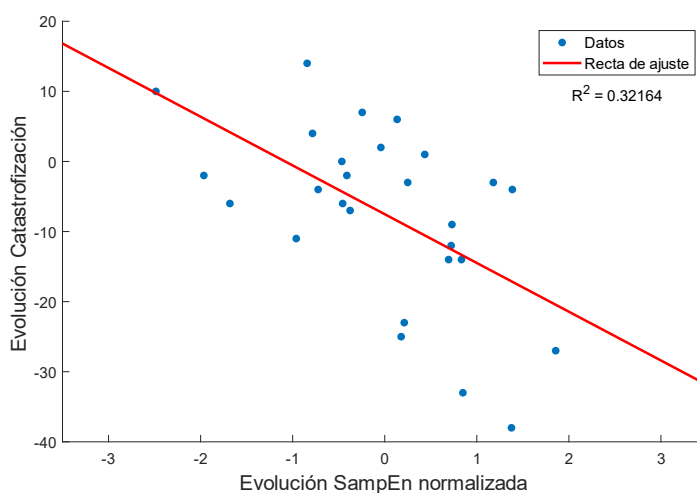


Figura 22. Gráfico de dispersión y recta de ajuste para la evolución de la catastrofización y de la SampEn normalizada a largo plazo en relajación para la señal registrada con el canal bipolar externo derecho.

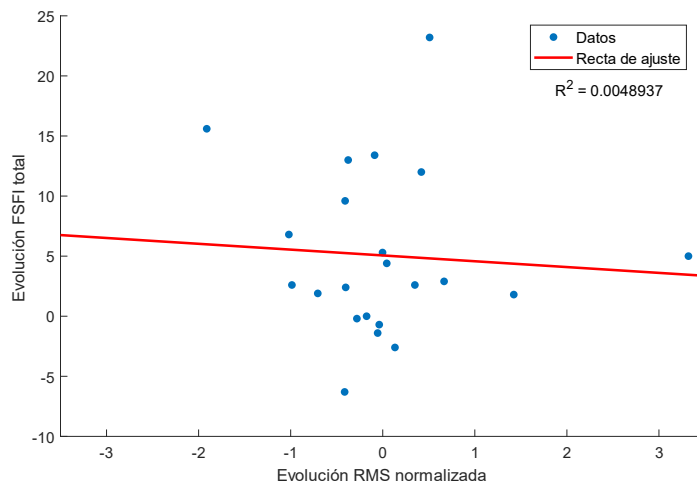


Figura 23. Gráfico de dispersión y recta de ajuste para la evolución del FSFI total y del RMS normalizada a corto plazo en contracción para la señal registrada con el electrodo derecho de la sonda.

❖ Variables clínicas:

La Figura 24 muestra los gráficos de araña correspondientes al porcentaje de relaciones significativas entre la evolución de cada variable clínica y la de todos los parámetros de sEMG univariados (a) y bivariados (b) de todos los canales tanto a corto plazo (diferencia entre semana 0 y 8) como a largo plazo (diferencia entre semana 0 y 24). Estos gráficos se han obtenido tanto para contracción como para relajación, así como para la suma de ambos.

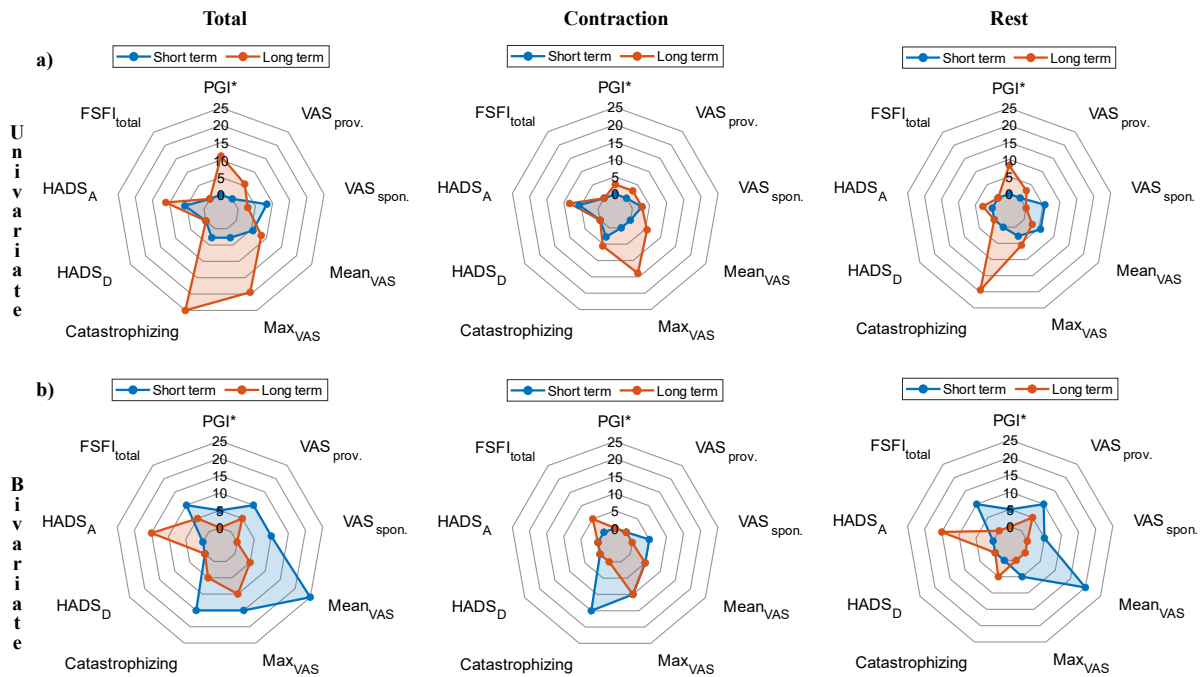


Figura 24. Gráficos de araña del porcentaje (%) de relaciones significativas entre la evolución de las variables clínicas y de los parámetros de sEMG univariados (a) y bivariados (b) a corto y largo plazo por cada variable clínica.

En los parámetros univariados se puede observar cómo se dan más relaciones significativas a largo plazo que a corto plazo, siendo el porcentaje de estas máximo en las variables de catastrofización y máximo del VAS y nulo en las variables HADS depresión y FSFI total. Por el contrario, en los parámetros bivariados se observa un porcentaje de relaciones significativas mayor en el corto plazo que en el largo plazo, siendo su valor máximo en la variable media del VAS, seguida de la catastrofización y el máximo del VAS.

En definitiva, los resultados obtenidos muestran que las principales dimensiones clínicas cuya evolución tras el tratamiento con BoNT/A presentan una relación significativa con la de la actividad eléctrica del MSP son la sensibilidad al dolor de la vulva, valorada mediante la media y el máximo del VAS, y el estado psicológico de la paciente, destacando entre sus dimensiones la catastrofización. La relación entre la evolución de esta y la de la actividad electromiográfica del MSP es probable que se deba a que la catastrofización del dolor está relacionada con el dolor experimentado (Sewell et al., 2018) y uno de los efectos de la toxina botulínica es la reducción del dolor debido (Villa-Muñoz et al., 2023), lo que también implica cambios en la señal electromiográfica, como se ha mencionado en el apartado 2.5.3. Uso en el tratamiento de la vulvodinia. En el caso de la evolución de la sensibilidad al dolor de la vulva y de la actividad del MSP, la obtención de una relación significativa entre ambas vendría justificada también por esto último.

Por último, el hecho de que el porcentaje de relaciones significativas sea mayor a largo plazo para los parámetros univariados y a corto plazo para los parámetros bivariados pone en evidencia que cada conjunto de parámetros valora aspectos de la actividad eléctrica del MSP distintos.

❖ Canales:

La Figura 25 muestra mediante gráficos de araña el porcentaje de relaciones significativas para la evolución en cada canal a corto plazo y a largo plazo, agrupando los resultados obtenidos entre todos los parámetros y las variables clínicas. En el caso de univariados (a) la parte superior del gráfico representa los porcentajes obtenidos para el lado derecho (*Right*) y la inferior los del izquierdo (*Left*). Además, en la derecha se encuentran los porcentajes de los canales de la sonda intravaginal, en la izquierda los de los canales bipolares externos, y en el centro los de los canales monopoles externos inferiores. Los gráficos muestran los resultados obtenidos durante la contracción y relajación del músculo considerándolos tanto de forma conjunta (Total) como separada (*Contraction, Rest*).

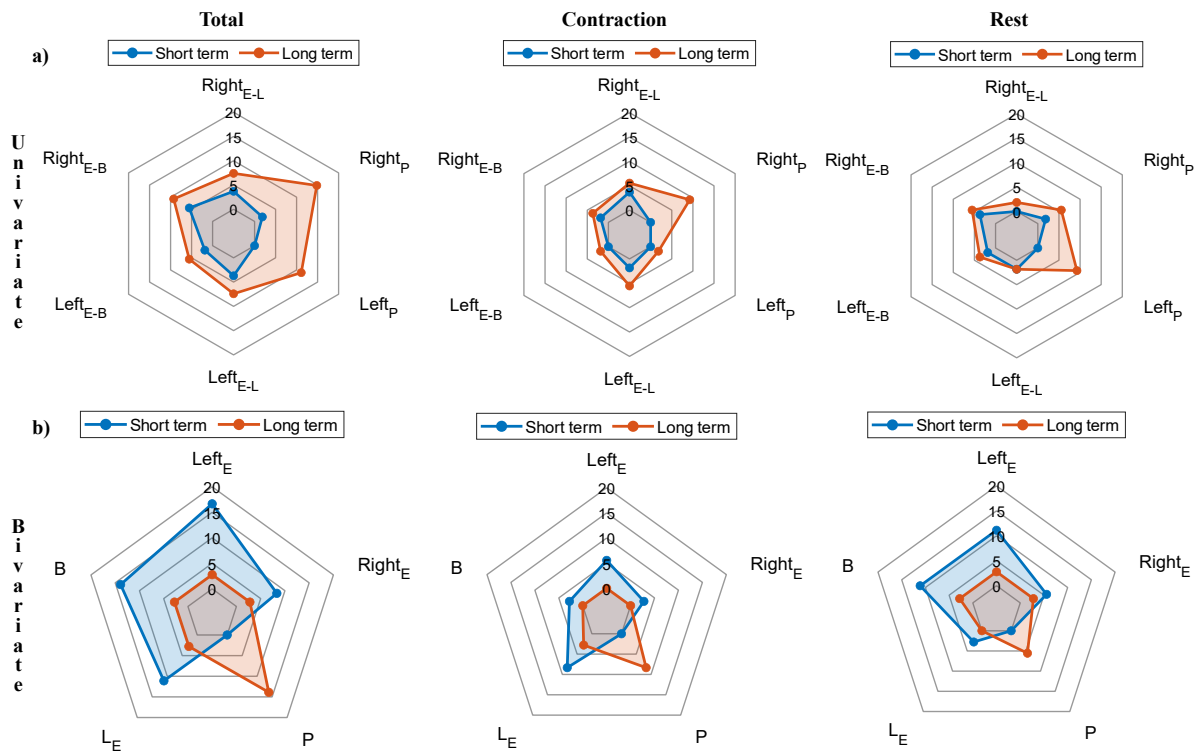


Figura 25. Gráficos de araña del porcentaje (%) de relaciones significativas entre la evolución de las variables clínicas y de los parámetros de sEMG univariados (a) y bivariados (b) a corto y largo plazo por cada canal.

Para parámetros univariados, se puede observar en la figura que a largo plazo el porcentaje más altos de relaciones significativas se da en el lado derecho de la sonda ($Right_P$, 15%), aunque este se aproxima al del lado izquierdo de la sonda ($Left_P$, 11%), y al de la señal bipolar externa del lado derecho ($Right_{E-B}$, 9%). Teniendo en cuenta que la sonda capta la actividad eléctrica de la MSP profunda principalmente y que los canales bipolares captan esta y la de la MSP superficial, los resultados obtenidos muestran que la evolución clínica de las pacientes se relaciona con la de la actividad eléctrica de la MSP, valorada en base a sus parámetros univariados, de forma parecida tanto para sus haces profundos como para sus haces superficiales.

En cambio, en el caso de los parámetros bivariados se puede observar una gran discrepancia entre el porcentaje de relaciones significativas en el acoplamiento de los dos canales de la sonda (P), y el de relaciones significativas en el acoplamiento del resto de canales, que es nulo en el primer caso y máximo en el segundo caso a corto plazo, mientras que a largo plazo esta situación se revierte. Nuevamente, teniendo en cuenta qué haces de la MSP contribuyen principalmente a la señal registrada por cada canal, los resultados obtenidos en relación con los parámetros bivariados apuntan a que la evolución clínica de las pacientes se relaciona con la de la actividad eléctrica de la MSP superficial a corto plazo y con la de la profunda a largo plazo. Teniendo en cuenta que la toxina se inyectó en las proximidades del MSP superficial y que su efecto es máximo en el corto plazo (Choe et al., 2005; Kim et al., 2003), la relación hallada entre las evoluciones en esta semana del estudio podría verse explicada por los propios mecanismos de acción del BoNT/A. Por el contrario, la obtención de una relación significativa entre la evolución clínica y la de la actividad del MSP profundo a largo plazo y no a corto plazo vendría explicado por otros mecanismos asociados o activados de forma indirecta por el efecto del BoNT/A. En concreto, algunos estudios muestran que la vulvodinia puede provocar o encontrarse asociada con una

alteración de la actividad de la MSP profunda (Morrison & Parrotte, 2020), por lo que una mitigación o reducción de la vulvodinia podría haber supuesto cambios a largo plazo también en la actividad de la MSP profunda que, según reflejan los resultados obtenidos, estarían relacionados con los cambios clínicos experimentados por las pacientes.

❖ Parámetros de sEMG:

La Figura 26 representa mediante gráficos de araña el porcentaje de relaciones significativas para la evolución de cada parámetro univariado a corto y a largo plazo, agrupando los resultados obtenidos para todos los canales y variables clínicas (a), y en gráficos de barras dichos porcentajes para la evolución de cada parámetro bivariado (b). En cada columna se han representado los resultados obtenidos durante la contracción y relajación del músculo considerándolos tanto forma conjunta (Total) como separada (*Contraction*, *Rest*).

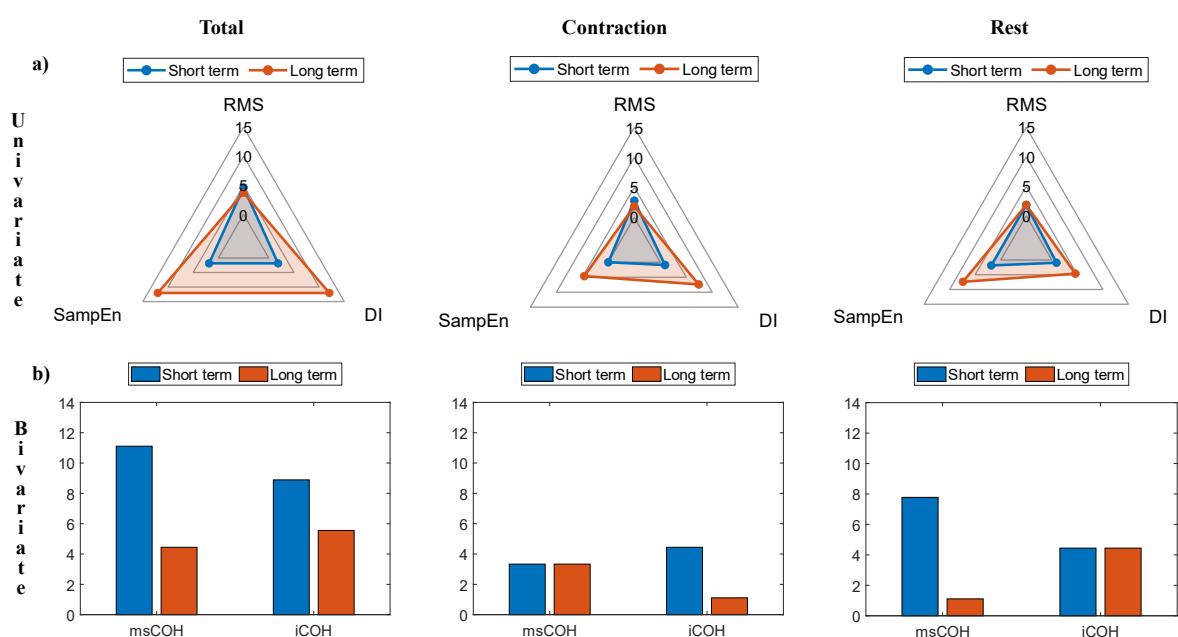


Figura 26. Gráficos de araña y de barras del porcentaje (%) de relaciones significativas entre la evolución de las variables clínicas y de los parámetros de sEMG univariados (a) y bivariados (b), respectivamente, a corto y largo plazo por cada parámetro de sEMG.

En los gráficos de araña se puede ver cómo los parámetros univariados con más relaciones significativas son el DI y la SampEn, y que tanto la contracción como la relajación contribuyen al porcentaje de relaciones en estos parámetros. La causa de que el RMS no presente relaciones puede deberse a que la amplitud de la señal suele tener mayor variabilidad y en consecuencia no existir relaciones con las variables clínicas y por tanto se presenta la necesidad de normalizar su valor en algunos casos (Gagnat et al., 2020).

Por otro lado, en los gráficos de barras se observa cómo hay una reducción del porcentaje de relaciones significativas en el largo plazo respecto al corto para ambos parámetros bivariados. La mayor reducción se da en el caso de la relajación para el parámetro msCOH, al contrario que para iCOH, que disminuye en contracción.

❖ Tipo de actividad:

La Figura 27 muestra mediante gráficos de barras el porcentaje de relaciones significativas para la evolución en la relajación y la contracción muscular a corto plazo y a largo plazo, agrupando los resultados de todos los parámetros (univariados y bivariados por separado), todos los canales y todas las variables clínicas.

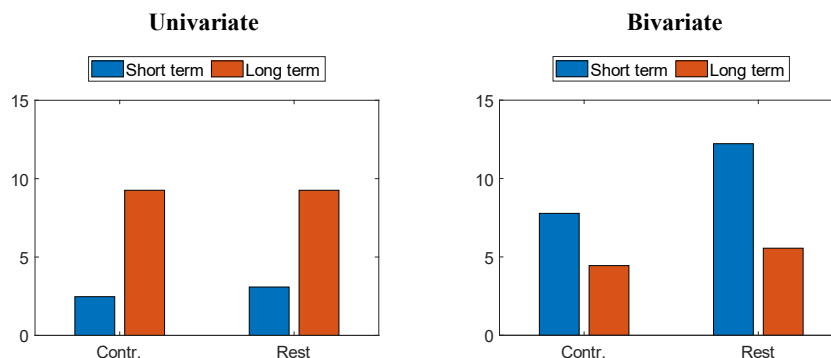


Figura 27. Gráficos de barras del porcentaje (%) de relaciones significativas entre la evolución de las variables clínicas y de los parámetros de sEMG univariados y bivariados a corto y largo plazo por cada tipo de actividad.

Al igual que se observaba en figuras anteriores, destaca que en el caso de parámetros univariados hay mayor porcentaje de relaciones a largo que a corto plazo, en el caso de bivariados ocurre lo contrario. Además, al comparar los porcentajes de relaciones significativas de ambas gráficas se observa que este es parecido tanto para contracción como para relajación para los dos tipos de parámetros.

❖ Relaciones mantenidas:

Además, en la Tabla 8 se muestran los casos concretos para los cuales se han mantenido las relaciones significativas entre la evolución de las variables clínicas y de los parámetros de sEMG univariados y bivariados tanto a corto como a largo plazo. Se puede observar que solo se mantienen relaciones para la misma variable clínica, el máximo del VAS, en un caso con un parámetro univariado, DI, en relajación para la sonda derecha; y en otro caso, con un parámetro bivariado, iCOH, en contracción y para el acoplamiento entre electrodos externos inferiores. Es decir, en ambos casos para canales que caracterizan la musculatura profunda.

Tabla 8. Casos en los que las relaciones significativas entre la evolución de las variables clínicas y de los parámetros de sEMG univariados y bivariados se mantiene tanto a corto como a largo plazo.

Variable clínica	Tipo de actividad	Canal	Parámetro sEMG
Máximo VAS	Relajación	Right _p	DI
Máximo VAS	Contracción	L _E	iCOH

5.3. Comparación entre las relaciones sin y con evolución

La Tabla 9 muestra un resumen de los resultados más destacados sobre las relaciones significativas entre las variables clínicas y los parámetros de sEMG para cada una de las dimensiones en las que se han agrupado los resultados. De esta forma se pueden observar las tendencias que se han producido antes del tratamiento, a corto y a largo plazo, es decir, qué variables clínicas presentan relación con la musculatura, con qué zonas de ella, con qué parámetros y en qué condición de actividad muscular.

Tabla 9. Resumen de las relaciones significativas entre el estado clínico y la actividad de la MSP. AT: antes del tratamiento, CP: corto plazo, LP: largo plazo.

Análisis 1	Univariados	Bivariados
VARIABLES CLÍNICAS	Catastr. y HADS _D (CP)	Max _{VAS} (AT) FSFI _{total} (LP)
Canales	Right _P (AT, CP) Left _{E-L} y Right _{E-L} (CP)	Right _E (AT) B (LP)
Parámetros de sEMG	RMS, SampEn y DI (CP)	msCOH (AT, LP)
Tipo de actividad	Mayor en relajación Descenso con el tiempo en Contr.	Mayor en relajación Descenso con el tiempo

La Tabla 10 muestra un resumen de los aspectos más destacados sobre las relaciones significativas entre la evolución de las variables clínicas y de los parámetros de sEMG para cada una de las dimensiones en las que se han dividido los resultados. De esta forma se pueden observar las tendencias que se han producido tanto a corto como a largo plazo, diferenciando entre las variables clínicas, el tipo de registro, de parámetros, univariados y bivariados, y de actividad, contracción o relajación.

Tabla 10. Resumen de las relaciones significativas entre la evolución del estado clínico y la de la actividad de la MSP. CP:corto plazo, LP:largo plazo

Análisis 2	Univariados	Bivariados
VARIABLES CLÍNICAS	Catastr., PGI*, Max _{VAS} y HADS _A (LP)	Catastr., Mean _{VAS} y Max _{VAS} (CP) HADS _A (LP)
Canales	Right _P y Left _P (LP)	Left _E , B y L _E (CP) P (LP)
Parámetros de sEMG	SampEn y DI (LP)	iCOH y msCOH (CP)
Tipo de actividad	Similar en contrac. y relaj.	Similar en contrac. y relaj.

Si se comparan los resultados obtenidos sobre la correlación entre las variables clínicas y los parámetros de sEMG (análisis 1) frente a los de la correlación entre sus evoluciones tras el tratamiento con BoNT/A (análisis 2) se pueden observar diferencias y similitudes en las tendencias de ambos. En el caso de la dimensión de las variables clínicas, la catastrofización presenta el mayor número de relaciones

significativas con las características univariadas de la actividad electromiográfica en ambos estudios, aunque en análisis 1 se dan a corto plazo y en el análisis 2 a largo plazo. Por el contrario, en los parámetros bivariados no hay tendencias parecidas entre ambos estudios.

En cuanto a los canales, para parámetros univariados las relaciones que existen se deben a la sonda de un lado antes del tratamiento y a corto plazo, y a la del otro lado a largo plazo en el análisis 1, y a la sonda a largo plazo en el análisis 2. Por lo tanto, se puede concluir que la actividad de la musculatura profunda, así como su evolución tras el tratamiento con BoNT/A, es la más relacionada con las variables clínicas y sus cambios. Por el contrario, en parámetros bivariados la mayor parte de las relaciones se dan en la musculatura superficial excepto a largo plazo en el caso del análisis 2, que se dan en la MSP profunda.

Para los parámetros de sEMG, en el caso de univariados las relaciones en el análisis 1 se producen a corto plazo y para los tres parámetros, y en el análisis 2 a largo plazo, como pasaba con las variables clínicas, pero no para el RMS. En los bivariados se producen las tendencias contrarias en los dos estudios, ya que en el análisis 1 aumentan las relaciones significativas a largo plazo con respecto al corto, mientras que en el análisis 2 disminuyen, siendo en ambos casos menores las relaciones en iCOH.

Finalmente, para la dimensión del tipo de actividad, en el análisis 1 disminuyen las relaciones con la semana de seguimiento, al igual que en el análisis 2 en bivariados, mientras que en este estudio las relaciones en los parámetros univariados aumentan a largo plazo respecto al corto.

5.4. Modelos de regresión lineal múltiple

5.4.1. Antes del tratamiento, a corto y a largo plazo.

❖ Variables de regresión de los modelos:

En la Tabla 11 se muestran todas las variables de regresión que el algoritmo de *Stepwise regression* ha añadido a cada uno de los modelos, indicando entre paréntesis el signo del coeficiente ajustado para cada una de ellas. El signo positivo indica que la variable dependiente y la independiente varían en el mismo sentido, es decir, un aumento (o disminución) en una se asocia con un aumento (o disminución) en el valor de la otra, mientras que el negativo indica que las variables varían en sentidos contrarios para los diferentes momentos del tratamiento.

Se puede observar que hay ciertas variables clínicas en diferentes momentos del tratamiento donde el algoritmo no ha añadido ninguna variable independiente al modelo ajustado, como es el caso del VAS espontáneo antes del tratamiento y a corto plazo. En estos casos el modelo está formado solo por el término constante, lo que supone una falta de relación significativa entre el estado clínico de las pacientes y la actividad eléctrica de su MSP. También se pueden observar algunos casos donde solo un parámetro de sEMG ha sido añadido al modelo como variable regresora, como sucede con todos los modelos de antes del tratamiento, lo que lo convierte en un modelo de regresión lineal simple. Esto podría implicar que las relaciones entre las variables son más directas y menos complejas (Álvarez Cáceres, 2007).

En el caso del corto y del largo plazo, la Tabla 11 muestra que los algunos de los modelos se han ajustado con varias variables independientes. Esto implica que las relaciones entre las variables son más complejas y multifactoriales, lo que podría deberse al efecto de la toxina sobre el músculo y sobre el estado clínico de las pacientes. En concreto, las variables clínicas relacionadas con varias variables independientes a corto plazo son el HADS de depresión y la catastrofización, mientras que a largo plazo

son el VAS provocado y espontáneo, el FSFI total, el HADS de ansiedad y el máximo del VAS. Por otro lado, la única variable no ajustada por un modelo de regresión múltiple en algún momento del tratamiento es la media del VAS.

En cuanto a los parámetros que se han añadido, hay una mayor proporción de parámetros bivariados de la señal de los canales *Right_E* y *B*, aunque no hay un tipo de actividad predominante.

Tabla 11. Variables de regresión múltiple de los modelos ajustados mediante regresión por pasos para cada variable dependiente, siendo la nomenclatura: (parámetro de sEMG)_(canal)_(tipo de actividad) con el signo del coeficiente entre paréntesis para cada semana de seguimiento.

Variable clínica	Variables de regresión incluidas en el modelo		
	Antes del tratamiento	Corto plazo	Largo plazo
VAS _{prov.}	msCOH_Right _E _Rest (+)		iCOH_Left _E _Contr. (+) msCOH_B_Contr. (-)
VAS _{esp.}			msCOH_Right _E _Contr. (-) msCOH_Right _E _Rest (+)
FSFI _{total}	iCOH_Right _E _Rest (+)	RMS_Left _{E-B} _Contr. (+)	msCOH_B_Contr. (-) msCOH_B_Rest (+)
HADS _A	SampEn_Right _{E-L} _Contr. (-)	iCOH_Right _E _Rest (-)	SampEn_Right _{E-L} _Contr (-) DI_Left _{E-L} _Contr. (+) msCOH_Right _E _Rest (+) iCOH_Left _E _Rest (-)
HADS _D		SampEn_Right _{E-L} _Contr (-) RMS_Left _{E-L} _Rest (-) iCOH_B_Contr. (+) msCOH_Right _E _Rest (+) iCOH_L _E _Rest (-)	
Catastrofización	DI_Left _{E-L} _Contr (+)	SampEn_Left _{E-L} _Contr (-) RMS_Left _{E-L} _Rest (-) iCOH_Right _E _Rest (-)	SampEn_Left _{E-L} _Contr (-)
Mean _{VAS}	iCOH_Right _E _Rest (-)	msCOH_B_Contr. (+)	msCOH_B_Rest (-)
Max _{VAS}	msCOH_Right _E _Rest (+)		DI_Right _{E-L} _Contr (-) msCOH_B_Rest (-)

❖ Coeficiente de determinación ajustado (R_a^2):

En la Tabla 12 se han recogido los valores del coeficiente de determinación para cada uno de los modelos en cada semana de seguimiento. Para aquellas variables en las que el modelo no había introducido ninguna variable independiente no se tiene un valor del coeficiente.

Se puede observar que ninguna variable clínica antes del tratamiento alcanza valores de R_a^2 superiores a 0.2. A corto plazo HADS de depresión y catastrofización son las que alcanzan valores más elevados, indicando que el estado electrofisiológico de la MSP caracterizado mediante sEMG sería capaz de explicar la varianza de dichas variables en aproximadamente un 50 -60%. Finalmente a largo plazo, en general se obtienen los mayores valores de R_a^2 (a excepción de las variables anteriores); destacando el HADS de ansiedad con valores superiores a 0.64. Las variables que mayor relación presentan con los indicadores de sEMG de MSP son de la dimensión psicológica.

Tabla 12. Coeficiente de determinación ajustado para cada uno de los modelos obtenidos en cada semana de seguimiento. Tonalidad de gris en aumento con el valor del coeficiente desde 0-0.1 (blanco) hasta 0.6-superior (gris más oscuro).

Variable clínica	Antes del tratamiento	Corto plazo	Largo plazo
VAS _{prov.}	0.180	-	0.205
VAS _{esp.}	-	-	0.297
FSFI _{total}	0.164	0.094	0.342
HADS _A	0.172	0.197	0.644
HADS _D	-	0.566	-
Catastrofización	0.132	0.468	0.079
Mean _{VAS}	0.097	0.100	0.161
Max _{VAS}	0.145	-	0.308

5.4.2. Evolución a corto plazo y a largo plazo.

❖ Variables de regresión de los modelos:

En la Tabla 13 se muestran todas las variables de regresión que el algoritmo de *Stepwise regression* ha añadido a cada uno de los modelos con su signo, , indicando entre paréntesis el signo del coeficiente ajustado para cada una de ellas. El signo positivo indica que la evolución de la variable dependiente y de la independiente varían en la mismo sentido, es decir, un aumento (o disminución) en una se asocia con un aumento (o disminución) en el valor de la otra, mientras que el negativo indica que las evoluciones de las variables varían en sentidos contrarios para el corto plazo y el largo plazo.

Se puede observar que hay ciertas variables clínicas en diferentes momentos del tratamiento donde el algoritmo no ha añadido ninguna variable independiente al modelo de regresión como para el VAS provocado a largo plazo y la catastrofización a corto plazo; así como algunos casos donde solo una variable clínica ha sido añadida. En cuanto a los parámetros que se han añadido, hay una proporción parecida de parámetros bivariados y univariados, así como de canales, y, además, no hay un tipo de actividad predominante. Sin embargo, los modelos a corto plazo de las variables relacionadas con el dolor, las cuales parecen estar relacionadas con diferentes cambios producidos en la MSP tras la

infiltración de la toxina, presentan una mayor complejidad, pues son los que cuentan con más variables independientes.

Tabla 13. Variables de regresión múltiple de los modelos ajustados mediante regresión por pasos para cada evolución de variable dependiente, siendo la nomenclatura: (evolución del parámetro de sEMG)_(canal)_(tipo de actividad) con el signo del coeficiente entre paréntesis para la evolución a corto y largo plazo.

Variable clínica	Variables de regresión incluidas en el modelo	
	Corto plazo	Largo plazo
VAS _{prov.}	DI_Right _{E-L} _Rest (-) msCOH_Right _E _Rest (+) iCOH_B_Rest (-)	
VAS _{esp.}	SampEn_Left _{E-L} _Contr. (-) RMS_Left _{E-B} _Rest (-) SampEn_Right _{E-L} _Rest (+) msCOH_LE_Contr. (-) msCOH_B_Rest (-)	iCOH_Right _E _Rest (-)
FSFI _{total}	iCOH_Right _E _Rest (+)	
HADS _A	RMS_Right _{E-L} _Contr. (+)	DI_Right _{E-L} _Contr. (+)
HADS _D	DI_Right _{E-L} _Contr. (+)	
Catastrofización		SampEn_Right _{E-B} _Rest (-)
Mean _{VAS}	msCOH_LE_Rest (+)	
Max _{VAS}	iCOH_LE_Contr. (-) msCOH_Left _E _Rest (+)	DI_Right _{E-B} _Contr. (-) msCOH_Left _E _Contr. (-)

❖ Coeficiente de determinación (R^2):

En la Tabla 14 se han recogido los valores del coeficiente de determinación para cada uno de los modelos ajustados para la evolución a corto y largo plazo. Para aquellas variables en las que el modelo no había introducido ninguna variable independiente, no se tiene un valor del coeficiente. En ella se puede observar que para todas las variables clínicas el mayor valor se da a corto plazo excepto para el máximo del VAS, cuyo mayor valor se da a largo plazo. Destaca en concreto la disminución del R_a^2 en el caso del VAS espontáneo, pasando de 0.596 a corto plazo, el máximo valor de toda la tabla, a 0.092 a largo plazo, el valor más bajo. Además, los valores más altos se obtienen para los dos tipos de dolor diario, el VAS provocado y el espontáneo, cuyos modelos ajustados cuentan con el mayor número de variables independientes, lo que significa que la variabilidad de la evolución de estas variables clínicas está relacionada con la evolución de varios parámetros electromiográficos y, por tanto, con múltiples cambios en la musculatura.

Tabla 14. Coeficiente de determinación ajustado para cada uno de los modelos obtenidos para la evolución a corto y largo plazo. Tonalidad de gris en aumento con el valor del coeficiente en rangos desde 0-0.1 (blanco) hasta 0.6-superior (gris más oscuro).

Variable clínica	Corto plazo	Largo plazo
VAS _{prov.}	0.446	-
VAS _{esp.}	0.596	0.092
FSFI _{total}	0.211	-
HADS _A	0.208	0.193
HADS _D	0.099	-
Catastrofización	-	0.295
Mean _{VAS}	0.247	-
Max _{VAS}	0.296	0.394

CAPÍTULO 6. CONCLUSIONES

En el presente trabajo se ha analizado la relación entre el estado clínico de las pacientes, evaluado mediante cuestionarios autoinformados y exploración física, y el estado electrofisiológico del músculo del suelo pélvico (MSP), evaluado mediante electromiografía de superficie (sEMG), antes del tratamiento y tras este a corto y a largo plazo, así como la relación entre la evolución de ambos a corto y a largo plazo.

Los análisis bivariados, utilizando correlaciones y regresión logística simple, han revelado una relación significativa entre ciertos aspectos clínicos y electromiográficos de las pacientes. tanto para el análisis 1 (relación entre cada semana de seguimiento) como para el análisis 2 (relación entre las evoluciones respecto a antes del tratamiento). En el primer análisis, se encontró una mayor asociación entre las variables que caracterizan el bienestar psicológico y la actividad de la MSP. En el segundo análisis, se observó también una correlación entre la actividad de la MSP y variables psicológicas como la catastrofización, así como con variables relacionadas con el dolor. Esto también se observó en los estudios realizados con regresión multivariable, que además mostraron que las características de la actividad eléctrica de la MSP son capaces de explicar un porcentaje relativamente alto (entre un 45% y 60%) de la varianza de los indicadores psicológicos (análisis 1) y de dolor (análisis 2).

Las relaciones significativas se han obtenido tanto con la MSP profunda como con la superficial en los dos análisis realizados, aunque en la primera en mayor medida, y para ambos tipos de actividad (contracción, relajación). Además, las relaciones observadas no han seguido una tendencia temporal uniforme, sugiriendo que las relaciones entre el estado clínico y el electromiográfico cambian según el instante temporal debido a la variación en la intensidad del efecto de la toxina y/o a la neuroplasticidad inducida por la alteración muscular.

Por tanto, los resultados del presente estudio indican que existe una relación entre el estado clínico de las pacientes y la condición electrofisiológica de la MSP y su evolución, aunque esta es compleja, heterogénea entre las distintas dimensiones del estado clínico de la paciente y se ve influenciada por el tratamiento.

CAPÍTULO 7. LIMITACIONES Y LÍNEAS FUTURAS DE TRABAJO

Una de las principales limitaciones de este trabajo es el pequeño tamaño de la base de datos con la que se cuenta para llevar a cabo los análisis estadísticos, pues en el caso del ajuste de modelos de regresión lineal se tienen más variables independientes que observaciones, lo que puede llevar al sobreajuste de los modelos y afectar a la generalización de los resultados. No obstante, los modelos multivariados obtenidos incluían hasta un máximo de 5 variables independientes.

Relacionado con lo anterior, otra limitación ha sido no incluir la información de la sonda intravaginal en dichos ajustes multivariados, puesto que supondría reducir el número de registros disponibles. En consecuencia, se pierden posibles relaciones entre la actividad electromiográfica de la MSP profunda, caracterizada por los parámetros de sEMG computados a partir de los registros de sonda, y las variables clínicas. Por tanto, se podrían llevar a cabo dos estrategias para no perder esta información. Una de ellas sería una ampliación de la base de datos de forma que no afecten los casos en los que no se puede usar la sonda. La otra sería llevar a cabo una estimación de la actividad mioeléctrica de la MSP profunda a partir de los electrodos externos, pues en algunos estudios se ha demostrado que captan información sobre estos músculos, contando de esta forma con un método no invasivo de registro de sEMG (Mira-Tomas et al., 2022).

En cuanto al análisis estadístico, previamente al cálculo de los coeficientes de correlación de Pearson y Spearman se ensayaron diferentes transformaciones de las variables de electromiografía (cuadrática, logarítmica, raíz cuadrada) para valorar una posible relación no lineal entre las variables clínicas y de sEMG, así como para aproximar los datos a una distribución normal (Grambsch & O'Brien, 1991), con el objetivo de ajustar modelos de regresión simple. Sin embargo, los modelos ajustados no mostraron mejoras significativas respecto a los modelos sin transformaciones. Es por ello que finalmente se decidió, debido a que solo se iba a valorar la relación entre las variables y no otros coeficientes del modelo, utilizar la correlación de Pearson, equivalente a la regresión lineal en el caso de normalidad de las variables, y la correlación de Spearman en casos de no normalidad, que captura relaciones no lineales entre las variables si las hay. Así mismo, tampoco se utilizaron técnicas de detección de valores atípicos (*outliers*) ni la eliminación de estos, a pesar de su posible impacto en las relaciones entre el estado clínico y la actividad electromiográfica de la MSP, pues los *outliers* presentes pueden deberse a la propia fisiología de la paciente, y no al mal registro o artefactos, pues en la segmentación de las señales esto se tiene en cuenta y se intenta que su influencia sea la menor posible.

Por otro lado, cuando se realiza un gran número de tests estadísticos es necesario ajustar el nivel de significancia, ya que si esto no se hace aumenta la probabilidad de cometer errores de Tipo I, es decir, rechazar la hipótesis nula cuando es verdadera, lo que en los análisis de correlación implicaría asumir la existencia de una correlación significativa entre variables cuando realmente no la hay. Una de las técnicas para evitarlo es la corrección de Bonferroni, la cual ajusta el nivel de significancia dividiendo por el número de pruebas estadísticas realizadas. Sin embargo, aunque hacer esto disminuye la probabilidad de cometer errores de Tipo I, aumenta la probabilidad de cometer errores de Tipo II, es decir, aceptar la hipótesis nula cuando es falsa, lo que implica no detectar relaciones existentes (Armstrong, 2014). Por lo que, al tratarse de un estudio exploratorio es preferible en este caso detectar relaciones significativas de forma errónea que no detectar aquellas que son importantes, es por ello que hay controversia en la utilización de correcciones de este tipo y muchos autores deciden no utilizarla (Armstrong, 2014; Lo et al., 2021).

Otra limitación presente en el trabajo se debe a que, a pesar de que todas las pacientes presentaban vulvodinia, esta condición en muchas ocasiones tiene asociada otras manifestaciones del DPC, como puede ser el síndrome del dolor miofascial, caracterizado por la hipertonicidad de la MSP. Es por ello que, aunque algunas de las pacientes tenían únicamente vulvodinia, otras también presentaban dolor miofascial moderado o leve, lo que puede haber camuflado tanto los cambios en el estado clínico como electromiográfico. Así mismo, además del síndrome del dolor miofascial, hay otras covariables que pueden afectar al proceso del tratamiento y su resultado, así como al estado inicial previo, como son la los años desde el inicio de la vulvodinia, el tipo de vulvodinia, etc. Un estudio sobre subgrupos con perfiles de pacientes mucho más homogéneos podría revelar relaciones más específicas entre el perfil/fenotipo clínico de la pacientes y el estado de la MSP. No obstante sería necesario disponer de una base de datos mucho más amplia y se limitaría la generalización de los resultados.

Para poder abordar la coexistencia de comorbilidades y otros factores influyentes podría realizarse un análisis estratificado de las pacientes, categorizándolas en función de estos, sin embargo, esto supondría reducir aún más el número de observaciones para realizar los ajustes de modelos de regresión múltiple. Por tanto, se podría considerar utilizar técnicas de regresión multivariante para controlar el efecto de las covariables al incluirlas en el propio modelo, aislando de esta forma el impacto específico del tratamiento. No obstante, modelar el efecto del síndrome de dolor miofascial puede presentar un reto importante, pues está influido por distintas variables, que a su vez pueden influir en la vulvodinia.

Por último, podría ser interesante predecir a partir de la actividad electromiográfica del suelo pélvico previa al tratamiento su éxito, o si las variables clínicas van a evolucionar de forma favorable para la paciente. De esta forma se podría evitar tratar a pacientes que no van a beneficiarse de ello y así no someterlas a un proceso que puede repercutir en su salud física y mental, y que además supone una gran inversión económica.

CAPÍTULO 8. ALINEACIÓN CON LOS OBJETIVOS DE DESARROLLO SOSTENIBLE

Los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS) constituyen un llamamiento universal a la acción para poner fin a la pobreza, proteger el planeta y mejorar las vidas y las perspectivas de todo el mundo, persiguiendo la igualdad entre las personas, por ello se aprobaron 17 Objetivos como parte de la Agenda 2030 para el Desarrollo Sostenible.

El grado de relación del presente trabajo con los Objetivos de Desarrollo Sostenible de la agenda 2030 se recoge en la tabla inferior.

Tabla 15. Grado de relación del presente trabajo con los ODS.

Objetivos de Desarrollo Sostenibles	Alto	Medio	Bajo	No procede
ODS 1. Fin de la pobreza.				X
ODS 2. Hambre cero.				X
ODS 3. Salud y bienestar.	X			
ODS 4. Educación de calidad.				X
ODS 5. Igualdad de género.	X			
ODS 6. Agua limpia y saneamiento.				X
ODS 7. Energía asequible y no contaminante.				X
ODS 8. Trabajo decente y crecimiento económico.		X		
ODS 9. Industria, innovación e infraestructuras.				X
ODS 10. Reducción de las desigualdades.	X			
ODS 11. Ciudades y comunidades sostenibles.				X
ODS 12. Producción y consumo responsables.				X
ODS 13. Acción por el clima.				X
ODS 14. Vida submarina.				X
ODS 15. Vida de ecosistemas terrestres.				X
ODS 16. Paz, justicia e instituciones sólidas.		X		
ODS 17. Alianzas para lograr objetivos.				X

El ODS 3 pretende garantizar una vida sana y promover el bienestar de todos a todas las edades. Su grado de relación con el presente trabajo es alta, pues este último se centra en evaluar el tratamiento de una condición médica que afecta significativamente a la salud de las mujeres: la vulvodinia, mediante el uso de técnicas como la electromiografía de superficie, la cual permite obtener información más objetiva y precisa. Al realizar este análisis se pretende ahondar más en el conocimiento sobre el propio tratamiento, cuyo objetivo es mejorar el bienestar físico, mental y sexual de las pacientes, es decir, mejorar su salud.

El ODS 5 pretende lograr la igualdad de género y empoderar a todas las mujeres y las niñas, es por ello que tiene una gran relación con este trabajo, pues la vulvodinia es un condición que afecta exclusivamente a mujeres, las cuales sufren una disminución de su calidad de vida a causa de los síntomas propios de la enfermedad, sin embargo, hay una falta de conocimiento sobre la vulvodinia y una falta de comprensión hacia las mujeres que la sufren. La investigación exhaustiva de la vulvodinia y sus tratamientos permite proporcionar información útil para tratar de forma más adecuada la condición, mejorar su calidad de vida y hacer que no repercuta negativamente sobre su rendimiento en el trabajo y baja laboral

Por último, el ODS 10 pretende reducir la desigualdad en los países y entre ellos. Su relación con este trabajo se debe a que a menudo la vulvodinia se asocia con desigualdades en la atención médica, pues en muchos casos el diagnóstico no es adecuado debido a la falta de conocimiento mencionada anteriormente, por lo tanto, la investigación puede influir en los sistemas sanitarios promoviendo un acceso equitativo a los diagnósticos y tratamientos, independientemente de su situación socioeconómica.

CAPÍTULO 9. BIBLIOGRAFÍA

- Abdelouahad, A., Belkhou, A., Jbari, A., & Bellarbi, L. (2018). Time and frequency parameters of sEMG signal - Force relationship. *Proceedings of the 2018 International Conference on Optimization and Applications, ICOA 2018*, 1–5. <https://doi.org/10.1109/ICOA.2018.8370547>
- Ahangari, A. (2014). Systematic Review Prevalence of Chronic Pelvic Pain Among Women: An Updated Review. *Pain Physician*, 17, 141–147. www.painphysicianjournal.com
- Albaladejo Belmonte, M. (2020). *Estudio del efecto del tratamiento del dolor pélvico crónico con toxina botulínica sobre las características de la señal electromiográfica en superficie* [Universitat Politècnica de València.]. <http://hdl.handle.net/10251/159954>
- Albaladejo-Belmonte, M., Tarazona-Motes, M., Nohales-Alfonso, F. J., De-Arriba, M., Alberola-Rubio, J., & Garcia-Casado, J. (2021a). Characterization of pelvic floor activity in healthy subjects and with chronic pelvic pain: Diagnostic potential of surface electromyography. *Sensors*, 21(6). <https://doi.org/10.3390/s21062225>
- Albaladejo-Belmonte, M., Tarazona-Motes, M., Nohales-Alfonso, F. J., De-Arriba, M., Alberola-Rubio, J., & Garcia-Casado, J. (2021b). Characterization of pelvic floor activity in healthy subjects and with chronic pelvic pain: Diagnostic potential of surface electromyography. *Sensors*, 21(6). <https://doi.org/10.3390/s21062225>
- Álvarez Cáceres, Rafael. (2007). *Estadística aplicada a las ciencias de la salud*. Díaz de Santos.
- Aoki, K. R., & Guyer, B. (2001). Botulinum toxin type A and other botulinum toxin serotypes: A comparative review of biochemical and pharmacological actions. *European Journal of Neurology*, 8, 21–29. <https://doi.org/10.1046/j.1468-1331.2001.00035.x>
- Armstrong, R. A. (2014). When to use the Bonferroni correction. In *Ophthalmic & physiological optics : the journal of the British College of Ophthalmic Opticians (Optometrists)* (Vol. 34, Issue 5, pp. 502–508). <https://doi.org/10.1111/opo.12131>
- Banerjee, S., Farrell, R. J., Lembo, T., Banerjee, S., Farrell, R. J., & Lembo, T. (2001). Gastroenterological causes of pelvic pain. In *J Urol* (Vol. 19). Springer-Verlag. <https://doi.org/10.1007/s003450100199>
- Bergeron, S., Reed, B. D., Wesselmann, U., & Bohm-Starke, N. (2020). Vulvodynia. In *Nature Reviews Disease Primers* (Vol. 6, Issue 1). Nature Research. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0164-2>
- Bharucha, A. E. (2006). Pelvic floor: Anatomy and function. In *Neurogastroenterology and Motility* (Vol. 18, Issue 7, pp. 507–519). <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2006.00803.x>
- Bjelland, I., Dahl, A. A., Haug, T., & Neckelmann, D. (2001). *The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale An updated literature review*.
- Bohm-Starke, N., Ramsay, K. W., Lytsy, P., Nordgren, B., Sjöberg, I., Moberg, K., & Flink, I. (2022). Treatment of Provoked Vulvodynia: A Systematic Review. *Journal of Sexual Medicine*, 19(5), 789–808. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2022.02.008>
- Bornstein, J., Goldstein, A., Coady, D., Bachmann, G. A., Bissonnette, I., Bergeron, S., Bohm Starke, N., Foster, D., Katharine Haefner, H., Moyal Barracco, M., Reed, B., Stockdale, C., the ISSWSH -Andrew Goldstein, F., Burrows, L., Goldstein, I., Kellogg-Spadt, S., Parish, S., Pukall For the

- IPPS -Denniz Zolnoun, C., Lee Dellon, A., ... Mate, P. (2015). *2015 Consensus terminology and classification of persistent vulvar pain*. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001359>
- Bornstein, J., Preti, M., Simon, J. A., As-Sanie, S., Stockdale, C. K., Stein, A., Parish, S. J., Radici, G., Vieira-Baptista, P., Pukall, C., Moyal-Barracco, M., & Goldstein, A. (2019). Descriptors of Vulvodynia: A Multisocietal Definition Consensus (International Society for the Study of Vulvovaginal Disease, the International Society for the Study of Women Sexual Health, and the International Pelvic Pain Society). *Journal of Lower Genital Tract Disease*, *23*(2), 161–163. <https://doi.org/10.1097/LGT.0000000000000461>
- Brown, C. S., Glazer, H. I., Vogt, V., Menkes, D., & Bachmann, G. (2006). Subjective and objective outcomes of botulinum toxin type A treatment in vestibulodynia: pilot data. *The Journal of Reproductive Medicine*, *51*(8), 635–641.
- Carruthers, A., & Carruthers, J. (2005). Botulinum toxin type A. In *Journal of the American Academy of Dermatology* (Vol. 53, Issue 2, pp. 284–290). <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2005.03.060>
- Choe, S. W., Cho, W. I., Lee, C. K., & Seo, S. J. (2005). Effects of botulinum toxin type A on contouring of the lower face. *Dermatologic Surgery*, *31*(5), 502–508. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2005.31151>
- Davenport, R. B., Voutier, C. R., & Veysey, E. C. (2018). Outcome measurement instruments for provoked vulvodynia: A systematic review. In *Journal of Lower Genital Tract Disease* (Vol. 22, Issue 4, pp. 396–404). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1097/LGT.0000000000000418>
- Díaz, I., García, C., León, M., Ruiz, F., & Torres, F. (2014). *Guía de Asociación entre variables (Pearson y Spearman en SPSS)*. https://www.u-cursos.cl/facso/2014/2/SO01007/1/material_docente/bajar?id_material=994690
- Dimitrov, G. V., Arabadzhiev, T. I., Mileva, K. N., Bowtell, J. L., Crichton, N., & Dimitrova, N. A. (2006). Muscle fatigue during dynamic contractions assessed by new spectral indices. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *38*(11), 1971–1979. <https://doi.org/10.1249/01.mss.0000233794.31659.6d>
- Diomande, I., Gabriel, N., Kashiwagi, M., Ghisu, G.-P., Welter, J., Fink, D., Fehr, M. K., & Betschart, C. (2019). Subcutaneous botulinum toxin type A injections for provoked vestibulodynia: a randomized placebo-controlled trial and exploratory subanalysis. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, *299*(4), 993–1000. <https://doi.org/10.1007/s00404-019-05043-w>
- Doggweiler, R., Whitmore, K. E., Meijlink, J. M., Drake, M. J., Frawley, H., Nordling, J., Hanno, P., Fraser, M. O., Homma, Y., Garrido, G., Gomes, M. J., Elneil, S., van de Merwe, J. P., Lin, A. T. L., & Tomoe, H. (2017). A standard for terminology in chronic pelvic pain syndromes: A report from the chronic pelvic pain working group of the international continence society. *Neurourology and Urodynamics*, *36*(4), 984–1008. <https://doi.org/10.1002/nau.23072>
- Dong, M., & Stenmark, P. (2021). *Botulinum Toxin Therapy* (S. M. Whitcup & M. Hallett, Eds.; Vol. 263). Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-66306-3>
- Dykstra, D. D., & Presthus, J. (2006). Botulinum toxin type A for the treatment of provoked vestibulodynia: an open-label, pilot study. *The Journal of Reproductive Medicine*, *51*(6), 467–470.

- Eickmeyer, S. M. (2017). Anatomy and Physiology of the Pelvic Floor. In *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America* (Vol. 28, Issue 3, pp. 455–460). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.pmr.2017.03.003>
- Ewald, A., Marzetti, L., Zappasodi, F., Meinecke, F. C., & Nolte, G. (2012). Estimating true brain connectivity from EEG/MEG data invariant to linear and static transformations in sensor space. *NeuroImage*, *60*(1), 476–488. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.11.084>
- Fall, M., Baranowski, A. P., Elneil, S., Engeler, D., Hughes, J., Messelink, E. J., Oberpenning, F., & de C Williams, A. C. (2010). EAU guidelines on chronic pelvic pain. In *European urology* (Vol. 57, Issue 1, pp. 35–48). <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2009.08.020>
- Farina, D., & Holobar, A. (2016). Characterization of Human Motor Units from Surface EMG Decomposition. In *Proceedings of the IEEE* (Vol. 104, Issue 2, pp. 353–373). Institute of Electrical and Electronics Engineers Inc. <https://doi.org/10.1109/JPROC.2015.2498665>
- Flood, M. W., Jensen, B. R., Malling, A. S., & Lowery, M. M. (2019). Increased EMG intermuscular coherence and reduced signal complexity in Parkinson's disease. *Clinical Neurophysiology*, *130*(2), 259–269. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2018.10.023>
- Gagnat, Y., Brændvik, S. M., & Roeleveld, K. (2020). Surface electromyography normalization affects the interpretation of muscle activity and coactivation in children with cerebral palsy during walking. *Frontiers in Neurology*, *11*. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00202>
- Gentilcore-Saulnier, E., Auchincloss, C., & McLean, L. (2016). Electromyography. In *The Overactive Pelvic Floor* (pp. 175–203). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-22150-2_12
- Gentilcore-Saulnier, E., McLean, L., Goldfinger, C., Pukall, C. F., & Chamberlain, S. (2010). Pelvic floor muscle assessment outcomes in women with and without provoked vestibulodynia and the impact of a physical therapy program. *Journal of Sexual Medicine*, *7*(2 PART 2), 1003–1022. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2009.01642.x>
- Gerbershagen, H. J., Rothaug, J., Kalkman, C. J., & Meissner, W. (2011). Determination of moderate-to-severe postoperative pain on the numeric rating scale: A cut-off point analysis applying four different methods. *British Journal of Anaesthesia*, *107*(4), 619–626. <https://doi.org/10.1093/bja/aer195>
- Glazer, H. I., & Ledger, W. J. (2002). Clinical management of vulvodynia. In *Reviews in Gynaecological Practice* (Vol. 2).
- Gogtay, N. J., & Thatte, U. M. (2017). Principles of Correlation Analysis. In *Journal of The Association of Physicians of India* (Vol. 65).
- Gómez, I., Coronado, P. J., Martín, C. M., Alonso, R., & Guisasola-Campa, F. J. (2019). Study on the prevalence and factors associated to vulvodynia in Spain. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, *240*, 121–124. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2019.06.005>
- Grace, V., & Zondervan, K. (2006). Chronic pelvic pain in women in New Zealand: Comparative well-being, comorbidity, and impact on work and other activities. *Health Care for Women International*, *27*(7), 585–599. <https://doi.org/10.1080/07399330600803725>

- Grambsch, P. M., & O'Brien, P. C. (1991). The Effects Of Transformations and Preliminary Tests for Non-Linearity in Regression. In *STATISTICS IN MEDICINE* (Vol. 10). <https://doi.org/10.1002/sim.4780100504>
- Gunter, J., Brewer, A., & Tawfik, O. (2004). Botulinum toxin a for vulvodynia: a case report. *The Journal of Pain*, 5(4), 238–240. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2004.02.575>
- Gurian, M. B. F., Mitidieri, A. M. D. S., Rosa E Silva, J. C., Poli Neto, O. B., Nogueira, A. A., & Candido dos Reis, F. J. (2015). Measures Used to Assess Chronic Pelvic Pain in Randomized Controlled Clinical Trials: A Systematic Review. In *Journal of Evaluation in Clinical Practice* (Vol. 21, Issue 4, pp. 749–756). <https://doi.org/10.1111/jep.12340>
- Haefner, H. K., Collins, M. E., Davis, G. D., Edwards, L., Foster, D. C., Dee, E. (, Hartmann, H., Kaufman, R. H., Lynch, P. J., Margesson, L. J., Moyal-Barracco, M., Piper, C. K., Reed, B. D., Stewart, E. G., & Wilkinson, E. J. (2005). *The Vulvodynia Guideline*. <https://doi.org/10.1097/00128360-200501000-00009>
- Hakonen, M., Piitulainen, H., & Visala, A. (2015). Current state of digital signal processing in myoelectric interfaces and related applications. In *Biomedical Signal Processing and Control* (Vol. 18, pp. 334–359). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.bspc.2015.02.009>
- Hall, J. E., & Guyton, A. C. (2011). *Tratado de Fisiología medica* (12ª Edición).
- Haraldson, P., Mühlrad, H., Hedding, U., Nilsson, K., & Bohm-Starke, N. (2020). Botulinum Toxin A as a Treatment for Provoked Vestibulodynia. *Obstetrics & Gynecology*, 136(3), 524–532. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004008>
- Henderson, D. A., & Denison, D. R. (1989). Stepwise Regression in Social and Psychological Research. In *O Psychological Reports* (Vol. 64). <https://doi.org/https://doi.org/10.2466/pr0.1989.64.1.251>
- Herrero, M. J., Blanch, J., Peri, J. M., De Pablo, J., Pintor, L., & Bulbena, A. (2003). A validation study of the hospital anxiety and depression scale (HADS) in a Spanish population. *General Hospital Psychiatry*, 25(4), 277–283. [https://doi.org/10.1016/S0163-8343\(03\)00043-4](https://doi.org/10.1016/S0163-8343(03)00043-4)
- Janda, Š. (2006). *Biomechanics of the pelvic floor musculature*.
- J.F. Cerezuela Requena. (2021). Bases anatómicas y fisiopatológicas del dolor pélvico en la mujer. *Revista Española Sobre Medicina Del Suelo Pélvico de La Mujer y Cirugía Reconstructiva*, 9, 2–7. <https://revistasuelopelvico.com/wp-content/uploads/2021/03/Articulo-2-Suelo-Pelvico-9Supl-1.pdf>
- Juan-García, F. J. (2017). *Utilidad de la Electromiografía de Superficie en Rehabilitación*. <https://www.researchgate.net/publication/316588275>
- Juganavar, A., & Joshi, K. S. (2022). Chronic Pelvic Pain: A Comprehensive Review. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.30691>
- Kim, H. J., Yum, K. W., Lee, S. S., Heo, M. S., & Seo, K. (2003). Effects of botulinum toxin type A on bilateral masseteric hypertrophy evaluated with computed tomographic measurement. *Dermatologic Surgery*, 29(5), 484–489. <https://doi.org/10.1046/j.1524-4725.2003.29117.x>
- Labat, J. J., Riant, T., Robert, R., Amarenco, G., Lefaucheur, J. P., & Rigaud, J. (2008). Diagnostic criteria for pudendal neuralgia by pudendal nerve entrapment (Nantes Criteria). *Neurourology and Urodynamics*, 27(4), 306–310. <https://doi.org/10.1002/nau.20505>

- Lamvu, G., Alappattu, M., Witzeman, K., Bishop, M., Robinson, M., & Rapkin, A. (2018). Patterns in Vulvodynia Treatments and 6-Month Outcomes for Women Enrolled in the National Vulvodynia Registry—An Exploratory Prospective Study. *Journal of Sexual Medicine*, *15*(5), 705–715. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2018.03.003>
- Latthe, P., Latthe, M., Say, L., Gülmezoglu, M., & Khan, K. S. (2006). WHO systematic review of prevalence of chronic pelvic pain: A neglected reproductive health morbidity. *BMC Public Health*, *6*. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-6-177>
- Levesque, A., Riant, T., Ploteau, S., Rigaud, J., & Labat, J. J. (2018). Clinical criteria of central sensitization in chronic pelvic and perineal pain (Convergences PP Criteria): Elaboration of a clinical evaluation tool based on formal expert consensus. *Pain Medicine (United States)*, *19*(10), 2009–2015. <https://doi.org/10.1093/pm/pny030>
- Lo, L., Lamvu, G., Alappattu, M., Witzeman, K., Markovic, D., & Rapkin, A. (2021). Predictors of Mucosal and Muscle Pain in Vulvodynia: A Cross-Sectional Analysis From the National Vulvodynia Registry. *Journal of Pain*, *22*(2), 161–170. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2020.07.001>
- Marzola, P., Melzer, T., Pavesi, E., Gil-Mohapel, J., & Brocardo, P. S. (2023). Exploring the Role of Neuroplasticity in Development, Aging, and Neurodegeneration. In *Brain Sciences* (Vol. 13, Issue 12). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/brainsci13121610>
- Matak, I., Bölcskei, K., Bach-Rojecky, L., & Helyes, Z. (2019). Mechanisms of botulinum toxin type A action on pain. In *Toxins* (Vol. 11, Issue 8). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/toxins11080459>
- Mathevon, L., Michel, F., Decavel, P., Fernandez, B., Parratte, B., & Calmels, P. (2015). Muscle structure and stiffness assessment after botulinum toxin type A injection. A systematic review. In *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine* (Vol. 58, Issue 6, pp. 343–350). Elsevier Masson SAS. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2015.06.002>
- McLean, L., & Brooks, K. (2017). What Does Electromyography Tell Us About Dyspareunia? In *Sexual Medicine Reviews* (Vol. 5, Issue 3, pp. 282–294). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2017.02.001>
- Meister, M. R., Brubaker, A., Sutcliffe, S., & Lowder, J. L. (2021). Effectiveness of Botulinum Toxin for Treatment of Symptomatic Pelvic Floor Myofascial Pain in Women: A Systematic Review and Meta-analysis. *Female Pelvic Medicine & Reconstructive Surgery*, *27*(1), e152–e160. <https://doi.org/10.1097/SPV.0000000000000870>
- Merletti, R., Rainoldi, A., & Farina, D. (2001). Surface Electromyography for Noninvasive Characterization of Muscle. In *Exerc. Sport Sci. Rev* (Vol. 29, Issue 1). <https://doi.org/10.1097/00003677-200101000-00005>
- Mira-Tomas, J. M., Albaladejo-Belmonte, M., Guijarro, E., Villa-Muñoz, P., Nohales-Alfonso, F. J., Alberola-Rubio, J., & Garcia-Casado, J. (2022). *Assessment of common information in surface electromyography recordings with adhesive electrodes and an intravaginal probe*.
- Morrison, P., & Parrotte, K. (2020). Pelvic floor muscle dysfunction and structural processes in vulvodynia. In *Female Sexual Pain Disorders: Evaluation and Management* (pp. 53–62). Wiley Blackwell. <https://doi.org/10.1002/9781119482598.ch6>

- Muro, S., & Akita, K. (2023). Pelvic floor and perineal muscles: a dynamic coordination between skeletal and smooth muscles on pelvic floor stabilization. In *Anatomical Science International* (Vol. 98, Issue 3, pp. 407–425). Springer. <https://doi.org/10.1007/s12565-023-00717-7>
- Nolte, G., Bai, O., Wheaton, L., Mari, Z., Vorbach, S., & Hallett, M. (2004). Identifying true brain interaction from EEG data using the imaginary part of coherency. *Clinical Neurophysiology*, *115*(10), 2292–2307. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2004.04.029>
- Parsons, B. A., Baranowski, A. P., Berghmans, B., Borovicka, J., Cottrell, A. M., Dinis-Oliveira, P., Elneil, S., Hughes, J., Messelink, B. E. J., de C Williams, A. C., Abreu-Mendes, P., Zumstein, V., & Engeler, D. S. (2022). Management of chronic primary pelvic pain syndromes. In *BJU International* (Vol. 129, Issue 5, pp. 572–581). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1111/bju.15609>
- Petersen, C. D., Giraldi, A., Lundvall, L., & Kristensen, E. (2009). Botulinum Toxin Type A—A Novel Treatment for Provoked Vestibulodynia? Results from a Randomized, Placebo Controlled, Double Blinded Study. *The Journal of Sexual Medicine*, *6*(9), 2523–2537. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2009.01378.x>
- Pethick, J., Winter, S. L., & Burnley, M. (2021). Physiological complexity: influence of ageing, disease and neuromuscular fatigue on muscle force and torque fluctuations. In *Experimental Physiology* (Vol. 106, Issue 10, pp. 2046–2059). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1113/EP089711>
- Prendergast, S. A. (2017). Pelvic Floor Physical Therapy for Vulvodynia: A Clinician’s Guide. In *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* (Vol. 44, Issue 3, pp. 509–522). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2017.05.006>
- Pukall, C. F., Goldstein, A. T., Bergeron, S., Foster, D., Stein, A., Kellogg-Spadt, S., & Bachmann, G. (2016). Vulvodynia: Definition, Prevalence, Impact, and Pathophysiological Factors. *Journal of Sexual Medicine*, *13*(3), 291–304. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2015.12.021>
- Reis, A. M., Brito, L. G. O., Lunardi, A. L. B., Pinto e Silva, M. P., & Juliato, C. R. T. (2021). Depression, anxiety, and stress in women with urinary incontinence with or without myofascial dysfunction in the pelvic floor muscles: A cross-sectional study. *Neurourology and Urodynamics*, *40*(1), 334–339. <https://doi.org/10.1002/nau.24563>
- Richman, J. S., Lake, D. E., & Moorman, J. R. (2004). Sample Entropy. In *METHODS IN ENZYMOLOGY* (Vol. 384). www.Physionet.org.
- Romão, A. P. M. S., Gorayeb, R., Romão, G. S., Poli-Neto, O. B., & Nogueira, A. A. (2013). The Impact of Chronic Pelvic Pain in Women. *International Journal of Clinical Medicine*, *04*(10), 421–427. <https://doi.org/10.4236/ijcm.2013.410076>
- Rosen, N. O., Dawson, S. J., Brooks, M., & Kellogg-Spadt, S. (2019). Treatment of Vulvodynia: Pharmacological and Non-Pharmacological Approaches. *Drugs*, *79*(5), 483–493. <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01085-1>
- Rosen, R., Brown, C., Heiman, J., Leiblum, S., Meston, C., Shabsigh, R., Ferguson, D., & D’Agostino, R. (2000). The female sexual function index (Fsfı): A multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. *Journal of Sex and Marital Therapy*, *26*(2), 191–205. <https://doi.org/10.1080/009262300278597>

- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). (2012). *The Initial Management of Chronic Pelvic Pain. Green-top Guideline No. 41*. https://www.rcog.org.uk/media/muab2gj2/gtg_41.pdf
- Rutkove, S. B. (2007). Introduction to Volume Conduction. In *The Clinical Neurophysiology Primer* (pp. 43–53). Humana Press. https://doi.org/10.1007/978-1-59745-271-7_4
- Sadownik, L. A. (2014). Etiology, diagnosis, and clinical management of vulvodynia. In *International Journal of Women's Health: Vol. 6*. (Issue 1, pp. 437–449). Dove Medical Press Ltd. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S37660>
- Sadownik, L. A., Yong, P. J., & Smith, K. B. (2018). Systematic Review of Treatment Outcome Measures for Vulvodynia. In *Journal of Lower Genital Tract Disease* (Vol. 22, Issue 3, pp. 251–259). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1097/LGT.0000000000000406>
- Sewell, M., Churilov, L., Mooney, S., Ma, T., Maher, P., & Grover, S. R. (2018). Chronic pelvic pain—catastrophizing, pelvic pain and quality of life. *Scandinavian Journal of Pain*, 18(3), 441–448. <https://doi.org/10.1515/sjpain-2017-0181>
- Skovlund, E., & Breivik, H. (2016). Analysis of pain-intensity measurements. In *Scandinavian Journal of Pain* (Vol. 13, pp. 123–124). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.sjpain.2016.08.005>
- Smith, K. B., Sadownik, L. A., Dargie, E., Albert, A. Y. K., & Brotto, L. A. (2019). Multidisciplinary Treatment for Provoked Vestibulodynia. *Clinical Journal of Pain*, 35(4), 335–344. <https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000682>
- Stockdale, C. K., & Lawson, H. W. (2014). *2013 Vulvodynia Guideline Update*. <https://doi.org/10.1097/LGT.0000000000000021>
- Sullivan, M. J. L., Bishop, S. R., & Pivik, J. (1995). The Pain Catastrophizing Scale: Development and validation. *Psychological Assessment*, 7(4), 524–532. <https://doi.org/10.1037/1040-3590.7.4.524>
- Tarazona-Motes, M., Albaladejo-Belmonte, M., Nohales-Alfonso, F. J., De-Arriba, M., Garcia-Casado, J., & Alberola-Rubio, J. (2021). Treatment of Dyspareunia with Botulinum Neurotoxin Type A: Clinical Improvement and Influence of Patients' Characteristics. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(16), 8783. <https://doi.org/10.3390/ijerph18168783>
- Thibault-Gagnon, S. (2016). Definitions and Basic Etiology of the Overactive Pelvic Floor. In *The Overactive pelvic Floor* (pp. 1–16). https://doi.org/10.1007/978-3-319-22150-2_1
- Torres-Cueco, R., & Nohales-Alfonso, F. (2021). Vulvodynia—it is time to accept a new understanding from a neurobiological perspective. In *International Journal of Environmental Research and Public Health* (Vol. 18, Issue 12). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijerph18126639>
- Vasileva, P., Strashilov, S. A., & Yordanov, A. D. (2020). Aetiology, diagnosis, and clinical management of vulvodynia. *Przegląd Menopauzalny*, 19(1), 44–48. <https://doi.org/10.5114/pm.2020.95337>
- Ventolini. (2011). Measuring Treatment Outcomes in Women With Vulvodynia. *Journal of Clinical Medicine Research*. <https://doi.org/10.4021/jocmr526w>
- Villa-Muñoz, P., Albaladejo-Belmonte, M., Nohales-Alfonso, F. J., Alberola-Rubio, J., & Garcia-Casado, J. (2023). Treatment of Vestibulodynia with Submucosal Injections of IncobotulinumtoxinA into Targeted Painful Points: An Open-Label Exploratory Study. *Toxins*, 15(8). <https://doi.org/10.3390/toxins15080476>

- Vincent, K. (2009). Chronic pelvic pain in women. In *Postgraduate Medical Journal* (Vol. 85, Issue 999, pp. 24–29). <https://doi.org/10.1136/pgmj.2008.073494>
- Wesselmann, U., Bonham, A., & Foster, D. (2014). Vulvodynia: Current state of the biological science. In *Pain* (Vol. 155, Issue 9, pp. 1696–1701). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2014.05.010>
- Yalcin, I., & Bump, R. C. (2003). Validation of two global impression questionnaires for incontinence. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 189(1), 98–101. <https://doi.org/10.1067/mob.2003.379>
- Yoon, H., Chung, W. S., & Shim, B. S. (2007). Botulinum toxin A for the management of vulvodynia. *International Journal of Impotence Research*, 19(1), 84–87. <https://doi.org/10.1038/sj.ijir.3901487>
- Yukio Fukuda, T., Oliveira Echeimberg, J., Pompeu, J. E., Roberto, P., Lucareli, G., Garbelotti, S., Gimenes, R. O., & Apolinário, A. (2010). Root Mean Square Value of the Electromyographic Signal in the Isometric Torque of the Quadriceps, Hamstrings and Brachial Biceps Muscles in Female Subjects. *The Journal of Applied Research.; Motion Analysis Laboratory (LEME)-Hospital Israelita Albert Einstein The Journal of Applied Research*, 10(1). https://www.researchgate.net/publication/221963814_Root_Mean_Square_Value_of_the_Electromyographic_Signal_in_the_Isometric_Torque_of_the_Quadriceps_Hamstrings_and_Brachial_Biceps_Muscles_in_Female
- Zondervan, K. T., Yudkin, P. L., Vessey, M. P., Dawes, M. G., Barlow, D. H., & Kennedy, S. H. (1999). Prevalence and incidence of chronic pelvic pain in primary care: Evidence from a national general practice database. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 106(11), 1149–1155. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1999.tb08140.x>

PRESUPUESTO

1. Introducción sobre el presupuesto

El presupuesto recoge los costes estimados asociados a la realización del ensayo clínico llevado a cabo y a la generación de la base de datos, así como los asociados a la realización del estudio, al análisis de los resultados, a la elaboración de la memoria y a su revisión.

El precio unitario de la mano de obra, los equipos y software se ha obtenido a partir de una búsqueda online del coste de estos recursos. En primer lugar, la mano de obra implicada en el proyecto se divide en: Ingeniero Biomédico junior, Ingeniero Biomédico y Doctor en Ingeniería Electrónica, con un precio unitario aproximado de 11.54 €/h, 13.70 €/h y 18.27 €/h, respectivamente, según diferentes páginas web que recogen el sueldo promedio de las profesiones en España . En segundo lugar, el coste unitario de los equipos, en este caso de un ordenador portátil HP Pavilion Laptop 14-ce3005ns, se ha calculado a partir del precio de adquisición (999 €) y considerando un periodo de amortización de 6 años con un uso máximo de 12 horas diarias, siendo este el promedio para ordenadores portátiles, lo que equivale a un precio de 0.038 €/h. Por último, en cuanto al software utilizado, se ha obtenido el coste de sus licencias de la página web de los distribuidores. Tanto para la licencia Microsoft Office 365 Personal como para la licencia MATLAB R2023b (paquete Student), incluyendo los diferentes *toolbox* empleados, este es de 69 €/año, lo que supone un precio unitario de 0.19 €/día.

Finalmente, debido a que el ensayo clínico y la generación de la base de datos no se han realizado para el presente estudio, su coste total no se ha desglosado, pero se ha estimado en 30000€ a partir de otros estudios de características similares (Albaladejo Belmonte, 2020), valorándose específicamente el coste del personal clínico, los equipos utilizados y su amortización, y los seguros necesarios, así como el coste asociado a la generación de la base de datos tanto electromiográfica como clínica y los programas y personal involucrados.

2. Cuadro de precios de mano de obra, equipos, software y ensayo clínico

Tabla 16. Cuadro de precios de Mano de Obra

Código	Ud.	Descripción del recurso	Precio (€)
MO1	h	Ingeniero Biomédico	11.54
MO2	h	Doctor en Ingeniería Electrónica (tutor)	18.27
MO3	h	Ingeniero biomédico investigador predoctoral (cotutor)	13.70

Tabla 17. Cuadro de precios de Equipos

Código	Ud.	Descripción del recurso	Precio (€)
EQ1	h	Ordenador portátil HP Pavilion Laptop 14-ce3005ns	0.038

Tabla 18. Cuadro de precios de Software

Código	Ud.	Descripción del recurso	Precio (€)
SO1	día	Licencia Microsoft Office 365 Personal	0.19
SO2	día	Licencia MATLAB R2023b (paquete <i>Student</i>)	0.19

Tabla 19. Cuadro de precios de Ensayo Clínico

Código	Ud.	Descripción del recurso	Precio (€)
EC1	estudio	Ensayo clínico y generación de la base de datos	30000

3. Cuadro de precios unitarios

Tabla 20. Cuadro de precios unitarios (I)

Código	Descripción de la unidad de obra	Precio (€)
1	<p>CAPÍTULO 1. MOTIVACIÓN.</p> <p>Especificación de los antecedentes y justificación detallada de los problemas presentes que llevan a la realización del trabajo.</p> <p>TREINTA Y DOS EUROS CON CINCUENTA Y NUEVE CÉNTIMOS</p>	32.59
2	<p>CAPÍTULO 2. INTRODUCCIÓN</p> <p>Descripción del dolor pélvico crónico (DPC), su prevalencia e impacto y sus manifestaciones. Profundización en la vulvodinia, su prevalencia e impacto, los métodos de diagnóstico y valoración, tratamientos y su relación con la musculatura del suelo pélvico (MSP). Descripción de la anatomía, fisiología y actividad eléctrica de la MSP. Definición de la electromiografía de superficie (sEMG) y explicación de sus fundamentos y aplicación. Descripción de la neurotoxina botulínica (BoNT/A), sus mecanismos de acción y su uso en la vulvodinia.</p> <p>NOVECIENTOS SETENTA Y OCHO EUROS CON OCHENTA Y NUEVE CÉNTIMOS</p>	978.89
3	<p>CAPÍTULO 3. OBJETIVOS</p> <p>Establecimiento de los objetivos en base a los antecedentes y la presentación del problema.</p> <p>DIECIOCHO EUROS CON NOVENTA Y NUEVE CÉNTIMOS</p>	18.99
4	<p>CAPÍTULO 4. MATERIALES Y MÉTODOS</p> <p>Descripción del ensayo clínico previo, la base de datos clínica y electromiográfica generada y los diferentes análisis de correlación, regresión logística simple y regresión lineal múltiple llevados a cabo siguiendo los objetivos propuestos para determinar la existencia de relación entre el estado clínico de las pacientes y el estado electrofisiológico.</p> <p>TREINTA Y DOS MIL SETECIENTOS VEINTICINCO EUROS CON CUARENTA Y SIETE CÉNTIMOS</p>	32725.47
5	<p>CAPÍTULO 5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN</p> <p>Representación de los resultados de los diferentes análisis mediante gráficas y tablas, y su descripción. Análisis de los resultados y discusión de las relaciones obtenidas entre las variables clínicas y los parámetros de sEMG, así como con el resto de las dimensiones.</p> <p>MIL SETECIENTOS SIETE EUROS CON VEINTIOCHO CÉNTIMOS</p>	1707.28

Tabla 21. Cuadro de precios unitarios (II)

Código	Descripción de la unidad de obra	Precio (€)
6	<p>CAPÍTULO 6. CONCLUSIONES</p> <p>Descripción de las conclusiones del trabajo a partir de los resultados obtenidos.</p> <p>NOVENTA EUROS CON CUARENTA Y TRÉS CÉNTIMOS</p>	90.43
7	<p>CAPÍTULO 7. LIMITACIONES Y LÍNEAS FUTURAS DE TRABAJO</p> <p>Enumeración y descripción de las limitaciones del estudio y planeamiento de posibles líneas futuras de trabajo.</p> <p>CINCUENTA Y UN EUROS CON DIEZ CÉNTIMOS</p>	51.10
8	<p>CAPÍTULO 8. ALINEACIÓN CON LOS ODS</p> <p>Análisis del nivel de alineación del trabajo con los distintos objetivos de desarrollo sostenible.</p> <p>QUINCE EUROS CON TREINTA Y DOS CÉNTIMOS</p>	15.32

4. Cuadro de precios descompuestos

Tabla 22. Cuadro de precios descompuestos del capítulo 1

Código	Ud.	Descripción del recurso	Rto.	Precio (€)	Importe (€)
CAPÍTULO 1. Motivación					
MO1	h	Ingeniero Biomédico	2	11.54	23.08
MO2	h	Doctor en Ingeniería Electrónica	0.5	18.27	9.14
EQ1	h	Ordenador portátil HP Pavilion Laptop 14-ce3005ns	2	0.038	0.08
SO1	día	Licencia Microsoft Office 365 Personal	1.5	0.19	0.29
				Coste total (€)	32.59

Tabla 23. Cuadro de precios descompuestos del capítulo 2

Código	Ud.	Descripción del recurso	Rto.	Precio (€)	Importe (€)
CAPÍTULO 2. Introducción					
MO1	h	Ingeniero Biomédico	72.5	11.54	836.65
MO2	h	Doctor en Ingeniería Electrónica	5	18.27	91.35
MO3	h	Ingeniero biomédico investigador predoctoral	3	13.70	41.10
EQ1	h	Ordenador portátil HP Pavilion Laptop 14-ce3005ns	72.5	0.038	2.76
SO1	día	Licencia Microsoft Office 365 Personal	37	0.19	7.03
				Coste total (€)	978.89

Tabla 24. Cuadro de precios descompuestos del capítulo 3

Código	Ud.	Descripción del recurso	Rto.	Precio (€)	Importe (€)
CAPÍTULO 3. Objetivos					
MO1	h	Ingeniero Biomédico	1	11.54	11.54
MO2	h	Doctor en Ingeniería Electrónica	0.4	18.27	7.31
EQ1	h	Ordenador portátil HP Pavilion Laptop 14-ce3005ns	1	0.038	0.04
SO1	día	Licencia Microsoft Office 365 Personal	0.5	0.19	0.10
				Coste total (€)	18.99

Tabla 25. Cuadro de precios descompuestos del capítulo 4

Código	Ud.	Descripción del recurso	Rto.	Precio (€)	Importe (€)
CAPÍTULO 4. Métodos					
MO1	h	Ingeniero Biomédico	161	11.54	1857.54
MO2	h	Doctor en Ingeniería Electrónica	26	18.27	475.02
MO3	h	Ingeniero biomédico investigador predoctoral	26	13.70	356.20
EQ1	h	Ordenador portátil HP Pavilion Laptop 14-ce3005ns	161	0.038	6.12
SO1	día	Licencia Microsoft Office 365 Personal	55	0.19	10.45
SO2	día	Licencia MATLAB R2023b (paquete <i>Student</i>)	106	0.19	20.14
EC1	estudio	Ensayo clínico y generación de la base de datos	1	30000	30000
				Coste total (€)	32725.47

Tabla 26. Cuadro de precios descompuestos del capítulo 5

Código	Ud.	Descripción del recurso	Rto.	Precio (€)	Importe (€)
CAPÍTULO 5. Resultados y discusión					
MO1	h	Ingeniero Biomédico	98.5	11.54	1136.69
MO2	h	Doctor en Ingeniería Electrónica	15	18.27	274.05
MO3	h	Ingeniero biomédico investigador predoctoral	20	13.70	274
EQ1	h	Ordenador portátil HP Pavilion Laptop 14-ce3005ns	98.5	0.038	3.74
SO1	día	Licencia Microsoft Office 365 Personal	40	0.19	7.60
SO2	día	Licencia MATLAB R2023b (paquete <i>Student</i>)	58.5	0.19	11.12
				Coste total (€)	1707.28

Tabla 27. Cuadro de precios descompuestos del capítulo 6

Código	Ud.	Descripción del recurso	Rto.	Precio (€)	Importe (€)
CAPÍTULO 6. Conclusiones					
MO1	h	Ingeniero Biomédico	5	11.54	57.7
MO2	h	Doctor en Ingeniería Electrónica	1	18.27	18.27
MO3	h	Ingeniero biomédico investigador predoctoral	1	13.70	13.70
EQ1	h	Ordenador portátil HP Pavilion Laptop 14-ce3005ns	5	0.038	0.19
SO1	día	Licencia Microsoft Office 365 Personal	3	0.19	0.57
Coste total (€)					90.43

Tabla 28. Cuadro de precios descompuestos del capítulo 7

Código	Ud.	Descripción del recurso	Rto.	Precio (€)	Importe (€)
CAPÍTULO 7. Limitaciones y líneas futuras de trabajo					
MO1	h	Ingeniero Biomédico	3	11.54	34.62
MO2	h	Doctor en Ingeniería Electrónica	0.5	18.27	9.14
MO3	h	Ingeniero biomédico investigador predoctoral	0.5	13.70	6.85
EQ1	h	Ordenador portátil HP Pavilion Laptop 14-ce3005ns	3	0.038	0.11
SO1	día	Licencia Microsoft Office 365 Personal	2	0.19	0.38
Coste total (€)					51.10

Tabla 29. Cuadro de precios descompuestos del capítulo 8

Código	Ud.	Descripción del recurso	Rto.	Precio (€)	Importe (€)
CAPÍTULO 8. Alineación con los ODS					
MO1	h	Ingeniero Biomédico	1	11.54	11.54
MO2	h	Doctor en Ingeniería Electrónica	0.2	18.27	3.65
EQ1	h	Ordenador portátil HP Pavilion Laptop 14-ce3005ns	1	0.038	0.038
SO1	día	Licencia Microsoft Office 365 Personal	0.5	0.19	0.095
Coste total (€)					15.32

5. Presupuesto de ejecución material y por contrata

Tabla 30. Presupuesto de ejecución material y por contrata del presente trabajo

	Importe (€)
Capítulo 1	32.59
Capítulo 2	978.89
Capítulo 3	18.99
Capítulo 4	32725.47
Capítulo 5	1707.28
Capítulo 6	90.43
Capítulo 7	51.10
Capítulo 8	15.32
Presupuesto de ejecución material	35620.07
13% de gastos generales	4630.61
6% de beneficio industrial	2137.20
Suma	42387.81
21% IVA	8901.44
Presupuesto de ejecución por contrata	51289.25

El presupuesto de ejecución material asciende a un total de TREINTA Y CINCO MIL SEISCIENTOS VEINTE CON SIETE CÉNTIMOS.

El presupuesto de ejecución por contrata asciende a un total de CINCUENTA Y UN MIL DOSCIENTOS OCHENTA Y NUEVE CON VEINTICINCO CÉNTIMOS.