



ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO
Programa de Doctorado en Ciencias del Deporte

Effects of physical exercise on neuromuscular performance
and quality of life in people with multiple sclerosis

Autor:

D. Luis Andreu Caravaca

Directores:

Dr. D. Domingo Jesús Ramos Campo

Dr. D. Pedro Manonelles Marqueta

Dra. D.^a Linda Haiwon Chung

Murcia, junio de 2022



ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO
Programa de Doctorado en Ciencias del Deporte

Effects of physical exercise on neuromuscular performance
and quality of life in people with multiple sclerosis

Autor:

D. Luis Andreu Caravaca

Directores:

Dr. D. Domingo Jesús Ramos Campo

Dr. D. Pedro Manonelles Marqueta

Dra. D.^a Linda Haiwon Chung

Murcia, junio de 2022



UCAM
UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

AUTORIZACIÓN DE LOS DIRECTORES DE LA TESIS
PARA SU PRESENTACIÓN

El Dr. D. Domingo Jesús Ramos Campo, el Dr. D. Pedro Manonelles Marqueta y la Dra. D.^a Linda Haiwon Chung, como Directores de la Tesis Doctoral titulada “Effects of physical exercise on neuromuscular performance and quality of life in people with multiple sclerosis”, realizada por D. Luis Andreu Caravaca en el Doctorado en Ciencias del Deporte, **autorizan su presentación a trámite en el formato de “Compendio de publicaciones”**, dado que reúne las condiciones necesarias para su defensa.

Lo que firmo, para dar cumplimiento al Real Decreto 99/2011, en Murcia a 13 de junio de 2022

Dr. D. Pedro Manonelles Marqueta

Dr. D. Domingo Jesús Ramos Campo

Dra. D.^a Linda Chung

COMPENDIO DE PUBLICACIONES

La presente tesis doctoral, titulada "*Effects of physical exercise on neuromuscular performance and quality of life in people with multiple sclerosis*", se defiende en formato de compendio de artículos. Los trece artículos que se detallan a continuación, y que componen esta tesis doctoral, se encuentran aceptados y/o publicados:

1. Andreu-Caravaca L, Ramos-Campo DJ, Manonelles P, Abellán-Aynés O, Chung LH, Rubio-Arias JÁ. Effect of COVID-19 home confinement on sleep monitorization and cardiac autonomic function in people with multiple sclerosis: A prospective cohort study. *Physiology & Behavior*. 2021;237:113392.
2. Andreu-Caravaca L, Ramos-Campo DJ, Chung LH, Manonelles P, Abellán-Aynés O, Rubio-Arias JÁ. The impact of COVID-19 home confinement on neuromuscular performance, functional capacity, and psychological state in Spanish people with Multiple Sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2021;53:103047.
3. Andreu-Caravaca L, Ramos-Campo DJ, Chung LH, Manonelles P, Abellán-Aynés O, Rubio-Arias JÁ. Impact of Lockdown during COVID-19 Pandemic on Central Activation, Muscle Activity, Contractile Function, and Spasticity in People with Multiple Sclerosis. *Biomed Research International*. 2021;2021:2624860.

4. Andreu-Caravaca L, Ramos-Campo DJ, Chung LH, Rubio-Arias JÁ. Dosage and Effectiveness of Aerobic Training on Cardiorespiratory Fitness, Functional Capacity, Balance, and Fatigue in People With Multiple Sclerosis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2021;102(9):1826-1839.
5. Andreu-Caravaca L, Ramos-Campo DJ, Chung LH, Martínez-Rodríguez A, Rubio-Arias JÁ. Effects and optimal dosage of resistance training on strength, functional capacity, balance, general health perception, and fatigue in people with Multiple Sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Disability and Rehabilitation*. 2022; Online.
6. Andreu L, Ramos-Campo DJ, Ávila-Gandía V, Freitas TT, Chung LH, Rubio-Arias JÁ. Acute effects of whole-body vibration training on neuromuscular performance and mobility in hypoxia and normoxia in persons with multiple sclerosis: A crossover study. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2020;37:101454.
7. Andreu-Caravaca L, Chung LH, Ramos-Campo DJ, Marín-Cascales E, Encarnación-Martínez A, Rubio-Arias JÁ. Neuromuscular and Mobility Responses to a Vibration Session in Hypoxia in Multiple Sclerosis. *International Journal of Sports Medicine*. 2020;42(4):307-313.
8. Andreu-Caravaca L, Ramos-Campo DJ, Abellán-Aynés O, Rubio-Arias JÁ. Movement Velocity as A Measure of Exercise Intensity in Persons with Multiple Sclerosis: A Validity Study. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(8):2458.

9. Andreu-Caravaca L, Ramos-Campo DJ, Abellán-Aynés O, Ávila-Gandía V, Chung LH, Manonelles P, Rubio-Arias JÁ. 10-Weeks of resistance training improves sleep quality and cardiac autonomic control in persons with multiple sclerosis. *Disability and Rehabilitation*. 2021;1:1-9.

10. Andreu-Caravaca L, Ramos-Campo DJ, Chung LH, Manonelles P, Vilas Boas JP, Rubio-Arias JÁ. Fast-velocity Resistance Training Improves Force Development and Mobility in Multiple Sclerosis. *International Journal of Sports Medicine*. 2021. Online ahead of print.

11. Andreu-Caravaca L, Ramos-Campo DJ, Chung LH, Manonelles P, Abellán-Aynés O, Rubio-Arias JÁ. Effects of fast-velocity concentric training in people with Multiple Sclerosis: a randomized controlled trial. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2022; Aceptado y pendiente de publicación.

12. Andreu-Caravaca L, Ramos-Campo DJ, Chung LH, Rubio-Arias JÁ. Can a strength training program modify voluntary activation, contractile properties and spasticity in people with Multiple Sclerosis?: a randomized controlled trial study. *Physiology & Behavior*. 2022; 255:113932.

13. Andreu-Caravaca L, Ramos-Campo DJ, Manonelles P, Chung LH, Ramallo S, Rubio-Arias JÁ. The impact of resistance training program on static balance in Multiple Sclerosis population: a randomized controlled trial study. *Journal of Clinical Medicine*. 2022;11:2405.

RESUMEN

El estilo de vida sedentario es uno de los principales problemas a los que se enfrenta la población actualmente. Los bajos niveles de actividad física se han correlacionado con un mayor riesgo de padecer diversas enfermedades, lo que da lugar a un incremento de las tasas de mortalidad y morbilidad. Teniendo en cuenta este hecho, el confinamiento domiciliario provocado por la pandemia de la COVID-19, el cual condujo a la población general a recluirse en casa por casi nueve semanas, hizo más difícil que la población mantuviera sus niveles de actividad física habituales, específicamente en poblaciones vulnerables como lo son los pacientes con esclerosis múltiple. Esta situación generada de forma sobrevenida provocó la necesidad de estudiar los efectos del confinamiento sobre los signos y síntomas asociados con la esclerosis múltiple.

Por otro lado, la investigación previa ha demostrado, desde la década de los 80, el potencial del ejercicio físico sobre las personas con esclerosis múltiple. Así, diferentes tipos de ejercicio, principalmente los programas de entrenamiento aeróbico y de fuerza, se han establecido como estrategias válidas para mejorar la fuerza muscular, la capacidad funcional o la movilidad. Sin embargo, el efecto de estos tipos de entrenamiento o la dosis óptima de ejercicio para mejorar variables de rendimiento neuromuscular, capacidad funcional o calidad de vida son todavía desconocidos.

En este contexto, tampoco se conoce cómo influye la manipulación de algunas de las variables de entrenamiento, como por ejemplo la intención de mover la carga a máxima velocidad en el entrenamiento de fuerza, sobre las variables neuromusculares y de calidad de vida en las personas que padecen esclerosis múltiple. Así, es necesario controlar la estimación de la intensidad en el entrenamiento de fuerza, otra de las variables que determina las adaptaciones neuromusculares. El control de la intensidad en el ejercicio de fuerza se lleva a cabo a través de una gran variedad de métodos, entre los que la repetición máxima es el más extendido. Sin embargo, su cálculo directo presenta una serie de desventajas, como el elevado tiempo que se necesita o la alta fatiga que

ocasiona, problemas que en las personas con esclerosis múltiple pueden adquirir, si cabe, más protagonismo. Por ello, resulta necesario validar en esta población otros métodos indirectos para el cálculo de la repetición máxima, como el que se basa en la velocidad del movimiento.

Por otra parte, en los últimos años ha crecido el interés sobre otros tipos de entrenamientos alternativos, entre los que destaca el entrenamiento vibratorio de cuerpo completo. Este tipo de entrenamiento presenta menores percepciones de fatiga y aporta beneficios neuromusculares a largo plazo, por lo que se convierte en una modalidad de ejercicio interesante para las personas con esclerosis múltiple. Sin embargo, los efectos agudos de este entrenamiento en esta población no han sido estudiados. De forma añadida, y en búsqueda del entrenamiento que conduzca a los mayores beneficios con la menor fatiga, la utilización de la condición de hipoxia se presenta como una herramienta potencialmente interesante. Por ello, la combinación de entrenamiento vibratorio y de la condición de hipoxia podría ser eficaz de manera crónica, pero antes deben ser estudiados sus efectos de manera aguda. Por ello, se planteó la presente tesis doctoral que tuvo como objetivo general analizar el efecto del confinamiento, así como los efectos agudos y las adaptaciones a diferentes tipos de programas de ejercicio físico sobre el rendimiento neuromuscular y la calidad de vida en la población con esclerosis múltiple.

En primer lugar, se exponen los tres estudios llevados a cabo durante la pandemia de la COVID-19, en los que se examinaron las consecuencias del confinamiento domiciliario sobre algunos de los principales signos y síntomas de la enfermedad en población con esclerosis múltiple. Por otro lado, la tesis doctoral incluye dos meta-análisis que analizan los efectos y la dosis óptima del entrenamiento aeróbico y del entrenamiento de fuerza sobre variables neuromusculares, de capacidad funcional y de calidad de vida en las personas con esclerosis múltiple. Además, se examinaron los efectos agudos del entrenamiento vibratorio en condición de normoxia e hipoxia sobre el rendimiento neuromuscular, fisiológico y funcional en una muestra de personas con esclerosis múltiple. De forma añadida, se implementó un estudio para validar la velocidad de movimiento como método para la estimación de la repetición

máxima en esta población. Por último, se realizaron cinco estudios en los que se analizaron los efectos de 10 semanas de entrenamiento de fuerza desarrollando la fase concéntrica del movimiento a la máxima velocidad voluntaria sobre diferentes parámetros neuromusculares, funcionales, de control autonómico cardíaco y de calidad de vida en población que padece esclerosis múltiple.

Los resultados mostraron que nueve semanas de confinamiento domiciliario provocó empeoramientos en la calidad del sueño, la capacidad funcional, la ansiedad, la autopercepción física general, la activación voluntaria y la espasticidad en los participantes con esclerosis múltiple. Sin embargo, las propiedades contráctiles musculares, la actividad muscular durante una contracción máxima, la fuerza máxima, la autopercepción de calidad de vida y el control autonómico cardíaco no se vieron modificados tras el periodo de confinamiento en la muestra de personas con esclerosis múltiple. Desde el punto de vista meta-analítico, los programas de entrenamiento aeróbico provocaron una mejora en la aptitud cardiorrespiratoria, en la capacidad funcional, en el equilibrio y en la percepción de fatiga, mientras que los programas de entrenamiento de fuerza condujeron a mejoras en la fuerza máxima isométrica, en la capacidad funcional y en el equilibrio. Los resultados en cuanto a la dosis óptima no fueron concluyentes. Por otro lado, el estudio de los efectos agudos del entrenamiento vibratorio en condición de hipoxia y normoxia mostró que no hubo diferencias entre condiciones tras la sesión de entrenamiento en la activación voluntaria, la fuerza isométrica máxima, la capacidad funcional o el equilibrio. Sin embargo, sí se encontraron disminuciones en la actividad muscular tras la sesión de hipoxia en comparación a la de normoxia.

En cuanto a la validación de la velocidad de movimiento como un método para estimar la intensidad, se encontró una relación lineal entre el método directo de cálculo de la repetición máxima y la estimación de la repetición máxima a través de la velocidad de movimiento en los ejercicios de prensa de piernas y *press* de banca en población con esclerosis múltiple. Por último, el entrenamiento de fuerza desarrollando la fase concéntrica a la máxima velocidad provocó mejoras en la fuerza máxima, la ratio de fuerza desarrollada, la activación voluntaria, la conducción neural, la capacidad funcional, la espasticidad, la autopercepción de

calidad de vida, la calidad del sueño y la percepción de fatiga y dolor en las personas con esclerosis múltiple. Sin embargo, esta modalidad de entrenamiento no condujo a mejoras en el control autonómico cardíaco, las propiedades contráctiles del músculo o el equilibrio estático.

En conclusión, los resultados de la presente tesis doctoral subrayan los efectos negativos del confinamiento sobre algunos de los principales signos y síntomas de la esclerosis múltiple. Además, pone en valor la utilidad del ejercicio físico, principalmente del entrenamiento aeróbico y de fuerza, para la mejora del rendimiento neuromuscular y la calidad de vida en las personas que padecen esta enfermedad neurológica. Por otra parte, se muestra que el entrenamiento vibratorio en condición de hipoxia, de forma aguda, es un modo de entrenamiento seguro en esta población. Además, se comprobó que la velocidad de movimiento es un método válido para estimar la intensidad en los ejercicios de fuerza en las personas con esclerosis múltiple. Por último, se pone de manifiesto que el entrenamiento de fuerza desarrollando la fase concéntrica a la máxima velocidad es un tipo de entrenamiento que aporta interesantes beneficios, principalmente neuromusculares y funcionales, en esta población.

Palabras clave: Fisiología humana, neurología.

[La presente tesis doctoral ha sido financiada por el Ministerio de Universidades a través de las ayudas para la Formación del Profesorado Universitario (FPU), con referencia FPU18/00486].

ABSTRACT

Sedentary lifestyle is one of the main problems facing the population today. Low levels of physical activity have been correlated with an increased risk of various diseases, resulting in increased mortality and morbidity rates. Considering this fact, home confinement caused by the COVID-19 pandemic, which forced the general population to become housebound for almost nine weeks, made it more difficult for the population to maintain their usual physical activity levels, specifically in vulnerable populations such as patients with multiple sclerosis. This supervening situation prompted the need to study the effects of confinement on the signs and symptoms associated with multiple sclerosis.

On the other hand, previous research has demonstrated, since the 1980s, the potential of physical exercise may have on people with multiple sclerosis. Thus, different types of exercise, mainly aerobic and strength training programs, have been established as valid strategies to improve muscle strength, functional capacity or mobility. However, the effect of these types of training or the optimal dose of exercise to improve neuromuscular performance variables, functional capacity or quality of life are still unknown.

In this context, it is also unknown how the manipulation of some of the training variables, such as the intention to move the load at maximum velocity in strength training, influences neuromuscular and quality of life variables in people with multiple sclerosis. Thus, it is necessary to control the estimation of intensity in strength training, another variable that determines neuromuscular adaptations. The control of intensity in strength exercise is carried out through a wide variety of methods, among which the repetition maximum is the most widespread. However, its direct calculation has several disadvantages, such as the long time required or the high fatigue it causes, problems that in people with multiple sclerosis may acquire, and possible with more magnitude. For this reason, in this

population, it is necessary to validate other indirect methods for calculating the maximum repetition, such as the one based on movement velocity.

On the other hand, in recent years, there has been growing interest in other types of alternative training, among which whole-body vibration training stands out. This type of training has lower perceptions of fatigue and provides long-term neuromuscular benefits, making it an interesting exercise modality for people with multiple sclerosis. However, the acute effects of this training in this population have not been studied. In addition, and in search of training that leads to the greatest benefits with the least fatigue, the use of the hypoxia condition presents itself as a potentially interesting tool. Therefore, the combination of vibration training and hypoxia condition could be effective in a chronic way, but its effects in an acute way should be studied first. Therefore, the present doctoral thesis was proposed with the general objective of analyzing the effect of confinement, as well as the acute effects and adaptations to different types of physical exercise programs on neuromuscular performance and quality of life in the population with multiple sclerosis.

Firstly, the three studies carried out during the COVID-19 pandemic are presented, in which the consequences of home confinement on some of the main signs and symptoms of the disease in the population with multiple sclerosis were examined. Furthermore, the doctoral thesis includes two meta-analyses that analyze the effects and optimal dose of aerobic training and strength training on neuromuscular variables, functional capacity and quality of life in people with multiple sclerosis. In addition, the acute effects of vibration training in normoxic and hypoxic conditions on neuromuscular, physiological and functional performance were examined in a sample of persons with multiple sclerosis. Also, a study was implemented to validate movement velocity as a method for estimating maximal repetition in this population. Finally, another five studies were carried out to analyze the effects of 10 weeks of strength training developing the concentric phase of movement at maximum voluntary velocity on different neuromuscular, functional, cardiac autonomic control and quality of life parameters in a population with multiple sclerosis.

The results showed that nine weeks of home confinement resulted in worsened sleep quality, functional capacity, anxiety, general physical self-perception, voluntary activation, and spasticity in participants with multiple sclerosis. However, muscle contractile properties, muscle activity during a maximal contraction, maximal strength, self-perceived quality of life, and cardiac autonomic control were not modified after the confinement period in the sample of persons with multiple sclerosis. From a meta-analytic point of view, aerobic training programs led to improvements in cardiorespiratory fitness, functional capacity, balance and fatigue perception, whereas strength training programs led to improvements in maximal isometric strength, functional capacity and balance. The results regarding the optimal dose were inconclusive. On the other hand, the study of the acute effects of vibration training under hypoxia and normoxia showed no differences between conditions after the training session in voluntary activation, maximal isometric strength, functional capacity or balance. However, decreases in muscle activity were found after the hypoxia session compared to the normoxia session.

Regarding the validation of movement velocity as a method to estimate intensity, a linear relationship was found between the direct method of calculating the repetition maximum and the estimation of the repetition maximum through movement velocity in leg press and bench press exercises in the population with multiple sclerosis. Finally, strength training performed with the concentric phase at maximum velocity caused improvements in maximal strength, rate of force development, voluntary activation, neural drive, functional capacity, spasticity, self-perceived quality of life, sleep quality and perception of fatigue and pain in people with multiple sclerosis. However, this training modality did not lead to improvements in cardiac autonomic control, muscle contractile properties or static balance.

In conclusion, the results of the present thesis highlight the negative effects of confinement on some of the main signs and symptoms of multiple sclerosis. Furthermore, it highlights the usefulness of physical exercise, mainly aerobic and strength training, for the improvement of neuromuscular performance and quality of life in people suffering from this neurological disease. Also, it is shown

that vibratory training in hypoxia condition, acutely, is a safe training mode in this population. In addition, it was proved that the movement velocity is a valid method to estimate the intensity in strength exercises in people with multiple sclerosis. Finally, it is shown that strength training performed with the concentric phase at maximum voluntary velocity is a type of training that provides interesting benefits, mainly neuromuscular and functional, in this population.

Keywords: Human physiology, neurology.

[This doctoral thesis has been financed by the Ministry of Universities through the University Teacher Training grants (FPU), with reference FPU18/00486].

AGRADECIMIENTOS

A mis directores de tesis. Al Dr. Pedro Manonelles, por confiar en mí. Al Dr. Domingo J. Ramos, por aportarme conocimiento y tranquilidad. A la Dra. Linda H. Chung, por su trabajo incansable. Y, en especial, al Dr. Jacobo Á. Rubio, por su colaboración siempre desinteresada, por transmitirme su vocación investigadora y por apoyarme en todo momento desde que nos conocimos hace casi 10 años. Esta tesis doctoral nunca hubiese existido de no ser por él.

A la Universidad Católica de Murcia, por apoyar la investigación.

Al Ministerio de Universidades, por financiar esta tesis doctoral.

A todas las personas que participaron en los estudios. Por y para ellos nace y se explica esta tesis doctoral.

A Oriol, Dani, Marta y Carmen, por acogerme e integrarme en su grupo desde el primer día. La Universidad es un lugar mejor con ellos.

A mis padres, Antonio y Luisa, por acompañarme incondicionalmente en el camino.

A Fuen y Natalia, por sus consejos y su guía. Todo es más fácil junto a ellas.

A Antonio, por comprenderme mejor que nadie y por nuestras conversaciones, siempre inspiradoras.

A Leo, por su alegría desbocada.

A Rocío, por su genuina inocencia y su inmensa fortaleza. Gracias por estar siempre ahí.

«En medio del invierno, me pareció que había, dentro de mí, un invencible verano» Albert Camus.

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE

AUTORIZACIÓN DE LOS DIRECTORES	
AGRADECIMIENTOS	
ÍNDICE GENERAL	
SIGLAS Y ABREVIATURAS.....	29
ÍNDICE DE FIGURAS DE TABLAS Y DE ANEXOS	33
I - INTRODUCCIÓN.....	43
1.1 La esclerosis múltiple.....	43
1.2 Signos, sintomatología y consideraciones clínicas en la esclerosis múltiple	48
1.3 Efectos del confinamiento domiciliario en las personas con esclerosis múltiple.....	49
1.4 Ejercicio físico en esclerosis múltiple.....	51
1.4.1 Entrenamiento aeróbico.....	53
1.4.2 Entrenamiento de fuerza	55
1.4.2.1 Entrenamiento de fuerza desarrollando la fase concéntrica a la máxima velocidad voluntaria	57
1.4.2.2 Estimación de la intensidad a través de la velocidad de ejecución en el entrenamiento de fuerza.....	58
1.4.3 Entrenamiento vibratorio de cuerpo completo.....	60
1.4.3.1 Utilización de la hipoxia durante el entrenamiento vibratorio	62
II - JUSTIFICACIÓN	67
III - OBJETIVOS	73
IV – ARTÍCULOS CIENTÍFICOS.....	79
4.1 Estudio 1: Efectos del confinamiento domiciliario provocado por la pandemia de la COVID-19 en las personas con esclerosis múltiple.....	79

4.1.1 Effect of COVID-19 home confinement on sleep monitorization and cardiac autonomic function in people with multiple sclerosis: a prospective cohort study.	80
4.1.1.1 Resumen	81
4.1.1.2 Introducción	82
4.1.1.3 Métodos	84
4.1.1.4 Resultados	88
4.1.1.5 Discusión	94
4.1.1.6 Limitaciones	98
4.1.1.7 Conclusiones	99
4.1.2 The impact of COVID-19 home confinement on neuromuscular performance, functional capacity, and psychological state in Spanish people with Multiple Sclerosis.	100
4.1.2.1 Resumen	101
4.1.2.2 Introducción	102
4.1.2.3 Métodos	104
4.1.2.4 Resultados	108
4.1.2.5 Discusión	111
4.1.2.6 Limitaciones	114
4.1.2.7 Recomendaciones prácticas	114
4.1.2.8 Conclusiones	115
4.1.3 Impact of lockdown during COVID-19 pandemic on central activation, muscle activity, contractile function, and spasticity in people with Multiple Sclerosis.	116
4.1.3.1 Resumen	117
4.1.3.2 Introducción	118
4.1.3.3 Materiales y métodos	120
4.1.3.4 Resultados	124
4.1.3.5 Discusión	128
4.1.3.6 Limitaciones del estudio	131
4.1.3.7 Conclusión	131
4.2 Estudio 2: Efectos de los programas de entrenamiento aeróbico y de entrenamiento de fuerza en las personas con esclerosis múltiple	133
4.2.1 Dosage and effectiveness of aerobic training on cardiorespiratory fitness, functional capacity, balance, and fatigue in people with Multiple Sclerosis: a systematic review and meta-analysis	134
4.2.1.1 Resumen	135
4.2.1.2 Introducción	136
4.2.1.3 Método	138

4.2.1.4 Resultados	141
4.2.1.5 Discusión	158
4.2.1.6 Limitaciones del estudio.....	164
4.2.1.7 Conclusiones	165
4.2.2 Effects and optimal dosage of resistance training on strength, functional capacity, balance, general health perception, and fatigue in people with Multiple Sclerosis: a systematic review and meta-analysis.....	166
4.2.2.1 Resumen	167
4.2.2.2 Introducción	168
4.2.2.3 Métodos	170
4.2.2.4 Resultados	174
4.2.2.5 Discusión	192
4.2.2.6 Limitaciones del estudio.....	195
4.2.2.7 Conclusiones	196
4.3 Estudio 3: Efectos agudos del entrenamiento vibratorio de cuerpo completo en hipoxia y normoxia en personas con esclerosis múltiple	197
4.3.1 Acute effects of whole-body vibration training on neuromuscular performance and mobility in hypoxia and normoxia in persons with Multiple Sclerosis: a crossover study.....	198
4.3.1.1 Resumen	199
4.3.1.2 Introducción	200
4.3.1.3 Métodos	201
4.3.1.4 Resultados	205
4.3.1.5 Discusión	211
4.3.1.6 Conclusiones	214
4.3.2 Neuromuscular and mobility responses to a vibration session in hypoxia in Multiple Sclerosis	216
4.3.2.1 Resumen	217
4.3.2.2 Introducción	218
4.3.2.3 Material y métodos.....	220
4.3.2.4 Resultados	223
4.3.2.5 Discusión	226
4.4 Estudio 4: Validación de la velocidad de ejecución como método para calcular la intensidad en el entrenamiento de fuerza en personas con esclerosis múltiple	232
4.4.1 Movement velocity as a measure of exercise intensity in persons with Multiple Sclerosis: a validity study.....	233
4.4.1.1 Resumen	234
4.4.1.2 Introducción	235

4.4.1.3 Métodos	236
4.4.1.4 Resultados	240
4.4.1.5 Discusión	243
4.4.1.6 Limitaciones y fortalezas del estudio	246
4.4.1.7 Conclusiones	247
4.5 Estudio 5: Efectos del entrenamiento de fuerza con la fase concéntrica a máxima velocidad en las personas con esclerosis múltiple	248
4.5.1 10-weeks of resistance training improves sleep quality and cardiac autonomic control in persons with Multiple Sclerosis	249
4.5.1.1 Resumen	250
4.5.1.2 Introducción	251
4.5.1.3 Materiales y métodos	253
4.5.1.4 Resultados	258
4.5.1.5 Discusión	265
4.5.1.6 Limitaciones y fortalezas	270
4.5.1.7 Conclusiones	270
4.5.2 Fast-velocity resistance training improves force development and mobility in Multiple Sclerosis	271
4.5.2.1 Resumen	272
4.5.2.2 Introducción	273
4.5.2.3 Materiales y métodos	274
4.5.2.4 Resultados	278
4.5.2.5 Discusión	282
4.5.2.6 Limitaciones	286
4.5.2.7 Conclusiones	286
4.5.3 Effects of fast-velocity concentric training in people with Multiple Sclerosis: a randomized controlled trial	288
4.5.3.1 Resumen	289
4.5.3.2 Introducción	290
4.5.3.3 Métodos	292
4.5.3.4 Resultados	296
4.5.3.5 Discusión	302
4.5.3.6 Limitaciones del estudio	306
4.5.3.7 Conclusiones	306
4.5.4 Can a strength training program modify voluntary activation, contractile properties and spasticity in people with Multiple Sclerosis?: a randomized controlled trial study	308
4.5.4.1 Resumen	309
4.5.4.2 Introducción	310

4.5.4.3 Material y métodos.....	312
4.5.4.4 Resultados	316
4.5.4.5 Discusión	322
4.5.4.6 Limitaciones	326
4.5.4.7 Conclusión.....	327
4.5.5 The impact of resistance training program on static balance in Multiple Sclerosis population: a randomized controlled trial study	328
4.5.5.1 Resumen	329
4.5.5.2 Introducción	330
4.5.5.3 Materiales y métodos.....	332
4.5.5.4 Resultados	336
4.5.5.5 Discusión	345
4.5.5.6 Limitaciones del estudio.....	348
4.5.5.7 Conclusiones	348
V – RESULTADOS Y DISCUSIÓN GENERALES	351
5.1 Efectos del confinamiento domiciliario derivado de la pandemia de la COVID-19 en las personas con esclerosis múltiple.....	351
5.2 Efectos de los programas de entrenamiento aeróbico y de entrenamiento de fuerza en las personas con esclerosis múltiple.....	353
5.3 Efectos agudos del entrenamiento vibratorio de cuerpo completo en hipoxia y normoxia en personas con esclerosis múltiple.....	354
5.4 Validación de la velocidad de ejecución como método para calcular la intensidad en el entrenamiento de fuerza en personas con esclerosis múltiple ..	355
5.5 Efectos del entrenamiento de fuerza con la fase concéntrica a máxima velocidad en las personas con esclerosis múltiple.....	356
VI - CONCLUSIONES	363
VII –LIMITACIONES Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN	373
VIII – REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	379
IX - ANEXOS.....	437
9.1 ANEXO 1: Criterios de calidad de los artículos.....	437
9.2 ANEXO 2: Artículos científicos	443
9.3 ANEXO 3: Aceptación de los coautores para que el doctorando presente los artículos científicos como parte de su tesis doctoral y renuncia de los coautores a presentarlos como parte de otra tesis doctoral.	606

28

9.4 ANEXO 4: Certificado del comité de ética..... 624

SIGLAS Y ABREVIATURAS

- ANCOVA: Análisis de la covarianza.
ANOVA: Análisis de varianza.
AVD: Actividad de la vida diaria.
BBS: *Berg Balance Scale*.
CAR: Ratio de activación central.
COVID-19: *Coronavirus disease*.
DE: Desviación estándar.
DM: Diferencia de medias.
DME: Diferencia de medias estandarizada.
EA: Entrenamiento aeróbico.
EDSS: *Expanded disability status scale*.
EE: Error estándar.
EEM: Electroestimulación.
EM: Esclerosis múltiple.
EMG: Electromiografía.
EMPP: Esclerosis múltiple primaria progresiva.
EMRR: Esclerosis múltiple remitente recurrente.
EMSP: Esclerosis múltiple secundaria progresiva.
ES: Tamaño del efecto.
FC_{máx}: Frecuencia cardíaca máxima.
FC_{res}: Frecuencia cardíaca de reserva.
FSS: *Fatigue Severity Scale*.
FVCRT: Entrenamiento de fuerza con la fase concéntrica a la máxima velocidad.
GC: Grupo control.
GE: Grupo experimental.
Hb: Hemoglobina.
HF: Potencia de alta frecuencia.
HF_{ln}: Logaritmo natural de la potencia de alta frecuencia.

IC: Intervalo de confianza.

IMC: Índice de masa corporal.

IV: Varianza inversa.

KSD: *Karolinska Sleep Diary*.

LF: Potencia de baja frecuencia.

MAPD: Media del desplazamiento anteroposterior.

MDI: Inventario de fatiga multidimensional.

MFIS: Escala de impacto del cansancio modificada.

MMLD: Media del desplazamiento mediolateral.

MPV: Velocidad media propulsiva.

MSQOL-54: Cuestionario '*Multiple sclerosis quality of life-54*'.

MTV: Velocidad total de desplazamiento.

MVIC: Fuerza voluntaria isométrica máxima.

pNN50: Porcentaje de los intervalos consecutivos que difieren en más de 50 ms.

PPP_{A-P}: Plano de fase anteroposterior.

PPP_{A-P/M-L}: Plano de fase anteroposterior-mediolateral.

PPP_{M-L}: Plano de fase mediolateral.

PRISMA: *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses statement*.

PSQP: Cuestionario de autopercepción física.

RAGT: Entrenamiento de marcha asistido con robot.

RFD: Ratio de fuerza desarrollado.

RIR: Repeticiones en reserva.

RPE: Escala de esfuerzo percibido.

rpm: Revoluciones por minuto.

RR: Media de los intervalos R-R.

RMSSD: Media de la raíz cuadrada de la diferencia de los intervalos R-R consecutivos.

RNw1: Noche de descanso en la semana 1.

RNw10: Noche de descanso en la semana 10.

SA: Área del balanceo.

SDA_{AP}: Desviación estándar de la amplitud anteroposterior.

SDA_{ML}: Desviación estándar de la amplitud mediolateral.

SDV_{AP}: Velocidad de desplazamiento en el plano anteroposterior.

SDV_{ML}: Velocidad de desplazamiento en el plano mediolateral.

SD1: Desviación estándar de la variabilidad instantánea del intervalo R-R latido a latido.

SD2: Desviación estándar de la variabilidad continua del intervalo R-R a largo plazo.

SDNN: Desviación estándar de los intervalos RR.

SF: Sistema funcional.

SNA: Sistema nervioso autónomo.

SNP: Sistema nervioso parasimpático.

SNS: Sistema nervioso simpático.

SS: Puntuación de estrés.

STAI: Cuestionario de ansiedad rasgo y estado.

S/PS: Relación simpática/parasimpática.

TNw1: Noche tras un entrenamiento semana 1.

TNw10: Noche tras un entrenamiento semana 10.

TSD: Desplazamiento total del balanceo.

TUG: Test '*Timed up and go*'.

Tw/Tet: Ratio fuerza *twitch-tetánica*.

VAS: Escala visual análoga.

VO₂max: Consumo máximo de O₂.

VO₂pico: Consumo pico de O₂.

WBVT: Entrenamiento vibratorio de cuerpo completo.

1-RM: Repetición máxima.

2-MWT: Test de 2 min marcha.

6-MWT: Test de 6 min marcha.

7.62-MWT: Test de 7.62 m marcha.

10-MWT: Test de 10 m marcha.

12-MWT: Test de 12 m marcha.

ÍNDICE DE FIGURAS, TABLAS Y DE ANEXOS

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Fenotipos de esclerosis múltiple.....	45
Figura 2. Ilustración del protocolo experimental.....	122
Figura 3. Efectos del confinamiento en casa sobre la actividad muscular durante la extensión de rodilla.	125
Figura 4. Diagrama de Flujo PRISMA de la selección de los estudios.	142
Figura 5. Efectos del entrenamiento aeróbico frente al grupo control en el rendimiento aeróbico.	154
Figura 6. Efectos del entrenamiento aeróbico frente al grupo control en la percepción de la fatiga.	155
Figura 7. Efectos del entrenamiento aeróbico frente al grupo control en la capacidad funcional y el equilibrio.....	156
Figura 8. Diagrama de flujo.	174
Figura 9. Diagrama de bosque que muestra los resultados del meta-análisis en la fuerza.....	187
Figura 10. Diagrama de bosque que muestra los resultados del meta-análisis en la capacidad funcional y el equilibrio.....	190
Figura 11. Asociación entre los programas de entrenamiento de fuerza y la fatiga y la percepción de salud general.....	191
Figura 12. Diagrama de flujo del estudio cruzado.	205
Figura 13. Efectos de una sesión de entrenamiento vibratorio de cuerpo completo sobre la saturación de oxígeno muscular.....	224
Figura 14. Relación entre la carga de entrenamiento (% de la repetición máxima) y la velocidad media propulsiva obtenida durante (a) <i>press</i> de banca y (b) prensa de piernas.....	241
Figura 15. Gráficos de Bland-Altman representando la línea central y el 95% de los límites de concordancia entre los dos métodos. (a) prensa de piernas; (b) <i>press</i> de banca.	243

Figura 16. Efectos del entrenamiento de fuerza progresivo sobre la eficiencia del sueño.	261
Figura 17. Cambios (post vs. pre-entrenamiento) tras el entrenamiento de fuerza con la fase concéntrica a máxima velocidad sobre el cuestionario <i>Multiple Sclerosis Quality of Life-54</i>	282
Figura 18. Diagrama de flujo de inclusión, asignación y análisis de los participantes.	297
Figura 19. Ilustración del protocolo experimental.	315
Figura 20. Diagrama de flujo que muestra la inclusión de pacientes.	317
Figura 21. Diagrama de flujo del estudio.	337

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. <i>Expanded Disability Status Scale</i> de Kurtzke.....	46
Tabla 2. Características de los participantes (n=17).....	88
Tabla 3. Efectos pre-post en la calidad del sueño actigráfica.....	89
Tabla 4. Efectos pre-post en la calidad del sueño subjetiva.....	90
Tabla 5. Efectos pre-post en la variabilidad de la frecuencia cardíaca durante el sueño.....	91
Tabla 6. Efectos pre-post en el cuestionario <i>Multiple Sclerosis of Quality of Life-54</i>	92
Tabla 7. Comparación pre-post en las variables neuromusculares.....	108
Tabla 8. Comparación pre-post en la capacidad funcional.....	109
Tabla 9. Comparación pre-post en la autopercepción física y en la escala de ansiedad estado y rasgo.....	110
Tabla 10. Características de los participantes.....	124
Tabla 11. Comparación pre-post en las características neuromusculares.....	125
Tabla 12. Comparación pre-post en la espasticidad.....	127
Tabla 13. Características de los participantes incluidos en el análisis cuantitativo.....	143
Tabla 14. Características de los programas de entrenamiento incluidos en el análisis cuantitativo.....	148
Tabla 15. Efectos del programa de entrenamiento aeróbico en los grupos de entrenamiento aeróbico y control.....	152
Tabla 16. Características de los participantes incluidos en el análisis cuantitativo.....	175
Tabla 17. Características de los programas de entrenamiento incluidos en el análisis cuantitativo.....	180
Tabla 18. Efecto de los programas de entrenamiento de fuerza.....	188
Tabla 19. Características de los participantes.....	206
Tabla 20. Valores iniciales de las variables.....	206

Tabla 21. Comparación del efecto pre-post en las variables principales.....	207
Tabla 22. Comparación del efecto pre-post en las variables secundarias.	209
Tabla 23. Comparación entre hipoxia y normoxia y efecto de la puntuación en la <i>Expanded Disability Status Scale</i> en las variables principales.	209
Tabla 24. Comparación entre hipoxia y normoxia y efecto de la puntuación en la <i>Expanded Disability Status Scale</i> en las variables secundarias.	211
Tabla 25. Comparación entre hipoxia y normoxia y efecto de la puntuación en la <i>Expanded Disability Status Scale</i> en las variables neuromusculares.	226
Tabla 26. Características de los participantes.	237
Tabla 27. Velocidad propulsiva media estimada ($m*s^{-1}$) para la prensa de piernas y el <i>press</i> de banca para cada intensidad (% de la repetición máxima).	241
Tabla 28. Prueba t para muestras emparejadas para las diferencias entre métodos.	242
Tabla 29. Diferencias Bland-Altman entre métodos.....	243
Tabla 30. Características del programa de entrenamiento.	255
Tabla 31. Efectos agudos y crónicos del entrenamiento sobre la calidad subjetiva del sueño.....	258
Tabla 32. Efectos agudos y crónicos del entrenamiento sobre la calidad del sueño actigráfica.....	261
Tabla 33. Efectos agudos y crónicos del entrenamiento sobre la variabilidad de la frecuencia cardíaca.	263
Tabla 34. Características del programa de entrenamiento.	276
Tabla 35. Características de los participantes.	278
Tabla 36. Rendimiento neuromuscular y test de movilidad.	279
Tabla 37. Programa de entrenamiento de fuerza con la fase concéntrica a la máxima velocidad voluntaria.	294
Tabla 38. Características de los participantes.	296
Tabla 39. Fuerza máxima del miembro superior e inferior en el lado derecho e izquierdo.....	298
Tabla 40. Velocidad y resistencia de la marcha.....	299

Tabla 41. Cuestionarios de autopercepción física, severidad de la fatiga y catastrofismo ante el dolor.	300
Tabla 42. Programa de entrenamiento de fuerza.	313
Tabla 43. Características de los participantes.	316
Tabla 44. Fuerza muscular, actividad muscular y activación voluntaria.	318
Tabla 45. Propiedades contráctiles.	319
Tabla 46. Espasticidad medida con el test del péndulo.	321
Tabla 47. Características de los participantes.	337
Tabla 48. Comparación entre grupos de las mediciones basales en el test de equilibrio en la condición de ojos abiertos.	338
Tabla 49. Comparación entre grupos de las mediciones basales en el test de equilibrio en la condición de ojos abiertos.	339
Tabla 50. Comparación entre grupos en el test de equilibrio en condición de ojos abiertos tras la intervención.	340
Tabla 51. Comparación entre grupos en el test de equilibrio en condición de ojos cerrados tras la intervención.	341
Tabla 52. Test de equilibrio en la condición de ojos abiertos.	342
Tabla 53. Test de equilibrio en la condición de ojos cerrados.	344

ÍNDICE DE ANEXOS

9.1 ANEXO 1: Criterios de calidad de los artículos.....	437
9.2 ANEXO 2: Artículos científicos	443
9.3 ANEXO 3: Aceptación de los coautores para que el doctorando presente los artículos científicos como parte de su tesis doctoral y renuncia de los coautores a presentarlos como parte de otra tesis doctoral.	606
9.4 ANEXO 4: Certificado del comité de ética.....	624

I - INTRODUCCIÓN

I - INTRODUCCIÓN

1.1 LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

La esclerosis múltiple (EM) es la enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central más frecuente entre los adultos jóvenes de 20 a 40 años, suponiendo la primera y más importante causa de discapacidad no traumática en esta población. El comienzo de la enfermedad se sitúa en torno a los 25-30 años y presenta una mayor incidencia en el sexo femenino, afectando a 2.3-3.5 mujeres por cada hombre (1). Actualmente, la EM es considerada una enfermedad crónica inflamatoria que conduce a degeneración axonal. Dicha inflamación es transitoria y la remielinización llega a producirse, aunque no es duradera (2). La desmielinización aparecida durante el progreso de la enfermedad se produce por la inflamación progresiva provocada por las células-T (3,4), lo que conduce a una degeneración de los axones de las neuronas y de las vainas de mielina que envuelven al nervio óptico, al tronco encefálico, a la médula espinal, al cerebelo y a la sustancia gris periventricular (5-7). Además, esta degeneración también puede producirse en otras áreas cerebrales, como las encargadas del control autónomo, lo que daría lugar a afectaciones en los centros de control del sistema nervioso simpático (SNS) y parasimpático (SNP), provocando importantes alteraciones sobre la función cardiovascular (8). Este proceso desemboca en la aparición de numerosas placas, llamadas esclerosis, en la materia blanca del cerebro y la médula espinal que, de convertirse en cicatrices permanentes, alteran la transmisión nerviosa (9,10). En este contexto, la EM provoca importantes limitaciones en la vida personal, social y laboral de las personas que la padecen, suponiendo un importante problema de salud pública (11).

A pesar de que la etiología de la EM es parcialmente desconocida, se ha confirmado que es una enfermedad causada por una respuesta autoinmune incorrecta en personas que se encuentran predispuestas genéticamente, principalmente por un complejo mayor de compatibilidad tisular o

histocompatibilidad. Junto con la citada predisposición genética, determinados factores ambientales también podrían intervenir tanto en la presencia como en el desarrollo de la enfermedad. Un reciente estudio sitúa a la infección por el virus de Epstein-Barr como el factor de riesgo más importante a la hora de desarrollar la EM (12). Además, el tabaquismo, el sobrepeso y la obesidad durante la época adolescente o los bajos niveles de vitamina D son otros de los factores de riesgo que más evidencia presentan (13).

Según recientes estudios epidemiológicos, España se confirma como una región que presenta una prevalencia media-alta de esta enfermedad. Actualmente, España alcanza una prevalencia de 80-180 casos por cada 100.000 habitantes, cifra que ha aumentado progresivamente durante las últimas décadas, principalmente debido a un aumento en la frecuencia de la enfermedad en las mujeres (14). En cuanto a la prevalencia total de la enfermedad, según un estudio reciente desarrollado por Vidal-Jordana y Montalban (15), esta se encuentra en 33 personas por cada 100.000, lo que se traduce en 700.000 personas en Europa y más de 2.5 millones en el mundo (16).

Basándonos en la clasificación propuesta por la *National Multiple Sclerosis Society* en 2012, según la evolución clínica se pueden diferenciar cuatro fenotipos diferentes de EM: 1) Síndrome Clínico Aislado, 2) Remitente-Recurrente (EMRR), 3) Secundaria Progresiva (EMSP), y 4) Primaria Progresiva (EMPP) (7,17). Además, se recomienda a los neurólogos realizar evaluaciones anuales que informen de la actividad de la enfermedad (activa o inactiva) y de la progresión (con o sin progresión) (13,17). En la Figura 1 se muestran, de manera gráfica, los diferentes fenotipos de EM.

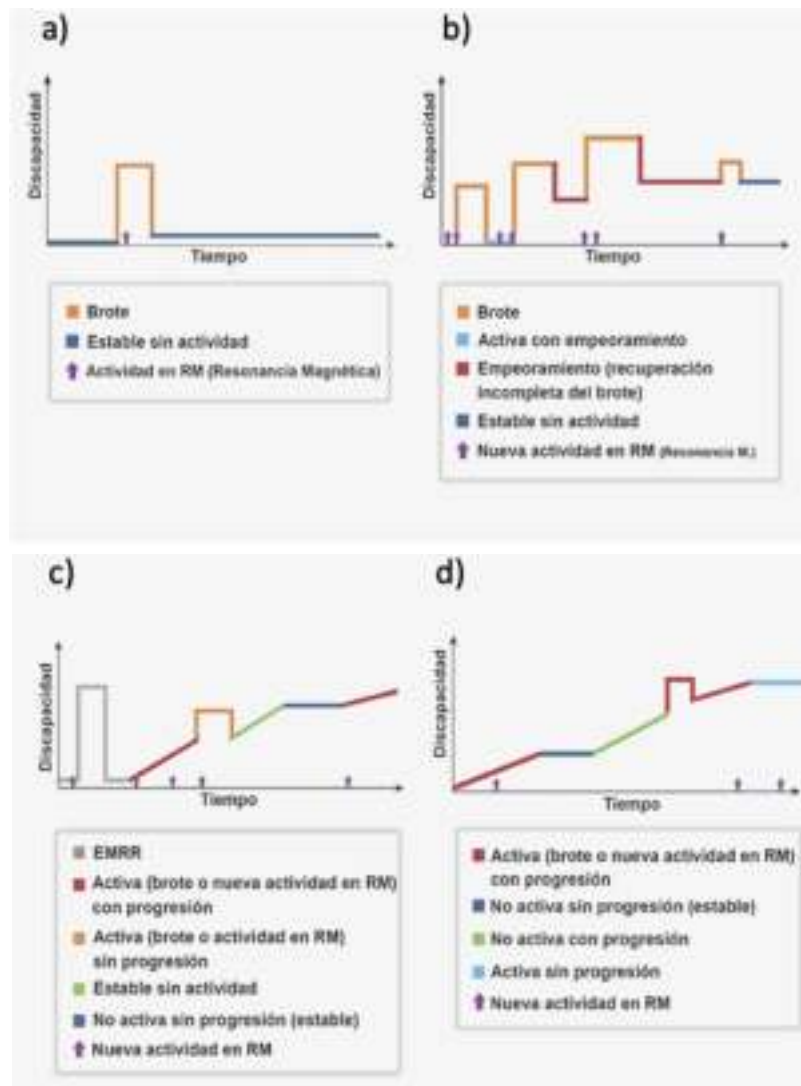


Figura 1. Fenotipos de esclerosis múltiple.

Nota. Modificado de Asociación Española de Esclerosis Múltiple España y Lublin et al. (17). a) Síndrome Clínico Aislado; b) EMRR; c) EMSP; d) EMPP.

EM: Esclerosis múltiple; EMPP: Esclerosis múltiple primaria progresiva; EMRR: Esclerosis múltiple remitente recurrente; EMSP: Esclerosis múltiple secundaria progresiva.

La EMRR es, entre los diferentes fenotipos, la más común, apareciendo en casi el 85% de los pacientes. Este fenotipo de la enfermedad se caracteriza por la alternancia de periodos de estabilidad clínica libres de nuevos síntomas neurológicos con periodos de disfunción neurológica, llamados recaídas o, coloquialmente, brotes. La evidencia muestra que alrededor del 50-70% de pacientes con EMRR progresan, en algún momento del curso de la enfermedad, a EMSP con progresión no uniforme y posibles recaídas superpuestas. Por último, el fenotipo menos común es la EMPP (10-20%), que presenta una progresión continua pero no uniforme desde el comienzo de la enfermedad con brotes superpuestos y periodos de estabilidad (7,17,18).

La EM es una enfermedad progresiva y, como tal, incrementa la disfuncionalidad de los pacientes a lo largo de su vida. Aunque existen otras, la escala más utilizada por los neurólogos para evaluar el nivel de discapacidad de las personas con EM es la Escala Expandida del Estado de Discapacidad (en inglés *Expanded Disability Status Scale, EDSS*), propuesta por Kurtzke (19) en 1983. Dicha escala evalúa el nivel de discapacidad teniendo en cuenta el número de limitaciones funcionales que tiene la persona, puntuando desde el 0 (sin presencia de limitaciones funcionales) hasta el 10 (muerte atribuida a la EM). En la Tabla 1 se muestra la correspondencia entre la puntuación obtenida en la escala con las limitaciones funcionales.

Tabla 1. *Expanded Disability Status Scale* de Kurtzke.

Clasificación	Discapacidad	Limitaciones funcionales
0.0	Examen neurológico normal	Ninguna
1.0	Ninguna	Ninguna
1.5	Ninguna	Ninguna
2.0	Mínima	Un SF afectado
2.5	Mínima	Dos SF afectados
3.0	Moderada	Tres o cuatro SF afectados
3.5	Moderada, camina sin ayuda	Tres o cuatro SF afectados
4.0	Discapacidad medianamente severa: camina sin ayuda; autosuficiente hasta 12	Uno o más SF afectados

horas al día		
4.5	Discapacidad moderadamente severa: igual que la 4.0 con alguna limitación para AVDs o necesidad de asistencia mínima	Uno o más SF afectados
5.0	Severa: camina solo 200 m sin descanso o ayuda; AVDs perjudicadas	Uno o más SF afectados
5.5	Severa: camina solo 100 m sin descanso o ayuda; AVDs perjudicadas	Uno o más SF afectados
6.0	Severa: necesita ayuda intermitente o unilateral para caminar 100 m.	Dos o más SF afectados
6.5	Muy severa: necesita ayuda constante (bastón, muletas o aparatos ortopédicos) para caminar 20 m.	Dos o más SF afectados
7.0	Extremadamente severa: incapaz de caminar 5 m; necesita ayuda 12 o más horas del día; puede trasladarse desde la silla sin ayuda	Más de un SF afectados
7.5	Extremadamente severa: solo camina unos pasos; no puede auto desplazarse con la silla; todo el día en silla de ruedas	Más de un SF afectados
8.0	No camina; Restringido a la cama o la silla; conserva el autocuidado y puede usar los brazos	Muchos SF afectados
8.5	Postrado en cama; uso mínimo de los brazos; algo de autocuidado	Muchos SF afectados
9.0	Postrado en cama; sin autocuidado; puede hablar y comer	Todos los SF afectados
9.5	Postrado en cama; no puede comunicarse, comer o tragar	Todos los SF afectados
10.0	Muerte atribuible a la EM	

Nota: Adaptado de Chung (6).

AVD: Actividad de la vida diaria; EDSS: *Expanded disability status scale*; EM: Esclerosis múltiple; SF: Sistema funcional.

1.2 SIGNOS, SINTOMATOLOGÍA Y CONSIDERACIONES CLÍNICAS EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Tanto el grado de desmielinización como el área cerebral donde aparecen las placas provoca que exista un amplio abanico de signos propios de la EM, entre los que destacan la parestesia, el nistagmo, la neuritis óptica o la espasticidad (6). Por ello, algunos de los síntomas más comunes en esta población son la fatiga sintomática, la debilidad muscular, las alteraciones visuales, el entumecimiento muscular, las dificultades para la marcha y el equilibrio, los déficits, tanto en el equilibrio estático como dinámico, las disfunciones en la vejiga, mareos y vértigos y las disfunciones cognitivas. Además, son altamente prevalentes los cambios emocionales, los problemas psicológicos, la disfunción sexual o el dolor, entre otros (5,6,20,21).

Centrándonos en los problemas musculo-esqueléticos y motores, las personas con EM presentan una alta espasticidad (22), ataxia (23,24), atrofia muscular (menores grosores musculares respecto a la población sin esta patología) (25) y debilidad y disminución de la fuerza muscular (20,26,27). Investigaciones recientes apuntan a que estos déficits neuromusculares se deben a una menor capacidad para activar las unidades motoras, principalmente de los músculos de las extremidades inferiores (27,28), y a factores conductuales (menores tasas de actividad física y ejercicio físico en comparación con población sin EM). Dicha combinación conduce a un deterioro del control postural (29) y del equilibrio (30,31) y a una reducción de la capacidad funcional, la marcha y la movilidad (32). Además, la acentuada debilidad muscular, sobre todo de los miembros inferiores, empeora los síntomas anteriormente mencionados (20). En este contexto, la evidencia señala que las personas con EM presentan importantes limitaciones en la realización de actividades de la vida diaria (AVD) lo que, inexorablemente, conduce a una calidad de vida disminuida (33,34). A pesar de que los problemas neuromusculares representan algunos de los síntomas más importantes en esta enfermedad, es necesario subrayar que las personas con EM presentan problemas psicofisiológicos como ansiedad, depresión, catastrofismo ante el dolor, baja autopercepción física general y elevada percepción de la fatiga sintomática (35–37).

La sintomatología de la enfermedad también afecta al sistema cardiovascular. Estudios previos afirman que las personas con EM presentan problemas en la regulación autonómica cardíaca que se manifiestan en alteraciones en la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC). Esta desregulación autonómica provoca un aumento en la actividad del SNS (38,39) que conduce a un elevado riesgo de muerte súbita, de hipertrofia ventricular izquierda o de mayor probabilidad de padecer arritmias (40). A pesar de que el efecto de la enfermedad sobre el SNP no es del todo claro, es presumible que las personas con EM sufran alteraciones significativas en el control autónomo cardíaco, lo que conduce, entre otros problemas, a una pobre calidad del sueño (41).

En cuanto a las alteraciones del sueño, estas son comunes en las personas con EM, afectando a casi el 70% de los pacientes (42). La evidencia existente establece una estrecha relación entre la calidad del sueño y otros síntomas propios de la EM como el dolor o la fatiga, lo que subraya la importancia de conseguir un buen descanso en esta población. Además, los efectos perjudiciales de los medicamentos y de la inmunoterapia también pueden verse aumentados con una mala calidad del sueño (43). De forma añadida, se ha demostrado que las personas con EM con peor calidad del sueño presentan mayor riesgo de padecer afecciones comórbidas, como obesidad, diabetes y enfermedades cardíacas, lo que repercutiría negativamente sobre el estado de salud.

1.3 EFECTOS DEL CONFINAMIENTO DOMICILIARIO EN LAS PERSONAS CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE

La EM es una enfermedad progresiva que actualmente no tiene cura. Sin embargo, la inactividad física y el comportamiento sedentario, más frecuentes en las personas con EM que en la población sana, parecen ser un factor clave que empeora los síntomas (44). De forma específica, la inactividad física aumenta la ya existente debilidad muscular, acelera el declive físico, aumenta la fatiga, disminuye la calidad de vida o empeora el equilibrio, entre otros (45–47).

Recientemente, debido a la pandemia ocasionada por el contagio del virus SARS-CoV-2, que provoca la enfermedad de la COVID-19 (en inglés, '*coronavirus disease*'), se ha obligado a la población, sin importar edad o estado de salud, a confinarse en casa, conduciendo a estilos de vida casi totalmente sedentarios. En países como España el confinamiento en casa duró hasta nueve semanas. Así, se ha investigado cuál ha sido el grado de impacto de este confinamiento sobre diversas variables, observando que tanto la salud mental como los factores conductuales (dieta, actividad física, calidad del sueño o contactos sociales) se vieron alterados de manera sustancial en la población en general durante el confinamiento domiciliario (48). También se mostró que un 16.5% de los sujetos experimentó problemas psicológicos y emocionales que hasta ese momento no habían sufrido, encontrándose, además, una fuerte asociación entre estos problemas y los comportamientos de vida no saludables: (i) inactividad física (+15.2%) y social (+71.2%), (ii) pobre calidad del sueño (+12.8%) y (iii) comportamientos nutricionales no saludables (+10%) (48). Otras investigaciones van en la línea con estos resultados y sostienen el fuerte impacto del confinamiento domiciliario sobre los problemas psicológicos (ansiedad, depresión (49), baja autopercepción física general (50), alteraciones en los factores sociales y/o comportamentales (51,52)). Entre estos factores comportamentales se ha cuantificado una drástica reducción de los niveles de actividad física durante el confinamiento (53), debido a la dificultad de realizar ejercicio físico en este periodo por parte de la población en general (53–55). En este sentido, la inactividad física derivada del confinamiento representa un importante problema para la salud general, ya que aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular (56) o incrementa los problemas con el sueño (57).

De forma general, el estilo de vida sedentario conduce a bajos niveles de fuerza y capacidad funcional (58,59), por lo que es presumible que el confinamiento pudo simular una situación similar a la producida por un estilo de vida sedentario. Desde un punto de vista neuromuscular, la inactividad física impacta gravemente sobre el complejo muscular en un corto periodo de tiempo, dando lugar a sustanciales reducciones en importantes variables como el tamaño muscular, las propiedades contráctiles de las fibras musculares, la activación voluntaria o la fuerza por unidad de área de sección transversal (60). Por ello, la

inactividad causada por el confinamiento por la COVID-19 conduciría a una disminución en el rendimiento neuromuscular (60). Sumado al proceso degenerativo que genera la EM, la literatura existente sostiene que las pérdidas de la fuerza no se pueden atribuir únicamente a la ausencia de estrés mecánico, sino que dicho proceso degenerativo también juega un papel importante.

Como se ha mencionado en apartados anteriores, las personas con EM experimentan una acentuada disfunción autonómica (61). Dicha alteración en el SNS y en el SNP afecta de manera directa a la función cardiovascular (62) y, de forma añadida, a otras variables como la calidad del sueño (63). En este sentido, estudios previos afirman que un bajo nivel de actividad física se asocia con mayor riesgo de sufrir disfunciones en el sistema cardiovascular (60), peor control autonómico cardíaco (64) y peor calidad del sueño (65,66).

A pesar de que no haya sido demostrado que la COVID-19 afecte en mayor medida a las personas con EM en comparación con la población en general (67), es presumible que la reducción abrupta de los niveles de actividad física causada por el confinamiento podría acentuar los síntomas en estos pacientes, acelerando los problemas y el progreso en la discapacidad provocada por la propia enfermedad (45,46). A pesar de que no haya estudios específicos sobre el impacto del confinamiento por la COVID-19 en población con EM, se espera que el confinamiento haya obligado a cambiar los estilos de vida de las personas con EM (principalmente, una disminución de los minutos activos diarios y del contacto social), de la misma manera que lo ha hecho con la población en general (68). Por ello, es necesario estudiar el impacto de la inactividad física derivada de la COVID-19 sobre la calidad del sueño y el control autonómico cardíaco, dos variables afectadas por esta enfermedad.

1.4 EJERCICIO FÍSICO EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Al ser la EM una enfermedad crónica sin cura, las terapias farmacológicas existentes tienen la finalidad de minimizar los síntomas y ralentizar, en la medida de lo posible, el inexorable progreso de la enfermedad (69), ya que existe evidencia de que estas terapias tienen la capacidad de minimizar las recaídas y las

lesiones cerebrales causadas por la enfermedad (70). Aunque el tratamiento farmacológico es esencial y protagoniza la terapia de primera línea para esta enfermedad, es necesario emplear otras estrategias no farmacológicas que puedan ayudar a minimizar algunos de los síntomas más comunes de la EM. En este contexto, el ejercicio físico se ha consolidado como un estímulo capaz de actuar como factor protector (46,71), por lo que es un complemento interesante al tratamiento médico para mejorar el equilibrio, la movilidad, la capacidad funcional o la autonomía en las personas con EM (72).

A pesar de que actualmente existe un amplio consenso en la comunidad científica sobre los beneficios del ejercicio físico sobre las personas con EM (46), hasta la década de los 80 se contraindicó su práctica en esta población (73). El aumento natural de la temperatura corporal provocado por la realización de ejercicio físico era la razón por la que se aconsejaba la no participación en programas de entrenamiento a estos pacientes. Los neurólogos relacionaban este aumento de la temperatura con un incremento de la fatiga sintomática durante su práctica y también en los días posteriores a la sesión, lo que conducía a un aumento en el riesgo de sufrir una recaída de la enfermedad (73). No fue hasta los estudios desarrollados por Gehlsen et al. (74) cuando empezaron a demostrarse los beneficios del ejercicio en las personas con EM. Junto con los citados beneficios del ejercicio físico, actualmente también ha sido demostrado que la práctica de ejercicio no incrementa el riesgo de padecer una recaída de la enfermedad (75). La recomendación de no realizar ejercicio físico junto con el nivel de discapacidad ha provocado que las personas con EM presenten niveles muy bajos de ejercicio físico, lo que conduce a un aumento más rápido de los síntomas de la enfermedad (76).

En este contexto, recientes estudios sugieren que el ejercicio físico podría actuar como un elemento neuroprotector, debido a que aumenta la liberación del factor neurotrófico en enfermedades neurológicas (77) e inhibe la desmielinización (78), aunque este último estudio ha sido desarrollado sobre modelos animales. La combinación de los efectos perjudiciales de la inactividad física junto con los efectos beneficiosos del ejercicio físico subraya la importancia de implementar programas de entrenamiento físico en esta población para

disminuir las deficiencias funcionales y la debilidad muscular relacionadas con el propio progreso de la enfermedad (20,79), además de conducir a mejoras significativas en la salud física (80), la función cognitiva (77,81), la fatiga sintomática (82), la fuerza muscular, el equilibrio e incluso la capacidad aeróbica (83). Además de la mejora en las variables anteriormente mencionadas, se ha demostrado que el ejercicio físico puede ser un complemento eficaz a las terapias cognitivo-conductuales (84,85), consideradas como las terapias de primera línea, a la hora de mejorar la calidad del sueño en las personas con EM (86,87). La alta prevalencia de los trastornos del sueño en las personas con EM sitúa al ejercicio físico como una herramienta con resultados prometedores en esta población.

Así, los beneficios del ejercicio físico en las personas que padecen EM parecen efectivos (20,79). En este punto, es necesario encontrar qué tipo o modalidad de ejercicio podría aportar mayores beneficios a las personas con EM, impactando de manera positiva sobre la enfermedad. Tradicionalmente, el entrenamiento aeróbico (EA) ha sido el modo de ejercicio más utilizado en población con enfermedades neurológicas, y más concretamente en las personas con EM. Sin embargo, en los últimos años se ha incrementado el interés en el estudio de los efectos de otras modalidades de ejercicio físico en esta población. A pesar de que actualmente son muchas las modalidades de ejercicio implementadas en la EM (yoga (88), pilates (89), escalada (90), surf (91)), el entrenamiento de fuerza, el entrenamiento vibratorio de cuerpo completo (WBVT, en inglés *'whole-body vibration training'*) y el EA son principalmente los tres tipos que presentan un mayor potencial y que, en consecuencia, han sido los más estudiados e investigados.

1.4.1 Entrenamiento aeróbico

El EA ha sido implementado en la EM desde que se comenzó a aconsejar el ejercicio físico en esta población. Se ha establecido que los programas de EA proporcionan importantes beneficios sobre la sintomatología, por lo que esta modalidad de ejercicio ha suscitado interés por parte tanto de la comunidad científica como de los profesionales del ejercicio y la rehabilitación (92–98). En esta línea, recientes estudios han investigado los efectos positivos del EA sobre

esta enfermedad, encontrando resultados prometedores (99,100). Se ha demostrado el potencial del EA para mejorar la función coordinativa, la calidad de vida, el equilibrio, los factores neuroendócrinos y los factores neurotróficos en las personas que padecen EM (98). En cuanto a la capacidad aeróbica, se han observado mejoras en las personas con EM que han realizado programas de EA en la capacidad aeróbica submáxima y máxima, mejorando así su aptitud cardiorrespiratoria (101). Poniendo el foco en variables más relacionadas con las AVD, como la velocidad de la marcha o la capacidad funcional, también se han mostrado importantes mejoras tras la implementación de esta modalidad de ejercicio (101). Atendiendo a la estrecha relación existente entre la gran mayoría de las capacidades anteriormente mencionadas con la calidad de vida y la autonomía, dos de los factores más dañados en las personas con EM, el EA adquiere un importante rol en el proceso de rehabilitación en esta población (102). Sin embargo, y a pesar de que la amplia mayoría de estudios encuentran mejoras, también se puede consultar en la literatura algún artículo que no muestra el citado efecto positivo del EA en esta población (103), por lo que el efecto global de este modo de entrenamiento todavía debe ser estudiado en mayor profundidad.

Revisando la literatura científica se comprueba la amplia variedad existente en el manejo de las variables de entrenamiento de los programas de EA en población con EM. Así, nos encontramos con programas de EA con intensidades altas (96) y bajas (104), diferentes tipos de ejercicio (ciclismo (105), ergómetro de brazos (106), marcha (107), ejercicio acuático (108) o ciclismo y marcha asistidos por robot (109)), duraciones cortas (108) o largas (110) del programa de entrenamiento, sesiones cortas (111) o largas (107), así como diferentes modalidades (continua (92), interválica (105) o combinadas (92)). La modificación de cada una de estas variables de entrenamiento determina las posibles adaptaciones cardiovasculares, neuromusculares y cognitivas que se pudiesen derivar del programa de entrenamiento (92). Es este el motivo por el que resulta necesario conocer, en primer lugar, cuál es el efecto global del EA sobre esta población, así como conocer qué estímulo proporcionaría mayores beneficios a las personas con EM.

1.4.2 Entrenamiento de fuerza

El EA ha sido tradicionalmente el más recomendado en las personas con EM (80). Sin embargo, en los últimos años ha crecido el interés de otras modalidades de entrenamiento, entre las que destaca el entrenamiento de fuerza, debido a los prometedores resultados encontrados en personas mayores (112) o en población con enfermedades neurológicas (113). En EM también se han observado importantes mejoras en diferentes variables neuromusculares, principalmente sobre la fuerza muscular (114). Además, estudios previos han mostrado mejoras en la capacidad funcional tras la implementación de programas de entrenamiento de fuerza en esta población (115). La reducción de la habilidad de producir fuerza presente en las personas con EM debido a la enfermedad conduce, consecuentemente, a una pérdida de capacidad funcional (116), dando lugar a un empeoramiento de la autonomía del paciente. Por otro lado, el equilibrio, tanto estático como dinámico, es otra de las capacidades que se ven sustancialmente deterioradas por la pérdida de fuerza en los miembros inferiores en esta población (31). El déficit en el equilibrio presente en esta población representa un importante problema debido a la estrecha relación existente entre el equilibrio y el riesgo de caídas (117). Por lo tanto, el incremento de la fuerza podría mejorar el equilibrio estático y dinámico y reducir, en consecuencia, el riesgo de caídas. A pesar de que el entrenamiento de fuerza tiene un mayor impacto sobre las variables relacionadas con el componente neuromuscular, otras variables psicofisiológicas, como la percepción de fatiga, también pueden verse mejoradas con la implementación de esta modalidad de entrenamiento. La alta fatiga sintomática, síntoma común en la EM que afecta alrededor del 53-92% de los pacientes (118), impacta negativamente en la capacidad funcional, la calidad de vida o el equilibrio (119). Por tanto, una mejora en esta variable tras la realización de un programa de entrenamiento de fuerza conllevaría a sustanciales mejoras en algunos de los principales síntomas de la enfermedad (120). Por último, el ejercicio físico, y más específicamente el entrenamiento de fuerza, mejora el perfil psicosocial (por ejemplo, ansiedad, depresión, calidad de vida relacionada con la salud, catastrofismo ante el dolor o autopercepción física) de las personas con enfermedades progresivas crónicas, incluyendo la EM (121,122).

Por otra parte, investigaciones previas han indicado que el entrenamiento de fuerza tiene la capacidad de mejorar la VFC, variable que refleja la regulación del SNS y del SNP, en población con enfermedades crónicas y en personas sin ellas (123). En esta línea, se ha demostrado que el entrenamiento de fuerza incrementa la actividad del sistema nervioso central (124), aumentando la actividad del SNP y descendiendo la del SNS (125). Sin embargo, estos resultados no han sido confirmados en población con EM. La VFC nocturna (momento en el que la frecuencia cardíaca está principalmente controlada por el SNP) es un indicador fiable de la función autónoma (126). Por lo tanto, una mejora en la VFC medida durante la noche se traduce en una interacción más óptima del SNS y SNP (126). En esta línea, una mejora en estas variables podría conducir, entre otros beneficios, a una mejor calidad del sueño (127), otro de los síntomas más comunes en la EM.

Se ha sugerido que el entrenamiento de fuerza podría ser un complemento que ayude a la mejora de la calidad del sueño. El potencial de esta estrategia no farmacológica sobre la calidad del sueño se ha demostrado tanto en adultos mayores (128) como en población con enfermedades neurológicas (86,87). Por otro lado, y aunque algunas investigaciones demuestran un empeoramiento del sueño y del control autonómico cardíaco después de sesiones agudas de entrenamiento de alta intensidad (129), se sugiere que los programas de entrenamiento de fuerza podrían proporcionar mejoras a largo plazo. Sin embargo, los efectos agudos y crónicos del entrenamiento de fuerza sobre la regulación autonómica cardíaca y su impacto en la calidad del sueño en las personas con EM son todavía desconocidos e inciertos, por lo que es necesaria más investigación en esta línea.

A la hora de planificar un programa de entrenamiento de fuerza para las personas con EM, existe un amplio abanico de variables que deben tenerse en cuenta ya que modificarán y determinarán las futuras adaptaciones neuromusculares (82). Entre estas variables destacan la duración del programa, la frecuencia semanal, el número de ejercicios, las series y repeticiones, la intensidad, el tipo de ejercicio y el tiempo de recuperación (130–133). Acudiendo a la literatura existente, se pueden encontrar gran cantidad de programas de entrenamiento de fuerza implementados sobre las personas con EM con

diferentes combinaciones de las citadas variables de entrenamiento. Así, encontramos programas con duraciones de entrenamiento que van desde las tres semanas (134) hasta las 26 (135); frecuencias que oscilan desde una vez por semana (136) hasta cinco entrenamientos semanales (134); programas compuestos por únicamente un ejercicio (137) hasta programas con 15 ejercicios (138); volúmenes de una serie con 6-15 repeticiones por ejercicio (115) hasta cinco series por 6-12 repeticiones (139); intensidades moderadas del 60% de la repetición máxima (1-RM) (140) hasta intensidades muy altas del 95% 1-RM (141); y, por último, tiempos de recuperación entre series de 30 s (142) hasta 180 s (137). Como sucedía con la planificación del EA, la gran variedad existente en el manejo de las variables requiere que se estudie cuál es el efecto global del entrenamiento de fuerza sobre las variables neuromusculares y psicofisiológicas, así como cuál sería la dosis óptima de entrenamiento de fuerza que aportara los máximos beneficios a esta población.

1.4.2.1 Entrenamiento de fuerza desarrollando la fase concéntrica a la máxima velocidad voluntaria

A pesar de que los beneficios que aporta el entrenamiento de fuerza tradicional son importantes, recientemente se han buscado determinados tipos de entrenamiento de fuerza que puedan maximizar el impacto sobre algunas de las variables más afectadas por la enfermedad. En este contexto, se ha sugerido que el entrenamiento de fuerza desarrollando la fase concéntrica a la máxima velocidad voluntaria (FVCRT, en inglés *'fast-velocity concentric resistance training'*) podría presentar un mayor potencial en la mejora del componente neuromuscular o la capacidad funcional (143) y, especialmente, sobre variables como la ratio de fuerza desarrollada (RFD) (144). Esta idea ha sido recientemente apoyada por un meta-análisis realizado por Blazevich et al. (144) en el que los autores encontraron que la variable de entrenamiento más importante a la hora de mejorar la RFD es la voluntad de realizar la fase concéntrica de los ejercicios a la máxima velocidad.

Basándose en los hallazgos encontrados por estos autores, otras investigaciones han aplicado este modo de entrenamiento en población mayor (145), encontrando importantes adaptaciones neurales, así como en personas con EM, observando mejoras en la fuerza máxima tras la intervención (79,121,146).

Las personas que padecen EM presentan sustanciales déficits a la hora de producir fuerza en cortos periodos de tiempo debido, principalmente, a la desmielinización y a las lesiones o placas en el cerebro o la médula espinal, lo que dificulta la transmisión de los impulsos nerviosos a alta velocidad (20). Por ello, el FVCRT podría impactar en mayor medida sobre el componente neural, provocando mayores mejoras en la RFD en población con EM. Debido a la estrecha relación encontrada entre la RFD y las AVD (22,147), la aplicación de un programa de entrenamiento específico que tenga como objetivo mejorar esta variable podría constituir una herramienta útil en esta población.

El entrenamiento de fuerza, como se ha comentado en el apartado anterior, posee una moderada capacidad para mejorar el equilibrio (148,149). En la búsqueda de incrementar las adaptaciones en esta variable tras la realización de programas de entrenamiento por parte de las personas con EM, el FVCRT podría ser una estrategia útil que provoque mayores adaptaciones neuromusculares y, consecuentemente, sobre el equilibrio. Tras una exhaustiva revisión de la literatura, solo se ha encontrado un estudio que haya analizado los beneficios del FVCRT sobre el equilibrio en población con EM (141), en el que se observaron mejoras tras ocho semanas de entrenamiento en una muestra de siete personas con moderada discapacidad. La limitada evidencia en esta línea invita a que se siga investigando.

1.4.2.2 Estimación de la intensidad a través de la velocidad de ejecución en el entrenamiento de fuerza

El entrenamiento de fuerza tiene un efecto positivo sobre la fuerza muscular, la capacidad funcional, la calidad de vida, el estado de ánimo o la fatiga, entre otras variables, en las personas con EM (115,121). En este contexto, resulta necesario optimizar los programas de entrenamiento de fuerza con el fin de obtener los mayores incrementos en estas variables. Por ello, la manipulación de algunas de las variables del entrenamiento de fuerza, entre las que destaca la intensidad del entrenamiento, debe ser individualizada a las características personales de los pacientes. Investigaciones previas sostienen que el manejo de la intensidad es un importante modulador de las adaptaciones neuromusculares que se derivan de esta modalidad de ejercicio (150,151). Por este motivo, la 1-RM

(peso máximo que una persona puede movilizar durante una repetición en un ejercicio concreto) es una de las herramientas más extendidas, tanto a nivel científico como en el contexto práctico, a la hora de individualizar la intensidad del entrenamiento (152,153). Sin embargo, el cálculo del 1-RM a través de un método directo requiere, realizando el protocolo correctamente, de una gran cantidad de tiempo y energía (154). En las personas con EM, las cuales presentan una acentuada debilidad muscular así como altos niveles de fatiga sintomática, el cálculo del 1-RM es especialmente problemático (155) y no estaría recomendado (20). Además, la medición directa del 1-RM aumenta el riesgo de lesiones y el estrés, tanto de músculos como de articulaciones, siendo este riesgo mayor en personas que no están altamente entrenadas (156), así como en poblaciones clínicas (157). Estas circunstancias, junto con los contrastados beneficios de la realización de ejercicios de fuerza en personas con EM (79), crean una situación en la que resulta imprescindible utilizar un método de medición del 1-RM que no conlleve los problemas mencionados del cálculo directo pero que sí nos brinde la posibilidad de adaptar las cargas de entrenamiento casi diariamente a los participantes.

La velocidad media propulsiva (MPV, en inglés '*mean propulsive velocity*'), traducida como la velocidad media durante la fase concéntrica de un ejercicio de fuerza cuando se intenta realizar a la máxima velocidad, ha sido ampliamente utilizada para estimar el 1-RM debido a su fuerte correlación lineal con el 1-RM en numerosos ejercicios, como el de banca (158) o la prensa de piernas (159) tanto en personas entrenadas como en deportistas. Dicha relación lineal se ha observado también con mujeres mayores para los dos ejercicios mencionados (160). Este método indirecto de estimación del 1-RM resulta interesante para las personas con EM ya que requiere de una cantidad de tiempo sustancialmente inferior en comparación con el cálculo directo, además de provocar niveles de fatiga muy bajos. En base a las diferencias neuromusculares entre las personas con EM y las poblaciones sobre las que se ha validado este método (20), es presumible que las ecuaciones validadas anteriormente no sean precisas para los pacientes con EM.

1.4.3 Entrenamiento vibratorio de cuerpo completo

En los últimos años se ha suscitado un creciente interés por el entrenamiento vibratorio, estudiando cuál es su efecto sobre diferentes variables neuromusculares, de composición corporal o de rendimiento (161–165). El entrenamiento vibratorio provoca un estímulo mecánico a través de la transmisión de movimientos oscilatorios sinusoidales. A pesar de que existe un modo de entrenamiento vibratorio en el que la vibración se aplica de forma directa sobre el músculo o tendón (166), la forma más extendida tanto en la comunidad científica como en la práctica es aquella en la que la vibración se transmite a todo el cuerpo a través de una plataforma vibratoria sobre la que el sujeto se mantiene de pie o realizando algún ejercicio (por ejemplo, en posición estática de sentadilla) (167). El WBVT presenta diferentes parámetros de vibración, entre los que destacan la frecuencia, la amplitud, el tiempo de exposición y el tipo de ejercicio, variables que, según su manejo, producirán que las adaptaciones sean diferentes (167). El mecanismo fisiológico sobre el que se basa el WBVT es el de generar una carga mecánica que dispare la actividad refleja de los músculos sometidos a la vibración, activando los receptores sensoriales musculares (órganos tendinosos de Golgi y husos musculares) y desencadenando, en consecuencia, el reflejo tónico vibratorio. Estos cambios de longitud en las fibras musculares provocados por la vibración estimulan las terminaciones primarias de los husos musculares, estructuras altamente sensibles a dichos cambios. Este impulso iniciado en los husos musculares termina en la médula espinal a través del sistema aferente. Es en la médula espinal donde se produce la sinapsis con las motoneuronas alfa, transmitiéndose la señal de vuelta por el sistema eferente y provocando, como respuesta final, la contracción de las fibras musculares (168). Además, estudios previos han demostrado que las vibraciones mecánicas estimulan el complejo músculo-tendón e inducen el reflejo tónico vibratorio, lo que aumenta la activación de las neuronas motoras, incrementando así la producción de fuerza en personas sanas (169,170).

Se han estudiado diferentes programas de entrenamiento de WBVT en población sana, encontrándose efectos positivos de esta modalidad de entrenamiento sobre la fuerza, la potencia, el equilibrio, la calidad de vida o el

estado psicofisiológico (171–173). Centrándonos en la población que padece EM, se han observado efectos beneficiosos del WBVT a largo plazo sobre la fuerza muscular, la RFD (174,175), la capacidad funcional, la resistencia, la coordinación, el equilibrio (167,176) y la función física general (177). Una revisión sistemática llevada a cabo por Castillo-Bueno et al. (167), en la que se analiza la literatura existente sobre los beneficios de los programas de WBVT a largo plazo sobre la fuerza muscular, la capacidad funcional, la coordinación, la resistencia, el equilibrio y la espasticidad, encontró moderadas mejoras en las variables anteriormente mencionadas en población con EM. Además, las adaptaciones a esta modalidad de entrenamiento en las personas con EM han sido analizadas a través de un meta-análisis desarrollado por Kantele et al. (178). En el citado meta-análisis los autores encontraron que el WBVT tiene potencial a la hora de mejorar la marcha y la movilidad en esta población.

Basándonos en la revisión sistemática y en el meta-análisis citado en líneas anteriores, se puede afirmar que los efectos crónicos del WBVT en población con EM han sido ampliamente estudiados y son prometedores. No obstante, sería necesaria más investigación con el objetivo de confirmar dichos resultados. Sin embargo, los efectos agudos han sido escasamente estudiados. En otras poblaciones, como en adultos mayores, se ha comparado una sesión de entrenamiento de fuerza tradicional con una de WBVT y, utilizando intensidades similares, el WBVT provoca menores valores en la escala de esfuerzo percibido (RPE, en inglés '*rating of perceived exertion*') (179). La baja RPE observada durante el WBVT es ideal para las personas con EM, cuya limitación al realizar ejercicio reside en la alta fatiga sintomática (72). En población sana se han encontrado mejoras en la fuerza máxima y en la RFD tras una sesión de WBVT (170). A la hora de aplicar un método de entrenamiento en población con patologías neuromusculares, y especialmente en personas con EM, los efectos agudos del entrenamiento deben ser controlados y estudiados con el objetivo de no provocar efectos negativos sobre variables como la movilidad, el equilibrio o la capacidad funcional. Una disminución aguda tras una sesión de entrenamiento en alguna de estas variables provocaría un aumento en el riesgo de caídas, una disminución en la capacidad de desarrollar satisfactoriamente las AVD, un aumento de la fatiga sintomática y, en consecuencia, un empeoramiento en la calidad de vida (180).

Por todo ello, resulta especialmente necesario estudiar los efectos agudos del WBVT sobre el rendimiento neuromuscular, el equilibrio o la capacidad funcional en una muestra de personas con EM con el objetivo de cuantificar las variaciones en estas variables en los momentos posteriores a una sesión y así conocer la seguridad y viabilidad de esta modalidad de entrenamiento en población con esta enfermedad.

1.4.3.1 Utilización de la hipoxia durante el entrenamiento vibratorio

A lo largo de la historia, una parte de la población ha vivido en zonas terrestres situadas a gran altitud, obligando a sus organismos a adaptarse físicamente a este ambiente extremo. La exposición a una altitud elevada conduce a una situación de hipoxia, que se traduce como una disminución en la presión parcial del oxígeno (O_2) en estado gaseoso (181). La hipoxia se caracteriza por una menor disponibilidad de O_2 en comparación con una situación estándar a nivel del mar (181). A pesar de que, en la actualidad, son numerosas las estrategias de manejo de la hipoxia, una de las más utilizadas es la llamada *'live low-train high'*, que se caracteriza por vivir en un ambiente normobárico y exponer al deportista o al paciente a periodos de hipoxia que oscilan entre los 5 y los 180 min (182). La exposición a la hipoxia induce a ciertas adaptaciones en el organismo que incrementan el rendimiento físico a nivel del mar. Algunas de estas adaptaciones son un incremento en la eritropoyetina y en el volumen de glóbulos rojos (183), incrementos en la densidad mitocondrial en los músculos, aumentos de la capilarización de las fibras y/o incrementos del área de sección transversal de la fibra (184). Por tanto, el entrenamiento bajo esta condición tiene la capacidad de alterar el ambiente intramuscular y, en consecuencia, mejorar la producción de fuerza (185).

La hipoxia induce una respuesta molecular específica de las vías de detección de O_2 (186), lo que incrementa el transporte de O_2 y la producción de lactato, generando ATP vía metabolismo anaeróbico (187). Cuando se compara con la condición de normoxia, el ejercicio bajo hipoxia muestra un incremento en el flujo sanguíneo, una activación compensatoria de la vasodilatación, un incremento del consumo de O_2 basal (188) y una mayor dependencia del metabolismo anaeróbico (189). Además, también se ha observado un incremento

en el reclutamiento de unidades motoras (190) debido al mencionado aumento de la capilarización y la vascularización del músculo esquelético (191).

En esta línea, programas de ejercicio con diferente orientación en hipoxia han mostrado mejoras a largo plazo sobre la fuerza y el tamaño muscular (192) o sobre la capacidad aeróbica y anaeróbica. En población con lesión medular incompleta se han encontrado mejoras utilizando la condición de hipoxia sobre la movilidad, la marcha o el equilibrio (193). Investigadores como Scott et al. (190) hallaron una mayor activación muscular durante la realización de un ejercicio de fuerza a una intensidad moderada durante la condición de hipoxia en comparación con la condición de normoxia en adultos jóvenes. Estos resultados sugieren un mayor impacto del ejercicio sobre el componente neuromuscular cuando se utiliza la condición de hipoxia. En este punto, Girard et al. (194) sostienen que la condición de hipoxia puede ser considerada una herramienta útil si el objetivo es aumentar la carga de entrenamiento, lo que resultaría interesante para las personas con EM ya que podrían trabajar a intensidades menores y conseguir unos resultados similares a los que se obtendrían en normoxia con una intensidad mayor. La unión del WBVT (entrenamiento que genera adaptaciones neuromusculares sin generar altas tasas de fatiga) junto con la hipoxia (herramienta que aumenta la intensidad del entrenamiento, impactando en mayor medida sobre el componente neuromuscular) podría ser una combinación interesante para los pacientes con EM. Sin embargo, hasta la fecha, no se han analizado ni los efectos agudos ni los crónicos de la unión de estas dos herramientas sobre la población que padece esta enfermedad.

II - JUSTIFICACIÓN

II - JUSTIFICACIÓN

El planteamiento general de la presente tesis se basó en la necesidad de llevar a cabo una serie de estudios que compartiesen un eje central, las respuestas y adaptaciones neuromusculares, funcionales y psicofisiológicas a diferentes tipos de ejercicio físico y también al confinamiento domiciliario por parte de la población con EM, y que pudiesen ser de utilidad para rehabilitadores, especialistas en Medicina del Deporte, neurólogos, profesionales del ejercicio y comunidad científica que trabaja con esta enfermedad.

Para comprender en mayor medida cómo beneficia un programa de ejercicio físico a la población con EM es necesario, en primer lugar, conocer cuál es el impacto de la inactividad física sobre algunos de los signos y síntomas más debilitados por la enfermedad. En este sentido, la situación vivida a comienzos del año 2020, en la que la enfermedad de la COVID-19 obligó a los gobiernos nacionales a adoptar drásticas medidas entre las destacó el confinamiento domiciliario, llevó a la población en general a cambiar sustancialmente sus estilos de vida. Entre estos cambios, y atendiendo a estudios previos (53–55), el sedentarismo aumentó en la población en general y, también, en la población con EM en particular. A pesar de que existen estudios que han analizado el impacto de este confinamiento sobre diferentes variables de estado de ánimo y psicológicas en población en general, ninguna investigación ha examinado cómo dicho periodo de confinamiento domiciliario ha perjudicado importantes capacidades neuromusculares, conductuales o psicológicas en las personas que padecen EM. Por todo ello, el estudio 1 de esta tesis doctoral surge de la necesidad de cuantificar cómo se han comportado estas variables tras las nueve semanas de confinamiento en casa en una muestra de personas con esta enfermedad.

En la actualidad, son numerosos los estudios que han analizado las adaptaciones, sobre una gran variedad de variables, del EA y del entrenamiento

de fuerza sobre la población con EM. Los hallazgos de estas investigaciones sugieren un importante potencial de estos dos tipos de entrenamiento en las personas con EM. Sin embargo, hasta la fecha no se ha realizado ninguna revisión sistemática con meta-análisis que sintetice el efecto global de estos tipos de entrenamiento sobre un amplio abanico de variables (capacidad aeróbica, capacidad funcional, fuerza, equilibrio, marcha, estado psicológico). Otros meta-análisis en esta línea, como el desarrollado por Platta et al. (195), únicamente analizan diferentes tipos de ejercicios sobre dos variables (estado de forma muscular y estado de forma cardiorrespiratorio), por lo que no muestran el verdadero impacto de estos tipos de entrenamientos sobre variables específicas como la fuerza, la capacidad funcional, la marcha o el equilibrio. Además, ningún estudio previo ha estudiado, atendiendo a la heterogeneidad tanto de las muestras utilizadas como de las variables de entrenamiento, cuál sería la dosis óptima de EA o de entrenamiento de fuerza que maximizaría las adaptaciones. Por todo ello, el estudio 2 de la presente tesis doctoral radica en la necesidad de examinar los efectos globales, tanto del EA como del entrenamiento de fuerza, sobre algunas de las variables sintomatológicas más comunes en las personas con EM, como son la capacidad aeróbica, la capacidad funcional, la fuerza, el equilibrio, la marcha y el estado psicológico a través de una revisión sistemática con meta-análisis. Una vez establecidos los efectos generales de estos entrenamientos, se necesita saber cuál es la dosis óptima de estos programas que provoca las mayores adaptaciones para esta población.

Por otro lado, existen otras modalidades de entrenamiento sobre las que ha crecido el interés en los últimos años. Una de ellas es el WBVT, tipo de entrenamiento que, de forma crónica, aporta mejoras en la fuerza, la capacidad funcional, el equilibrio o la espasticidad (167). A pesar de que los efectos crónicos de esta modalidad de entrenamiento en las personas con EM ya han sido revisados y meta-analizados, el impacto agudo sobre las funciones fisiológicas o funcionales no han sido examinados hasta la fecha. Por ello, el estudio 3 de esta tesis doctoral intenta conocer cuál es la respuesta aguda a este entrenamiento, investigando cómo se modifican algunas variables importantes (fuerza, RFD, equilibrio, capacidad funcional, saturación de O₂ muscular o percepción de esfuerzo, entre otras) en una muestra de personas con EM. Además, y basándonos

en los hallazgos encontrados por investigadores como Girard et al. (194), el cual afirma que la condición de hipoxia puede ser una herramienta óptima para aumentar la carga de entrenamiento, resulta necesario examinar cómo son las respuestas agudas del WBVT en condición de hipoxia en comparación con el mismo entrenamiento en condición de normoxia.

Uno de los entrenamientos más utilizados en las personas con EM es el entrenamiento de fuerza. El efecto beneficioso de esta modalidad de entrenamiento es prometedor. No obstante, en los últimos años se han intentado ajustar las variables de entrenamiento para lograr las máximas mejoras según la capacidad sobre la que se quiera incidir. Una de las variables de entrenamiento que modulan en mayor medida las adaptaciones neuromusculares es la intensidad, monitorizada habitualmente a través del 1-RM. El cálculo directo del 1-RM, como ya se ha comentado en el apartado de introducción, presenta una serie de desventajas que en población con EM representan, si cabe, una problemática mayor. Por ello, la estimación del 1-RM a través de la MPV es un método alternativo que ya ha sido validado en población sana o con patologías, pero no específicamente en una muestra compuesta por personas con EM. Así, el estudio 4 de los que componen esta tesis nace de la necesidad de validar el método indirecto del cálculo del 1-RM a través de la velocidad de ejecución en esta enfermedad en concreto.

Volviendo al manejo de las variables de entrenamiento, la voluntad de mover la carga a la máxima velocidad posible, entrenamiento llamado FVCRT, se ha establecido como la variable más importante a la hora de incidir sobre importantes manifestaciones explosivas de la fuerza, especialmente sobre la RFD (144). Por la estrecha relación de la RFD con la capacidad de realizar las AVD de forma satisfactoria o con un mejor equilibrio, un entrenamiento que se dirija a su mejora sería de especial interés para las personas con EM. En este contexto, y atendiendo a la escasa evidencia previa en esta línea de investigación, el estudio 5 se explica por la necesidad de conocer el grado del posible impacto positivo del FVCRT sobre algunos de los principales problemas (bajos niveles de fuerza, pobre equilibrio, baja capacidad funcional, pobre calidad del sueño, disfunción

autonómica cardíaca o movilidad disminuida, entre otros) que presentan las personas que padecen EM.

III - OBJETIVOS

III - OBJETIVOS

Objetivo general:

Analizar los efectos agudos y las adaptaciones de diferentes programas de ejercicio físico sobre el rendimiento neuromuscular y la calidad de vida en personas con EM, así como examinar el impacto del confinamiento domiciliario durante la COVID-19 sobre estas variables.

Objetivos específicos:

1. Analizar los efectos del confinamiento domiciliario provocado por la pandemia de la COVID-19 sobre la calidad del sueño objetiva y subjetiva, el control autonómico cardíaco y la calidad de vida en personas con EM.
2. Analizar el impacto del confinamiento en casa provocado por la pandemia de la COVID-19 sobre el rendimiento neuromuscular, la capacidad funcional, la autopercepción física y la ansiedad en personas con EM.
3. Analizar los efectos del confinamiento domiciliario provocado por la pandemia de la COVID-19 sobre la activación central, la actividad muscular, las propiedades contráctiles del músculo y la espasticidad en personas con EM.
4. Determinar la efectividad del entrenamiento aeróbico sobre la aptitud cardiorrespiratoria, la capacidad funcional, el equilibrio y la fatiga en personas con EM, así como determinar el tipo de ejercicio, el modo, la frecuencia y la intensidad que serían más beneficiosos para esta población.
5. Determinar la efectividad de los programas de entrenamiento de fuerza sobre la fuerza, la capacidad funcional, el equilibrio, la percepción de salud general y la fatiga en personas con EM, así como determinar la

dosis óptima de la duración, la frecuencia, las series, las repeticiones, la intensidad, el tipo de ejercicio y el tiempo de recuperación en el entrenamiento de fuerza que es más beneficiosa para esta población.

6. Examinar los efectos agudos del WBVT sobre el rendimiento neuromuscular en personas con EM y comparar dichos efectos entre la condición normoxia e hipoxia.
7. Examinar los efectos agudos del WBVT sobre la función física, el equilibrio y la RFD en personas con EM y comparar dichos efectos entre la condición normoxia e hipoxia.
8. Determinar la relación entre la MPV y la carga relativa en dos ejercicios multiarticulares, uno de tren superior y uno de tren inferior, en personas con EM.
9. Examinar los efectos agudos (una sesión de entrenamiento de fuerza) y crónicos (programa de 10 semanas de entrenamiento de fuerza) sobre la calidad del sueño y la VFC en personas con EM.
10. Estudiar los efectos de 10 semanas de entrenamiento de fuerza sobre la RFD, la movilidad y la calidad de vida en personas con EM.
11. Analizar los beneficios de un programa de 10 semanas de entrenamiento de fuerza sobre la fuerza máxima del tren superior e inferior, la velocidad de la marcha, la resistencia de la marcha, el catastrofismo ante el dolor, la percepción de fatiga y la autopercepción física en personas con EM.
12. Examinar el impacto de 10 semanas de entrenamiento de fuerza sobre la activación voluntaria, la actividad muscular, las propiedades contráctiles del músculo y la espasticidad de los miembros inferiores en personas con EM.
13. Analizar el impacto de un programa de 10 semanas de entrenamiento de fuerza sobre el equilibrio estático en personas con EM.

Hipótesis general:

Los efectos agudos y las adaptaciones a los diferentes programas de ejercicio físico indican un efecto positivo sobre el rendimiento neuromuscular y la

calidad de vida en la población con EM. Sin embargo, el confinamiento domiciliario derivado de la pandemia de la COVID-19 empeora estas variables.

Hipótesis específicas:

1. El confinamiento domiciliario provocado por la pandemia de la COVID-19 empeora el control autonómico cardíaco, la calidad del sueño y la calidad de vida en personas que padecen EM.
2. El rendimiento neuromuscular, la capacidad funcional, la autopercepción física y la ansiedad sufren empeoramientos tras el confinamiento en casa obligado por la pandemia de la COVID-19.
3. El confinamiento domiciliario provocado por la pandemia de la COVID-19 empeora la activación central, la actividad muscular, las propiedades contráctiles del músculo y la espasticidad en la población con EM.
4. El entrenamiento aeróbico incrementa la aptitud cardiorrespiratoria, la capacidad funcional, el equilibrio y la fatiga en personas con EM.
5. El entrenamiento de fuerza mejora la fuerza, la capacidad funcional, el equilibrio, la percepción de salud general y la fatiga en personas con EM.
6. Una sesión de WBVT disminuye, de forma aguda, el rendimiento neuromuscular en personas con EM. Además, la disminución será más acentuada tras la sesión en condición de hipoxia.
7. Una sesión de WBVT disminuye, de forma aguda, la función física, el equilibrio y la RFD en personas con EM. Además, la disminución será más acentuada tras la sesión en condición de hipoxia.
8. La MPV es un método válido y fiable para estimar la fuerza máxima en los ejercicios estudiados en personas con EM.
9. De forma aguda, una sesión de entrenamiento de fuerza empeora la calidad del sueño y la variabilidad de la frecuencia cardíaca en las personas con EM. Sin embargo, de forma crónica, el programa de entrenamiento de fuerza mejora las variables anteriormente mencionadas.
10. El programa de entrenamiento de fuerza mejora la RFD, la movilidad y la calidad de vida en las personas con EM.

11. Un programa de 10 semanas de entrenamiento de fuerza incrementa la fuerza máxima, la velocidad de la marcha, la resistencia de la marcha y la autopercepción física, y disminuye el catastrofismo ante el dolor y la percepción de fatiga en las personas con EM.
12. Un programa de 10 semanas de entrenamiento de fuerza mejora la activación voluntaria, la actividad muscular y la espasticidad en las personas con EM. Sin embargo, las propiedades contráctiles del músculo se mantienen inalteradas tras la intervención.
13. El programa de entrenamiento de fuerza tiene un efecto positivo sobre el equilibrio estático en las personas que padecen EM.

IV – ARTÍCULOS CIENTÍFICOS

IV – ARTÍCULOS CIENTÍFICOS

4.1 ESTUDIO 1: EFECTOS DEL CONFINAMIENTO DOMICILIARIO PROVOCADO POR LA PANDEMIA DE LA COVID-19 EN LAS PERSONAS CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE

De este estudio se derivan los siguientes artículos científicos:

- Effect of COVID-19 home confinement on sleep monitorization and cardiac autonomic function in people with multiple sclerosis: A prospective cohort study.
- The impact of COVID-19 home confinement on neuromuscular performance, functional capacity, and psychological state in Spanish people with Multiple Sclerosis.
- Impact of Lockdown during COVID-19 Pandemic on Central Activation, Muscle Activity, Contractile Function, and Spasticity in People with Multiple Sclerosis.

4.1.1 Effect of COVID-19 home confinement on sleep monitorization and cardiac autonomic function in people with multiple sclerosis: a prospective cohort study.

Autores

Luis Andreu-Caravaca ^{1,2}

Domingo J. Ramos-Campo ³

Pedro Manonelles ¹

Oriol Abellán-Aynés ^{1,2}

Linda H. Chung ⁴

Jacobo Á. Rubio-Arias ⁵

¹ Cátedra Internacional de Medicina del Deporte, Universidad Católica de Murcia. Murcia, España.

² Facultad de Deporte, Universidad Católica de Murcia. Murcia, España.

³ Departamento de Educación, Universidad de Alcalá. Madrid, España.

⁴ Centro de Investigación en Alto Rendimiento Deportivo, Universidad Católica de Murcia. Murcia, España.

⁵ Departamento de Educación, Universidad de Almería. Almería, España.

Revista

Physiology & Behavior

4.1.1.1 Resumen

Antecedentes: Algunos de los síntomas más prevalentes en las personas con EM son la baja calidad del sueño, la disfunción autonómica cardíaca y la baja calidad de vida. Junto con el avance de la enfermedad, estos síntomas se agravan con la inactividad física. Además, el confinamiento domiciliario causado por las restricciones de la pandemia de la COVID-19 podrían haber empeorado estos síntomas. Por ello, este estudio tuvo como objetivo analizar el efecto del confinamiento domiciliario sobre la calidad del sueño objetiva y subjetiva, el control autonómico cardíaco a través de la VFC y la calidad de vida relacionada con la salud en personas con EM.

Métodos: La calidad del sueño, tanto subjetiva, medida con el cuestionario *Karolinska Sleep Diary* (KSD), como a través de la actigrafía, la VFC (Polar H7), y la calidad de vida (*Multiple Sclerosis Quality of Life-54* (MSQOL-54)) fueron analizados antes y tras los dos meses de confinamiento domiciliario en 17 personas con EM (7:10 hombres/mujeres; edad: 43.41±10.88 años; índice de masa corporal (IMC): 24.87±3.31 kg·m⁻²; EDSS: 2.85±1.34).

Resultados: La calidad del sueño a través de actigrafía (eficiencia del sueño: tamaño del efecto (ES)=1.27, p=0.01, tiempo de sueño: ES=0.81, p=0.01) y la calidad del sueño subjetiva (calidad del sueño: ES=-0.34, p=0.05; confort del sueño: ES=0.60, p=0.03; facilidad para conciliar el sueño: ES=0.70, p=0.01; facilidad para despertarse: ES=0.87, p<0.01; y sensación de haber dormido lo suficiente: ES=0.87, p<0.01) empeoró tras el confinamiento domiciliario. No se observaron diferencias en las variables de VFC o de calidad de vida (p≥0.13).

Conclusiones: El confinamiento domiciliario empeoró la calidad del sueño, pero no el control autonómico cardíaco ni la calidad de vida en personas con EM. Estos datos subrayan la importancia de implementar programas de entrenamiento físico en casa en esta población cuando situaciones similares a un confinamiento domiciliario ocurran, minimizando los efectos negativos de la inactividad física, así como sus comorbilidades asociadas.

4.1.1.2 *Introducción*

La EM es una enfermedad neurológica progresiva con una etiología desconocida (196). En general, las personas con EM presentan una baja calidad de vida en comparación con personas sin esta patología (197), principalmente debido a una pobre capacidad funcional (198,199), a una alta fatiga sintomática (200) o a una aumentada debilidad muscular (199). Junto con estos síntomas, las personas con EM experimentan otros problemas como la disfunción autonómica (61). Esta alteración en el SNS y en el SNP, sistemas que constituyen el sistema nervioso autónomo (SNA), afectan a la función cardiovascular (62). Esta complicación puede explicarse por la presencia de lesiones en las áreas del cerebro relacionadas con el control autónomo (201), así como al sedentarismo, estilo de vida común entre las personas con EM (202). La disfunción en el control autonómico cardíaco conduce a un incremento en el riesgo de muerte súbita, arritmias o hipertrofia del ventrículo izquierdo (40), entre otros. Para medir la función autonómica cardíaca se ha utilizado en los últimos años la VFC, estableciéndose como una herramienta válida para observar modificaciones en la actividad del SNA (203).

Estudios previos han determinado que la disfunción autonómica puede conducir a problemas con el sueño en personas con EM (63). La prevalencia de los problemas con el sueño en las personas con EM es muy alta, afectando hasta al 62% de la población con esta enfermedad (204–206). Además, otros estudios han sugerido que los bajos niveles de actividad física encontrados en las personas con EM pueden explicar esta pobre calidad del sueño (65). Esta asociación ha sido apoyada por investigaciones que han mostrado mejoras en la calidad del sueño tras programas de entrenamiento en personas con EM (94,207). Además, la calidad del sueño se interrelaciona con la fatiga sintomática y la calidad de vida en las personas con EM (208). Esta conexión subraya la importancia de mejorar la calidad del sueño en esta población con el objetivo de atenuar algunos de los síntomas comunes de la enfermedad.

A pesar de que el sueño y el ejercicio están mediados por diferentes mecanismos fisiológicos, existe una amplia evidencia que demuestra que el ejercicio físico influencia directamente el sueño (209). Atkinson y Davenne (210)

mostraron que el ejercicio físico mejora el sueño debido al incremento en los niveles de serotonina post-ejercicio, al efecto termorregulador del ejercicio (lo cual estimula las áreas del cerebro somnógenas que inician el sueño) y a la reducción de la ansiedad que se le atribuye. Sin embargo, la inactividad física podría exacerbar los problemas relacionados con el sueño y sus comorbilidades asociadas, como la sarcopenia (211) o la obesidad (212). Una mejor calidad del sueño se relaciona con una disminución en el componente de baja frecuencia, marcador de la modulación simpática, así como una predominancia en el control del sistema vagal. De manera contrapuesta, una pobre calidad del sueño se asocia con un predominio del SNS (213,214).

La emergencia global causada por la COVID-19, enfermedad respiratoria generada por el SARS-CoV-2 (215), condujo a una situación extraordinaria en la que una gran parte de la población mundial se confinó en casa en vistas de reducir la transmisión social. En algunos países como España, el confinamiento domiciliario comenzó en marzo de 2020 y duró más de dos meses. Esto forzó a un cambio en los estilos de vida, disminuyendo de forma significativa los niveles de actividad física de la población en general (216) sin importar la edad o el estado de salud. Como resultado de esto, el estilo de vida sedentario podría haber provocado una disfunción en el sistema cardiovascular (60) y, consecuentemente, perjuicios en otras variables como el control autonómico cardíaco (64) o la calidad del sueño (66). Las personas con EM han ido incluyendo los programas de ejercicio físico en sus rehabilitaciones en base a la evidencia que existe sobre el potencial del ejercicio a la hora de mejorar el sueño y el control autonómico cardíaco tanto en población sana como en personas con patologías (94,217). A pesar de que no existen estudios específicos sobre el impacto del confinamiento por la COVID-19 en esta población, se asume que el periodo de reclusión domiciliar obligó a cambiar los estilos de vida de las personas con EM (principalmente, a una disminución de los minutos activos diarios y del contacto social), de la misma manera que lo ha hecho con la población en general (68). Por esto, es presumible que el sedentarismo derivado de la COVID-19 podría haber empeorado dos de los síntomas más comunes en la EM: la disfunción autonómica cardíaca y la pobre calidad del sueño.

Desde nuestro conocimiento, no existen estudios que hayan analizado el impacto del confinamiento domiciliario debido a las restricciones por la COVID-19 sobre el control autonómico cardiaco, la calidad del sueño y la calidad de vida en personas con EM. Por ello, el objetivo del estudio fue analizar los efectos del confinamiento domiciliario sobre la calidad del sueño subjetiva y objetiva en las personas con EM. En segundo lugar, se examinaron los efectos del confinamiento domiciliario sobre el control autonómico cardíaco basado en la VFC y la calidad de vida relacionada con la salud. Nuestra hipótesis fue que tanto el control autonómico cardíaco como la calidad del sueño y la calidad de vida se verían empeoradas tras el periodo de confinamiento domiciliario en esta población.

4.1.1.3 Métodos

Diseño del estudio: Se llevó a cabo un estudio prospectivo, observacional y de cohortes en el que se analizaron los efectos del confinamiento domiciliario por la COVID-19 sobre el sueño y la función autonómica cardíaca en una muestra de personas con EM. Se realizó el seguimiento en una cohorte. La recogida de los datos se llevó a cabo inmediatamente antes y después del confinamiento domiciliario. Las medidas pre-confinamiento se realizaron durante la semana del 1 al 5 de marzo de 2020. Las medidas post-confinamiento tuvieron lugar en la semana del 8 al 12 de junio de 2020. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad Católica de Murcia y estuvo en consonancia con la Declaración de Helsinki (218). Nos gustaría reconocer que los datos basales fueron tomados, originalmente, para un estudio experimental, el cual tuvo que ser suspendido debido a la irrupción de la pandemia por la COVID-19. Las medidas pre fueron completadas justo antes de la declaración del Estado de Alarma Nacional, lo que obligó a toda la población a confinarse en casa. Cuando las restricciones relativas al confinamiento domiciliario terminaron, creímos importante realizar un seguimiento de estos participantes.

Procedimiento: Las mediciones se llevaron a cabo en el *UCAM Sports Center* (Murcia, España). Los participantes visitaron el laboratorio dos veces. En la primera visita, se explicó a los participantes el protocolo, se les dio un acelerómetro y se les entregaron los cuestionarios. Pasadas 24 h, los participantes volvieron al laboratorio para devolver los cuestionarios cumplimentados y los

acelerómetros a los investigadores. La calidad del sueño a través de la actigrafía, la calidad del sueño subjetiva, la actividad autonómica cardíaca nocturna y la calidad de vida se midieron antes y después del confinamiento. No se monitorizaron las variables durante las semanas del confinamiento.

Participantes: El reclutamiento de los participantes se realizó a través de la asociación local de EM. Participaron en este estudio 18 personas con EM. Un neurólogo diagnosticó con EMRR o EMSP, de acuerdo con los criterios de McDonald (219), con carácter previo al inicio del estudio. Los participantes fueron incluidos si se encontraban en la fase estable de la enfermedad y eran capaces de andar independientemente más de 10 m. Los participantes fueron excluidos si presentaban uno o más de los siguientes criterios: 1) EDSS menor de 1 o mayor de 6, 2) recaída en los 12 meses previos, 3) tratamiento con corticoesteroides en los dos meses previos, 4) estaban envueltos en un programa de entrenamiento en los cuatro meses previos, y 5) realizaban un programa de entrenamiento en casa durante el confinamiento domiciliario. Antes de comenzar el estudio, todos los participantes leyeron y firmaron un documento de consentimiento informado.

VARIABLES PRINCIPALES:

Calidad del sueño a través de actigrafía y calidad del sueño subjetiva. La calidad del sueño, tanto a través de actigrafía como subjetiva, se midió durante dos noches (una noche pre y una noche post-confinamiento domiciliario). La calidad del sueño a través de la actigrafía se analizó utilizando un sistema de monitorización de actividad *Actiwatch wGT3X-BT* (Cambridge Neurotechnology, Cambridge, Reino Unido), el cual contiene un acelerómetro piezo-eléctrico. Los participantes llevaban este acelerómetro en la muñeca no dominante. Se establecieron ocho datos por *epoch* para fijar el umbral bajo de la sensibilidad actigráfica. Se utilizó el software de análisis del sueño *Actiwatch* para analizar los datos registrados desde el inicio del descanso nocturno (hora de acostarse) hasta el inicio de la actividad diurna (hora de despertarse). Se obtuvo la eficiencia del sueño (%), el porcentaje de tiempo dormido, el tiempo en la cama (min), el tiempo real de sueño (min), la hora real de despertarse (min), el número de despertares y el tiempo medio de cada despertar (min). Los participantes también completaron el KSD (220) para medir la calidad del sueño subjetiva. El KSD analizó los

siguientes parámetros: calidad del sueño (1 = muy pobre; 5 = muy buena), confort del sueño (1 = muy inquieto; 5 = muy tranquilo), facilidad para dormirse: 1 = muy difícil; 5 = muy tranquilo), despertar (1 = desperté demasiado temprano; 5 = no desperté temprano), facilidad para despertar (1 = muy difícil; 3 = muy fácil), sensación de descanso (1 = no descansé en absoluto; 3 = completamente descansado), y sensación de haber dormido lo suficiente (1 = no, definitivamente muy poco; 5 = sí, definitivamente lo suficiente).

VARIABLES SECUNDARIAS:

Análisis de la VFC. El análisis de la VFC se llevó a cabo utilizando un sensor de frecuencia cardíaca Polar H7 (Kempele, Finlandia) para medir los intervalos R-R durante la noche en el pre y post-confinamiento. El análisis de las variables de la VFC se hizo con el software Kubios HRV 3.0 (Kuopio, Finlandia). Adicionalmente, y si era necesario, la corrección de los artefactos se desarrolló con el mismo software aplicando filtros de umbral muy bajo, bajo o medio (221). La media de los intervalos R-R (RR), la desviación estándar (DE) de los intervalos RR consecutivos (SDNN), la media de la raíz cuadrada de la diferencia de los intervalos R-R consecutivos (RRMSSD) y el porcentaje de los intervalos consecutivos que difieren en más de 50 ms (pNN50) fueron medidos. Además, se aplicó la Transformada Rápida de Fourier para convertir los datos R-R en componentes del dominio de la frecuencia como integrales de la curva de densidad espectral de potencia respectiva. Los componentes del dominio de la frecuencia fueron: la potencia de alta frecuencia (HF; 0.15-1.0 Hz), la potencia de baja frecuencia (LF; 0.04-0.15 Hz) y la relación LF/HF. Además, la HF se expresó como un valor transformado en logaritmo natural (HFln). Por último, se calcularon las variables del gráfico de Poincaré, como la DE de la variabilidad instantánea del intervalo R-R latido a latido (SD1) y la DE de la variabilidad continua del intervalo R-R a largo plazo (SD2), con el fin de calcular la puntuación de estrés (SS; ecuación $1000 \times 1/SD2$) y la relación simpática/parasimpática (S/PS; ecuación $SS/SD1$).

MSQOL-54. Los participantes completaron la versión española del cuestionario válido y fiable MSQOL-54 (222). El MSQOL-54 es un cuestionario de autoinforme estructurado que contiene 14 subescalas: función física, limitaciones

de rol por problemas físicos, limitaciones de rol por problemas emocionales, dolor, bienestar emocional, energía, percepción de salud, función social, función cognitiva, problemas de salud, función sexual, satisfacción con la función sexual, cambios en la salud y calidad de vida general. Del cuestionario MSQOL-54 se derivan dos resúmenes de puntuaciones: componente de salud física (suma de la función física, percepción de salud, energía, limitación de rol por problemas físicos, dolor, función sexual, función social y problemas de salud) y el componente de salud mental (suma de los problemas de salud, calidad de vida general, bienestar emocional, limitación de rol por problemas emocionales y función cognitiva). Una mayor puntuación en cada subescala o componente corresponde con una mayor calidad de vida.

Sesgo: El sesgo de autoselección está presente en este estudio. Sin embargo, al tratarse de un estudio de cohorte prospectivo, no se puede evitar el sesgo de autoselección. Además, en este estudio puede haber un sesgo de confusión ya que las variables analizadas pueden estar influidas por otros factores no controlados (por ejemplo, la dieta o los contactos sociales). No obstante, estos factores de confusión son inherentes al estado excepcional del confinamiento domiciliario y, por tanto, en su conjunto son objeto de esta investigación.

Métodos estadísticos: Tanto la recogida de datos como el tratamiento y el análisis se desarrollaron utilizando el paquete estadístico *SPSS* para *Windows* (versión 20.0; SPSS, Inc., Chicago, IL, EE.UU.). Se calcularon los estadísticos descriptivos (media y DE). Antes de utilizar las pruebas paramétricas, se confirmó el supuesto de normalidad con la prueba de Shapiro-Wilks. Se utilizó la prueba *t* de Student para muestras emparejadas o su equivalente no paramétrico (prueba de Wilcoxon) para comprobar si se producían cambios significativos en las diferencias entre antes y después del confinamiento domiciliario. Se estableció un nivel de $p \leq 0.05$ para indicar significación estadística. Los valores de ES se calcularon utilizando las guías de Cohen (223). Los valores umbral para el ES fueron ≥ 0.1 (pequeño), ≥ 0.3 (moderado), ≥ 1.2 (grande), y ≥ 2.0 (muy grande) (224).

4.1.1.4 Resultados

Al comienzo, 25 participantes con EM fueron consultados para participar en este estudio. De estos 25 participantes, 18 cumplieron los criterios de inclusión y participaron en la investigación. Finalmente, 17 personas con EM completaron el estudio, ya que un participante abandonó debido a incompatibilidades con el horario de mediciones. La Tabla 2 muestra las características de los participantes.

Tabla 2. Características de los participantes (n=17).

Características	Media \pm DE
Edad (años)	43.50 \pm 11.23
Sexo (hombres:mujeres)	7:10
EDSS (u.a.)	2.87 \pm 1.38
Tipo de EM (EMRR:EMSP)	15:2
Peso (kg)	70.63 \pm 12.34
Altura (cm)	167.69 \pm 7.18
Masa magra (kg)	51.70 \pm 9.56
Masa grasa (%)	27.46 \pm 9.80
IMC (kg*m ⁻²)	25.01 \pm 3.36

Los datos son presentados como media \pm DE.

DE: Desviación estándar; EDSS: *Expanded disability status scale*; EM: Esclerosis múltiple; EMRR: Remitente recurrente; EMSP: Secundaria progresiva; IMC: Índice de masa corporal.

No hubo pérdida de datos en ninguna de las variables analizadas de los 17 participantes del estudio. Las visitas post tuvieron lugar 10 semanas después, ya que esta fue la duración del Estado de Alarma en España (desde mediados de marzo hasta finales de mayo).

Efectos del confinamiento domiciliario sobre la calidad del sueño: La calidad del sueño medida a través de actigrafía empeoró significativamente con ES moderados y grandes en la eficiencia del sueño (ES=1.27, p=0.01) y en el tiempo de sueño (ES=0.81, p=0.01), respectivamente, tras el confinamiento domiciliario (Tabla 3). Además, se encontraron descensos significativos con

efectos moderados sobre la calidad del sueño subjetiva (ES=0.54, $p=0.05$), el confort del sueño (ES=0.60; $p=0.03$), la facilidad para quedarse dormido (ES=0.79, $p=0.01$), la facilidad para despertar (ES=0.87, $p<0.01$), y la sensación de haber dormido lo suficiente (ES=0.87, $p<0.001$) (Tabla 4).

Tabla 3. Efectos pre-post en la calidad del sueño actigráfica.

a)

Calidad del sueño actigráfica	Pre	Post	$\Delta\pm\Delta DE$	t
Latencia (min)	9.9 \pm 4.3	11.3 \pm 6.5	0.16 \pm 0.42	-1.27
Eficiencia del sueño (%)	89.4 \pm 6.6	84.9 \pm 6.9	-0.05 \pm 0.04	4.90
Tiempo en la cama (min)	451.2 \pm 75.6	429.5 \pm 75.9	-0.04 \pm 0.11	1.65
Tiempo real de sueño (min)	401.8 \pm 67.4	364.8 \pm 71.5	-0.09 \pm 0.12	3.13
Tiempo real de despertares (min)	40.1 \pm 30.9	44.5 \pm 24.1	0.54 \pm 1.47	-0.95
Despertares (n)	11.9 \pm 8.4	14.3 \pm 6.8	0.53 \pm 0.87	-1.43
Tiempo medio de cada despertar (min)	3.7 \pm 1.8	3.3 \pm 1.4	-0.03 \pm 0.32	1.30

b)

Calidad del sueño actigráfica	p	Tamaño del efecto	IC 95%	
			Inferior	Superior
Latencia (min)	0.22	-0.34	-0.87	0.21
Eficiencia del sueño (%)	0.01	1.27	0.57	1.94
Tiempo en la cama (min)	0.12	0.42	-0.11	0.95
Tiempo real de	0.01	0.81	0.21	1.39

sueño (min)				
Tiempo real de despertares (min)	0.36	-0.25	-0.76	0.27
Despertares (n)	0.18	-0.37	-0.89	-0.16
Tiempo medio de cada despertar (min)	0.21	0.33	-0.19	0.85

DE: Desviación estándar; IC: Intervalo de confianza.

Tabla 4. Efectos pre-post en la calidad del sueño subjetiva.

a)

KSD	Pre	Post	$\Delta \pm \Delta DE$	t
Calidad del sueño	3.4 \pm 0.9	2.8 \pm 1.0	-0.1 \pm 0.4	2.18
Confort del sueño	3.1 \pm 1.4	2.6 \pm 1.2	-0.1 \pm 0.2	2.41
Facilidad para quedarse dormido	3.3 \pm 1.1	2.6 \pm 1.2	-0.2 \pm 0.3	3.15
Despertar	1.8 \pm 0.5	1.6 \pm 0.5	-0.1 \pm 0.2	1.73
Facilidad para despertar	3.8 \pm 0.8	3.1 \pm 0.8	-0.2 \pm 0.2	3.47
Sensación de descanso	2.4 \pm 0.5	2.0 \pm 0.7	-0.1 \pm 0.3	2.09
¿Has dormido lo suficiente?	3.3 \pm 0.8	2.6 \pm 0.9	-0.2 \pm 0.2	3.47

b)

KSD	p	Tamaño del efecto	IC 95%	
			Inferior	Superior
Calidad del sueño	0.05	0.54	0.01	1.07
Confort del sueño	0.03	0.60	0.06	1.13
Facilidad para quedarse dormido	0.01	0.79	0.21	1.34
Despertar	0.10	0.43	-0.09	0.94
Facilidad para despertar	<0.01	0.87	0.28	1.44
Sensación de descanso	0.05	0.52	-0.01	1.04

¿Has dormido lo suficiente?	<0.01	0.87	0.28	1.43
-----------------------------	-------	------	------	------

IC: Intervalo de confianza; DE: Desviación estándar; KSD: *Karolinska Sleep Diary*.

Efectos del confinamiento domiciliario sobre el control autonómico cardíaco: En base a las variables de la VFC analizadas (Tabla 5), la RR mostró una tendencia al incremento con un efecto moderado tras el confinamiento domiciliario (ES=-0.39, $p=0.14$), indicando una menor frecuencia cardíaca. Además, hubo una tendencia al descenso con un efecto moderado en la S/PS (ES=0.38, $p=0.15$), sugiriendo una disminución de la actividad simpática.

Tabla 5. Efectos pre-post en la variabilidad de la frecuencia cardíaca durante el sueño.

a)

VFC	Pre	Post	$\Delta\pm\Delta DE$	t
RR (ms)	893.0 \pm 116.0	944.0 \pm 118.0	0.07 \pm 0.16	-1.56
SDNN (ms)	56.3 \pm 34.6	64.3 \pm 39.1	0.30 \pm 0.82	-1.09
RMSSD (ms)	26.5 \pm 17.8	25.3 \pm 14.8	-0.01 \pm 0.20	1.01
pNN50 (%)	7.8 \pm 13.9	5.9 \pm 8.3	0.48 \pm 1.44	1.19
HFln	5.3 \pm 0.9	5.2 \pm 0.79	-0.01 \pm 0.14	0.96
LF/HF	2.6 \pm 1.7	2.1 \pm 1.2	0.14 \pm 1.23	1.53
SS	18.5 \pm 10.5	17.2 \pm 10.3	0.02 \pm 0.41	0.57
S/PS	1.4 \pm 1.1	1.2 \pm 0.9	0.05 \pm 0.46	0.91

b)

VFC	p	Tamaño del efecto	IC 95%	
			Inferior	Superior
RR (ms)	0.14	-0.39	-0.89	0.12
SDNN (ms)	0.29	-0.27	-0.77	0.23
RMSSD (ms)	0.32	0.25	-0.25	0.75
pNN50 (%)	0.25	0.30	-0.21	0.80
HFln	0.35	0.24	-0.26	0.73
LF/HF	0.15	0.38	-0.13	0.89
SS	0.57	0.14	-0.35	0.63

S/PS	0.38	0.23	-0.27	0.72
DE: Desviación estándar; HFln: Logaritmo natural de la potencia de alta frecuencia; IC: Intervalo de confianza; LF/HF: Ratio alta frecuencia/baja frecuencia; pNN50: Porcentaje de los intervalos consecutivos que difieren en más de 50 ms; RMSSD: Media de la raíz cuadrada de la diferencia de los intervalos R-R consecutivos; RR: Media de los intervalos R-R; SDNN: Desviación estándar de los intervalos RR consecutivos; S/PS: Ratio simpático/parasimpático; SS: Puntuación de estrés; VFC: Variabilidad de la frecuencia cardíaca.				

Efectos del confinamiento domiciliario sobre la calidad de vida: Se observó una tendencia a la disminución con efecto moderado (ES=0.39; p=0.13) en la subescala de función cognitiva. No hubo cambios en las demás subescalas o las puntuaciones de resumen del MSQOL-54 (Tabla 6).

Tabla 6. Efectos pre-post en el cuestionario *Multiple Sclerosis of Quality of Life-54*.

a)

MSQOL-54	Pre	Post	$\Delta\pm\Delta DE$	t
Función física	57.9 \pm 32.7	55.0 \pm 32.9	-0.09 \pm 0.28	1.16
Limitaciones de rol por problemas físicos	54.4 \pm 47.0	47.1 \pm 43.2	-0.46 \pm 0.46	0.59
Limitaciones de rol por problemas emocionales	66.7 \pm 40.8	72.5 \pm 39.5	0.13 \pm 0.23	-0.90
Dolor	68.3 \pm 27.2	74.0 \pm 25.8	0.15 \pm 0.39	-1.18
Bienestar emocional	44.9 \pm 10.1	44.7 \pm 10.9	-0.01 \pm 0.13	0.17
Energía	45.4 \pm 12.0	49.6 \pm 19.6	0.11 \pm 0.45	-1.01
Percepción de salud	37.4 \pm 11.7	35.7 \pm 10.4	0.01 \pm 0.27	0.62
Función social	67.6 \pm 20.4	68.6 \pm 18.5	0.05 \pm 0.27	-0.42
Función cognitiva	70.9 \pm 19.8	66.8 \pm 22.3	-0.06 \pm 0.18	1.59
Problemas de salud	67.4 \pm 19.7	66.5 \pm 21.3	-0.01 \pm 0.18	0.94
Función sexual	86.3 \pm 17.9	84.3 \pm 16.9	0.46 \pm 1.95	0.70
Cambio en la salud	45.6 \pm 30.9	42.6 \pm 26.2	0.02 \pm 0.37	-0.57
Satisfacción sexual	64.7 \pm 39.6	67.6 \pm 35.1	0.20 \pm 0.61	0.49

Calidad de vida general	57.7±15.5	56.2±15.8	0.02±0.28	0.32
Componente de salud física	60.0±15.4	60.1±14.4	0.05±0.36	-0.02
Componente de salud mental	61.4±12.9	61.4±11.4	0.01±0.10	0.08
<i>b)</i>				
IC 95%				
MSQOL-54	<i>p</i>	Tamaño del efecto	Inferior	Superior
Función física	0.26	0.28	-0.21	0.76
Limitaciones de rol por problemas físicos	0.58	0.14	-0.34	0.61
Limitaciones de rol por problemas emocionales	0.38	-0.22	-0.69	0.27
Dolor	0.25	-0.29	-0.77	0.20
Bienestar emocional	0.87	0.04	-0.43	0.52
Energía	0.33	-0.25	-0.73	0.24
Percepción de salud	0.54	0.15	-0.33	0.63
Función social	0.68	-0.10	-0.58	0.38
Función cognitiva	0.13	0.39	-0.11	0.88
Problemas de salud	0.36	0.23	-0.26	0.71
Función sexual	0.49	0.17	-0.31	0.65
Cambio en la salud	0.58	-0.14	-0.36	0.34
Satisfacción sexual	0.63	0.12	-0.40	0.60
Calidad de vida general	0.76	0.08	-0.48	0.55
Componente de salud física	0.99	-0.01	-0.46	0.47
Componente de salud mental	0.94	0.02		0.49

IC: Intervalo de confianza; MSQOL-54: Cuestionario 'Multiple Sclerosis Quality of Life-54'.

4.1.1.5 *Discusión*

El presente estudio mostró que el confinamiento domiciliario causado por las restricciones causadas por la pandemia de la COVID-19 conducen a un descenso de la calidad del sueño en personas con EM. Sin embargo, de forma contraria a nuestra hipótesis, el control autonómico cardíaco y la calidad de vida no se vieron alteradas tras este periodo de confinamiento.

Calidad del sueño: Bajo nuestro conocimiento, este es el primer estudio que evalúa el impacto del confinamiento domiciliario forzado por la COVID-19 sobre la calidad del sueño en las personas con EM. Nuestra muestra sufrió un descenso de la eficiencia del sueño y del tiempo de sueño medidos a través de actigrafía. Además, se encontraron descensos significativos en la calidad del sueño subjetiva, en el confort del sueño, en la facilidad para quedarse dormido, en la facilidad para despertarse y en la sensación de haber dormido lo suficiente medidos a través del cuestionario KSD. Investigaciones previas han mostrado que bajos niveles de actividad física empeoran la calidad del sueño, tanto en población clínica como en la población general (225–227). Esta asociación entre la actividad física y el sueño se ha estudiado en personas con EM, reflejando que aquellos con mayores niveles de actividad física presentan menores problemas con el sueño (228). Junto con el factor del sedentarismo, las personas con EM presentan mayor prevalencia de problemas con el sueño que la población no clínica (204–206). Los datos de eficiencia del sueño en el pre-confinamiento medidos a través de la actigrafía en nuestra muestra están en línea con los encontrados por otros autores en personas con moderada discapacidad por EM (229,230). Sin embargo, los datos post-confinamiento están por debajo de los niveles habituales encontrados en la literatura en esta población (<85% de eficiencia del sueño) (229,230). En esta línea, los resultados del KSD obtenidos en el pre-confinamiento van acorde con los valores de la literatura en adultos con problemas ocasionales del sueño (231), mientras que los datos post-confinamiento estuvieron por debajo de los valores observados en esta población.

Esta disminución muestra el gran impacto del sedentarismo casi absoluto que las personas con EM han experimentado durante el confinamiento sobre la calidad del sueño. A pesar de que las personas con EM suelen presentar bajos

niveles de actividad física (232), el confinamiento domiciliario les obligó a disminuir aún más sus niveles de actividad diaria, como han demostrado diferentes autores recientemente en otras poblaciones (216,233). La asociación entre la calidad del sueño y el ejercicio físico ha sido ampliamente estudiada y coincide con nuestros resultados (234).

Los datos obtenidos a través de la actigrafía y los conseguidos con el cuestionario KSD van en la misma línea, ya que ambos muestran descensos en las principales variables de calidad del sueño tras el confinamiento domiciliario. Aunque las dos herramientas (actigrafía (235) y KSD (236)) han sido validadas para la medición de la calidad del sueño, se sugiere que la actigrafía subestima la duración y la latencia del sueño y sobreestima los despertares en relación con los cuestionarios (237,238). Esta puede ser una de las razones por las que los resultados de ambos cuestionarios difieren en algunas variables tanto en el pre como en el post-confinamiento.

El sueño está regulado por diferentes factores neuroquímicos y bioquímicos, como las citoquinas proinflamatorias, las prostaglandinas, la melatonina, la serotonina, el cortisol o la hormona liberadora de la hormona del crecimiento (239,240). Los niveles de estos factores regulan los procesos relacionados con el sueño. Al-Sharman et al. (241) concluyeron que el ejercicio físico influye en las concentraciones de estos biomarcadores, y que los cambios en sus niveles dan lugar a mejoras en la calidad del sueño en personas con EM. Por lo tanto, la inactividad física forzada por el confinamiento puede haber modificado los niveles de estos biomarcadores produciendo mayores problemas de sueño. Además, el efecto termorregulador del ejercicio y la reducción de parámetros como la espasticidad o la ansiedad, tanto de forma aguda como crónica, tras el ejercicio físico puede explicar la disminución de la calidad del sueño encontrada en nuestra muestra tras el confinamiento (210).

Mejorar la calidad del sueño, especialmente en población con EM, debería ser un objetivo prioritario para los educadores físico-deportivos debido a la estrecha relación entre el sueño y otras comorbilidades. Los problemas con el sueño se han asociado con pronunciadas pérdidas de masa muscular (sarcopenia)

(211), alta fatiga (242), dolor (243) o problemas psicológicos. A pesar de que se necesita más investigación, la relación entre el sueño y los diferentes procesos regulados por el sistema nervioso central, como son el dolor o la fatiga, sugieren que existe una importante conexión entre ambos mecanismos.

Ha sido ampliamente estudiado que el ejercicio físico es, junto con el tratamiento farmacológico, una de las estrategias más utilizadas para mejorar la calidad del sueño en población con problemas neurológicos, como el Parkinson (244) o la EM (207). Por lo tanto, si el confinamiento ocasionado por la pandemia volviera a ocurrir, sería necesario implementar estrategias generales que englobaran programas de entrenamiento físico en casa para esta población con el objetivo de mitigar algunos de los problemas asociados con el comportamiento sedentario, junto con los beneficios del ejercicio desde el punto de vista fisiológico y psicológico (232,245–247).

Control autonómico cardíaco: Los valores de la VFC no se modificaron tras el confinamiento domiciliario en nuestra muestra. Un estudio previo mostró que las personas con EM presentan una VFC más baja en comparación con la población sana (248). Los datos de la VFC también fueron inferiores en nuestro estudio en comparación con los valores publicados en el estudio previamente mencionado. En esta línea, otro estudio informó que los sujetos sufrieron reducciones significativas de la VFC después de ocho semanas de confinamiento en Francia en población general (64), lo que contrasta con nuestra falta de cambio en la VFC después de las 10 semanas de confinamiento domiciliario. Estas diferencias pueden explicarse por el hecho de que los individuos sanos presentaban valores de VFC más elevados al principio y pueden tener más posibilidades de sufrir una mayor modulación autonómica cardíaca debido al estrés del confinamiento. Dado que nuestros pacientes con EM mostraron valores de la VFC en los percentiles inferiores de los valores normales (249), esto puede explicar por qué estos valores no pudieron disminuir más en un periodo de tiempo tan corto, incluso bajo factores de estrés ambiental como el confinamiento. No hay estudios previos que analicen el efecto del confinamiento domiciliario sobre la modulación autonómica en pacientes con EM. Sin embargo, un estudio reciente, en consonancia con nuestros resultados, realizó un seguimiento de

pacientes con EM durante tres meses y no observó cambios en la VFC (250). Por lo tanto, parece que son necesarios períodos más largos para observar cambios significativos de la VFC en pacientes con EM. Así, la ausencia de cambios en la VFC tras el confinamiento puede ser explicada por la ya existente disfunción en el control autonómico cardíaco.

Por otro lado, se ha demostrado que, en condiciones normales de la vida diaria, no se observa una disminución de la RMSSD en períodos de 12 a 16 semanas en población con otras patologías (251,252). Sin embargo, se ha establecido que la RMSSD disminuye significativamente durante el desentrenamiento, es decir, si se han producido adaptaciones previas tras la realización de protocolos de ejercicio físico en personas con patologías. Por lo tanto, esto podría explicar en parte la reducción de la VFC en otros estudios (248) ya que se realizó en personas que siguieron protocolos de entrenamiento previos y sufrieron desentrenamiento durante la reclusión en casa. Dado que nuestros participantes no realizaron ningún acondicionamiento físico previo, es probable que la modulación vagal no disminuyese por la ausencia del proceso de desentrenamiento. Asimismo, parece que el estrés del confinamiento domiciliario sobre la modulación autonómica podría haber afectado a nuestra población con EM en menor medida en comparación con la población activa (64).

Calidad de vida: La calidad de vida, medida con el cuestionario MSQOL-54, no cambió significativamente en ninguna de las subescalas tras el confinamiento domiciliario en nuestros participantes con EM. A pesar de que el cambio fue pequeño y no significativo, todas las variables mostraron la misma tendencia. La falta de cambio puede deberse a que los valores pre-test ya eran muy bajos, por lo que empeorar significativamente era realmente complicado. Estos hallazgos contrastan con otros estudios que han encontrado descensos en la calidad de vida relacionada con la salud tras periodos de inactividad física, como el producido durante el confinamiento en casa por la pandemia de la COVID-19, en población sin (68) y con patologías (253,254). Sin embargo, en línea con nuestros resultados, otras investigaciones no observaron cambios en la calidad de vida tras el confinamiento por COVID-19 en poblaciones con enfermedades neurológicas, como el Alzheimer (255). En personas con EM se ha establecido que

la calidad de vida se encuentra influenciada por una red de variables en la que el dolor, la fatiga sintomática y la calidad del sueño juegan un importante rol (206,256). En este estudio evidenciamos descensos en la calidad del sueño, pero no en la calidad de vida tras el confinamiento. La ausencia de cambio en la calidad de vida tras el confinamiento domiciliario puede deberse a alguna de las siguientes razones. La primera de ellas radica en que las puntuaciones obtenidas en las subescalas del cuestionario (por ejemplo, en la función física o en la calidad de vida general) fueron bajas en el pre-confinamiento respecto a las encontradas por otros estudios en EM con discapacidad moderada (135). Nuestra muestra presentaba moderada discapacidad y no ejecutaba ejercicio físico con carácter previo a la participación en este estudio. Por tanto, las consecuencias de la inactividad física causadas por el confinamiento domiciliario sobre los componentes físico y mental pueden haber sido menos acentuadas que en una población con un menor nivel de discapacidad (EDSS < 3) que haya experimentado una interrupción en sus programas de entrenamiento o en su actividad física como consecuencia del confinamiento. En segundo lugar, algunos de los componentes evaluados en el MSQOL-54, como la función sexual o la función cognitiva, necesitan períodos de tiempo más largos para que se puedan observar cambios significativos en su función. Por lo tanto, los estudios que han analizado los cambios en variables como la función cognitiva tras periodos de inactividad (257) o programas de entrenamiento físico (246) han utilizado periodos de tiempo más largos (>24 semanas).

4.1.1.6 Limitaciones

El presente estudio tiene algunas limitaciones. Una de ellas es la heterogeneidad de la muestra, ya que estaba compuesta por participantes de diferente sexo (hombres y mujeres), diferentes subtipos de la enfermedad (EMRR y EMSP) y diferente estado de discapacidad (rango EDSS: 1-6). Otra limitación es que este estudio únicamente realizó mediciones en dos puntos temporales (antes y después del confinamiento domiciliario). Habría sido interesante realizar más mediciones intermedias para examinar el curso temporal de los efectos del confinamiento en casa. Sin embargo, debido a las restricciones legales sobre la movilidad durante el confinamiento no fue posible realizar mediciones intermedias de la VFC. Otra limitación es que no disponíamos de más

información sociodemográfica de los participantes que nos hubiera ayudado a interpretar y comparar nuestros resultados con los de la literatura. Aunque la muestra utilizada en nuestro estudio está dentro de las características comunes de este grupo, los resultados de este estudio deben tomarse con cautela porque la muestra es pequeña y heterogénea, lo que puede afectar a la validez externa del estudio.

4.1.1.7 Conclusiones

Se observó un empeoramiento en las variables de calidad del sueño en nuestra población. Estos resultados demuestran el gran impacto del confinamiento domiciliario y el estilo de vida sedentario en los problemas relacionados con el sueño en esta población. Además, y en contra de la hipótesis, el control autonómico cardíaco y la calidad de vida no se vieron modificados. Aun así, estos resultados ponen de manifiesto la necesidad de planificar programas de entrenamiento en casa para las personas con EM si se volviera a producir una situación similar, con el fin de disminuir las consecuencias de la inactividad física y, por tanto, las posibles comorbilidades asociadas a las conductas sedentarias.

4.1.2 The impact of COVID-19 home confinement on neuromuscular performance, functional capacity, and psychological state in Spanish people with Multiple Sclerosis.

Autores

Luis Andreu-Caravaca ^{1,2}

Domingo J. Ramos-Campo ²

Linda H. Chung ³

Pedro Manonelles ¹

Oriol Abellán-Aynés ^{1,2}

Jacobo Á. Rubio-Arias ⁴

¹ Cátedra Internacional de Medicina del Deporte, Universidad Católica de Murcia. Murcia, España.

² Facultad de Deporte, Universidad Católica de Murcia. Murcia, España.

³ Centro de Investigación en Alto Rendimiento Deportivo, Universidad Católica de Murcia. Murcia, España.

⁴ LFE Grupo de Investigación, Departamento de Salud y Rendimiento Humano, Facultad de Ciencias de la Actividad Física y Deporte, INEF, Universidad Politécnica de Madrid. Madrid, España.

Revista

Multiple Sclerosis and Related Disorders

4.1.2.1 Resumen

Antecedentes: La pandemia por la COVID-19 causó un confinamiento global de más de dos meses. Como resultado, la población disminuyó drásticamente sus niveles de actividad física. Las consecuencias de este súbito estilo de vida sedentario en las personas con EM en España son desconocidas. Nuestro objetivo fue examinar el impacto del confinamiento domiciliario de la COVID-19 sobre el rendimiento neuromuscular, la capacidad funcional, la autopercepción física y la ansiedad en personas con EM.

Métodos: Participaron en este estudio 18 personas con EM (8:10 hombres/mujeres, edad: 43.41 ± 10.88 años, EDSS: 2.85 ± 1.34). Se midió la RFD, la fuerza voluntaria isométrica máxima (MVIC) durante la extensión de rodilla en ambas piernas, el test *Timed Up and Go* (TUG), el *sit-to-stand*, el test de 6 min marcha (6-MWT), el test de 10 m marcha (10-MWT), el cuestionario de autopercepción física (PSQP) y el cuestionario de ansiedad rasgo y estado (STAI) tanto antes como después del confinamiento.

Resultados: Se observó un efecto moderado, pero no significativo, en el test *sit-to-stand* ($p=0.07$; $ES=-0.48$) en comparación con el pre-confinamiento. Hubo un incremento significativo en el TUG ($p=0.02$; $ES=-0.67$). Las puntuaciones en el PSQP disminuyeron ($p=0.01$; $ES=0.79$) y en el cuestionario STAI-estado incrementaron ($p=0.01$; $ES=-0.65$) tras el confinamiento domiciliario.

Conclusión: El confinamiento domiciliario tuvo un impacto en la capacidad funcional, la autopercepción física y la ansiedad estado. Sin embargo, el rendimiento neuromuscular no se vio alterado tras el confinamiento domiciliario.

4.1.2.2 *Introducción*

La pandemia de la COVID-19 causada por el virus SARS-CoV-2 (258) ha creado una emergencia global desde comienzos de 2020. Los gobiernos han adoptado acciones preventivas para reducir el riesgo de transmisión por los contactos sociales. En muchos países, el confinamiento domiciliario ha durado, como en España, más de dos meses. Este periodo de confinamiento ha afectado a toda la población, sin importar edad o estado de salud previo. Recientemente, una encuesta mundial mostró que la salud mental y los comportamientos de estilo de vida (por ejemplo, actividad física, dieta, calidad del sueño o contactos sociales) se vieron alterados en la población en general durante el confinamiento por la COVID-19. Los autores mostraron que un gran número de los individuos experimentaron problemas psicológicos y emocionales (de +10% a +16.5%, respectivamente, en comparación con antes del confinamiento domiciliario). Además, estos parámetros psicosociales fueron asociados con los comportamientos de estilo de vida no saludables: (i) inactividad física (+15.2%) y social (+71.2%), (ii) pobre calidad del sueño (+12.8%), y (iii) comportamientos nutricionales no saludables (+10%) (48). En línea con investigaciones previas, se ha demostrado que el confinamiento domiciliario condujo a un incremento en los problemas psicológicos (50), sociales y comportamentales (51,52). Entre ellos, los niveles de actividad física se vieron drásticamente reducidos (53). En este contexto, mucha gente se vio forzada a adoptar un estilo de vida inactivo y sedentario (53–55). La inactividad física y los estilos de vida sedentarios derivados por la COVID-19 se asocian con un alto riesgo de enfermedad cardiovascular (56) y con una pobre calidad del sueño (57). Además, en general, se ha demostrado que un estilo de vida sedentario se relaciona con bajos niveles de fuerza y capacidad funcional (58,59), lo cual sugiere que el confinamiento causado por la COVID-19 podría conducir a una situación similar a la producida por un estilo de vida sedentario. De forma añadida, la inactividad física impacta negativamente sobre el sistema muscular en un corto periodo de tiempo, resultando en un descenso significativo en el tamaño muscular, en alteraciones en las propiedades contráctiles de las fibras musculares y en pérdidas en la fuerza por unidad de área de sección transversal (60). Investigaciones recientes sugieren que la inactividad causada por la COVID-19 provocó una degeneración en el

sistema nervioso central (60). Además, la literatura indica que las pérdidas de fuerza no solo se deben a la ausencia de estrés mecánico sino también a un proceso degenerativo. Por lo tanto, los programas de ejercicio físico, como estrategias de salud pública, son importantes a la hora de evitar el rápido deterioro producido por la inactividad física en la población general y, específicamente, en aquella población con patologías como son los pacientes con EM.

Hasta ahora, no existen estudios concluyentes que hayan determinado la prevalencia de la COVID-19 en personas con EM. Sin embargo, un estudio reciente (3028 personas con EM) mostró que solo 17 personas (0.58%) resultaron positivos en la COVID-19 (67). A pesar de que no está claro cómo la COVID-19 afecta a estos pacientes, un estilo de vida sedentario debido al confinamiento domiciliario (259) podría haber acentuado los síntomas en estos pacientes, acelerando los problemas y discapacidades de la enfermedad (45,46). En general, los pacientes con EM presentan una mayor debilidad muscular en comparación con la población en general (260). Además, la inactividad física, comportamiento que es más prevalente en las personas con EM en comparación con sujetos sanos (44), exacerba los problemas en estas variables en esta población.

Tanto en la literatura científica como en la clínica práctica, el ejercicio físico ha mostrado ser efectivo a la hora de disminuir el progreso de las deficiencias funcionales y la debilidad muscular relacionadas con la propia enfermedad de la EM (20,79). Incrementos en la fuerza, mejoras en la calidad de vida y la capacidad funcional, así como reducciones en la fatiga sintomática y la ansiedad se han encontrado tras programas de ejercicio físico en las personas con EM (82). Por ello, programas de entrenamiento con diferente orientación, como el aeróbico (261), el de fuerza o entrenamiento combinado son fundamentales a la hora de tratar los síntomas de la EM en los últimos años (46,247).

Junto con las alteraciones en el sistema musculoesquelético, las personas con EM sufren problemas psicológicos como ansiedad o depresión, así como una baja autopercepción general (35). Estudios recientes muestran que el confinamiento domiciliario tiene un gran impacto sobre las variables psicológicas

en otras poblaciones (49), por lo que es presumible que el impacto sea similar en los pacientes con EM. Bajo nuestro conocimiento, ningún estudio ha analizado el impacto del confinamiento domiciliario provocado por la COVID-19 en la fuerza muscular, la capacidad funcional y el estado psicológico en las personas con EM. Por ello, este estudio tuvo como objetivo analizar el impacto del confinamiento domiciliario sobre el rendimiento neuromuscular, la capacidad funcional, la autopercepción física y la ansiedad en personas con EM.

4.1.2.3 Métodos

Participantes: Se ofrecieron a participar en este estudio un total de 18 personas con EM. Los participantes fueron diagnosticados con EMRR o EMSP por un neurólogo, de acuerdo con los criterios de McDonald (219). Los participantes fueron incluidos si estaban en la fase estable de la enfermedad y eran capaces de caminar de forma independiente durante más de 10 m. No obstante, fueron excluidos si: (1) puntuaban < 1 o > 6 en la EDSS; (2) experimentaban una recaída en los 12 meses anteriores; (3) estaban en tratamiento con corticosteroides en los dos meses anteriores; (4) participaban en un programa de entrenamiento de fuerza o aeróbico en los cuatro meses anteriores, o (5) participaban en un programa de entrenamiento en casa durante el confinamiento domiciliario. Todos los participantes leyeron y firmaron un consentimiento informado antes de comenzar el estudio.

Diseño del estudio: Todas las sesiones de medición se desarrollaron en el UCAM Sports Center (Murcia, España). Todas las evaluaciones ocurrieron en el mismo horario con el objetivo de minimizar las diferencias en los cambios y respuestas de los ritmos circadianos. En la primera visita, se midió la altura usando un tallímetro (Seca 709, Hamburgo, Alemania), y el peso, la masa magra y la masa grasa a través de bioimpedancia electrónica (Tanita Corp., Tokio, Japón). Después de 48 h, los participantes volvieron para la segunda visita en la que se realizaron las evaluaciones neuromusculares. La visita 3 ocurrió 48 h más tarde de la visita 2, en la que los participantes ejecutaron la batería de test de capacidad funcional y completaron los cuestionarios. Durante la semana del 1 al 5 de marzo de 2020 se realizaron las mediciones pre-confinamiento. Las evaluaciones post-confinamiento tuvieron lugar del 8 al 12 de junio de 2020. El estado de alarma se

decretó en España el día 14 de marzo de 2020, momento en el que todos los ciudadanos se confinaron en sus domicilios excepto para las razones estrictamente necesarias (por ejemplo, emergencia médica o comprar comida). Todos los gimnasios, centros deportivos y clínicas de fisioterapia fueron cerradas. A partir del 9 de mayo se permitió a los ciudadanos españoles salir a dar un paseo o hacer deporte en exteriores durante una hora al día. A partir del 1 de junio, y en adelante, se permitió salir a los ciudadanos sin restricción, a pesar de que los gimnasios y los centros deportivos permanecieron cerrados. Las evaluaciones de medición se realizaron inmediatamente antes y después del confinamiento domiciliario. Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad Católica de Murcia y estuvo en consonancia con la Declaración de Helsinki. Es necesario destacar que las mediciones iniciales se completaron justo antes de la declaración del Estado de Alarma, forzando a toda la población al confinamiento. Estas mediciones fueron originalmente parte de un estudio de intervención experimental, el cual fue suspendido debido a la pandemia por la COVID-19. Cuando las restricciones del confinamiento domiciliario se levantaron, los investigadores creímos importante realizar un seguimiento de estos participantes.

Procedimientos de evaluación: En cada visita, los participantes realizaron un calentamiento estandarizado de 5 min en un cicloergómetro a 50 W, seguido de una rutina de estiramientos dinámicos. Cada medición fue llevada a cabo por el mismo investigador. Las variables principales fueron la MVIC y la RFD, variables que representan el rendimiento neuromuscular. Las variables secundarias fueron la capacidad funcional (TUG, test de *sit-to-stand*, 10-MWT y test de 6-MWT), y los cuestionarios PSPQ y el STAI.

Evaluación neuromuscular (MVIC y RFD): Los participantes se sentaron en la silla dinamométrica isocinética (Biodex Medical System, NY, EE. UU.) con ambas piernas flexionadas a 90° y el tobillo sujeto directamente a un aparato personalizado con una célula de carga (Modelo SML500, Interface Scottsdale, AZ, EE. UU.). Como calentamiento, cada participante realizó tres MVIC progresivas con tres minutos de descanso entre los intentos. Para evaluar la RFD en cada pierna, se animó verbalmente a los participantes con el objetivo de que aplicaran "toda la fuerza posible, lo más rápido posible" durante dos intentos. La RFD se

analizó utilizando los siguientes intervalos de tiempo 0-50 ms (RFD temprana) y 0-200 ms (RFD tardía). Posteriormente, los participantes realizaron dos MVIC, cada una de las cuales duró 5 s con 3 min de descanso entre intentos. La fuerza máxima (MVIC) y el tiempo hasta la MVIC fueron analizadas. Siempre se evaluó primero la pierna derecha, y el intento con el valor más alto se utilizó tanto para la RFD como para la MVIC.

Test de *sit-to-stand*: El *sit-to-stand* evaluó el tiempo que el participante necesitó para levantarse lo más rápido posible desde una posición sentada. Los participantes comenzaron el test sentados en una silla con la altura ajustable (basada en las dimensiones del tren inferior del participante), con las rodillas flexionadas a 90° y los brazos cruzados en el pecho. El tiempo se determinó a través del análisis de un video, y se tuvo en cuenta que el test estaba terminado cuando el tronco y las rodillas estaban totalmente extendidas. Los participantes repitieron el test dos veces, valorándose para el análisis el mejor intento de los dos.

TUG: Los participantes comenzaban desde una posición sentada, andaban 3 m en línea recta, daban la vuelta y volvían al lugar inicial, en el que debían sentarse de nuevo tan rápido como fuese posible. La ejecución más rápida de los dos intentos fue determinada a través de la grabación de video y fue la que se tuvo en cuenta para el análisis.

Test de 10-MWT: Se indicó a los participantes que caminaran lo más rápido posible durante 10 m (marcados por líneas con cinta adhesiva) sin correr. La prueba se repitió tras 2 min de descanso. Durante toda la prueba se les animó verbalmente. Se colocaron dos fotocélulas (Witty, Microgate, Italia) a 6 y 10 m para registrar el tiempo de marcha. Para el análisis se utilizó el tiempo de marcha más bajo.

Test de 6-MWT: Los participantes caminaron durante 6 min a la máxima velocidad que pudiesen aguantar ese tiempo. La prueba se llevó a cabo en una pista rectangular (40 x 20 m) definiendo las esquinas con conos. Los sujetos podían descansar si lo necesitaban, pero el tiempo no se detenía durante su

periodo de descanso. Se midió la distancia total (m) recorrida tras los 6 min de marcha. Todos los pacientes fueron acompañados por el investigador durante la prueba, pero no se les permitió entablar conversación.

Cuestionario PSQP: El cuestionario PSQP, validado y publicado por Grandmontagne et al. (262), consta de seis subescalas que evalúan la autopercepción en la competencia deportiva, condición física, atractivo físico, fuerza física, autopercepción física general y autopercepción general. Las respuestas están estructuradas en una escala Likert de cinco puntos, donde la puntuación de cada subescala puede oscilar entre 6 y 36 puntos. El coeficiente alfa de Cronbach de cada subescala es el siguiente: competencia deportiva (0.783), condición física (0.833), atractivo físico (0.859), fuerza física (0.839), autopercepción física general (0.871) y autopercepción general (0.764).

Cuestionario STAI: Este cuestionario evalúa y discrimina el estado psicológico temporal ante una situación determinada (ansiedad estado; 20 ítems) y el rasgo de carácter más estable de las actitudes y los temperamentos (ansiedad rasgo; 20 ítems) (263). Es especialmente útil para el diagnóstico de los trastornos de ansiedad en pacientes no psiquiátricos. El STAI utiliza una escala Likert de cuatro puntos, y la puntuación puede oscilar entre 10 y 40 puntos para cada subescala. El coeficiente alfa de Cronbach es de 0.92 (IC 95%: 0.91-0.93) para la subescala de ansiedad estado y de 0.91 (IC 95%: 0.90-0.92) para la subescala de ansiedad rasgo (264).

Análisis estadístico: Para el análisis de los datos se utilizó el paquete estadístico SPSS para Windows (versión 20.0; SPSS, Inc., Chicago, IL, EE.UU.). Se calculó la estadística descriptiva (media y DE). El supuesto de normalidad y homocedasticidad se confirmó con la prueba de Shapiro-Wilks antes de utilizar las pruebas paramétricas. Se utilizó la prueba t de Student para muestras emparejadas para detectar cambios significativos entre el pre y el post confinamiento domiciliario. Se estableció un nivel de $p \leq 0.05$ para la significación estadística. El ES se calculó utilizando las directrices de Cohen [$ES = (Media Post - Media Pre) / Diferencia DE$] (223).

4.1.2.4 Resultados

Completaron el estudio 17 personas con EM (7 hombres, 10 mujeres; edad: 43.5 ± 11.2 años; EDSS: 2.9 ± 1.4 ; peso corporal: 70.6 ± 12.3 kg; altura: 167.7 ± 7.2 cm; masa magra: 51.7 ± 9.6 kg; masa grasa: $27.5 \pm 9.8\%$; IMC: 25.0 ± 3.4 $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$). Un participante abandonó el estudio debido a incompatibilidades horarias con las sesiones de medición. De los 18 participantes, 15 presentaban EMRR, y dos EMSP.

Rendimiento neuromuscular: No hubo cambios pre-post en la MVIC, el tiempo hasta la MVIC, la RFD temprana ni en la RFD tardía en ambas piernas (Tabla 7).

Tabla 7. Comparación pre-post en las variables neuromusculares.

Variables neuromusculares	Pre	Post	$\Delta \pm \Delta DE$	t
<i>Pierna derecha</i>				
MVIC (N*m)	464.60 \pm 201.72	476.29 \pm 179.05	0.06 \pm 0.19	-0.82
Tiempo hasta la MVIC (s)	2.34 \pm 0.92	2.13 \pm 2.24	-0.04 \pm 0.25	1.29
RFD temprana (N*m*s ⁻¹)	100.78 \pm 39.57	100.29 \pm 40.20	-0.01 \pm 0.15	0.20
RFD tardía (N*m*s ⁻¹)	231.29 \pm 99.59	241.0 \pm 97.11	0.07 \pm 0.20	-1.08
<i>Pierna izquierda</i>				
MVIC (N*m)	387.69 \pm 224.71	399.02 \pm 218.81	0.05 \pm 0.07	1.36
Tiempo hasta la MVIC (s)	1.84 \pm 0.69	1.96 \pm 0.71	0.14 \pm 0.38	-0.86
RFD temprana (N*m*s ⁻¹)	92.40 \pm 39.65	94.41 \pm 39.12	0.04 \pm 0.17	-0.58
RFD tardía (N*m*s ⁻¹)	225.10 \pm 110.16	226.07 \pm 115.97	-0.01 \pm 0.13	-0.14
b)				
IC 95%				
Variables neuromusculares	p	Tamaño del efecto	Inferior	Superior
<i>Pierna derecha</i>				
MVIC (N*m)	0.42	-0.21	-0.70	0.29
Tiempo hasta la MVIC (s)	0.21	0.32	-0.19	0.82
RFD temprana (N*m*s ⁻¹)	0.84	0.05	-0.44	0.54
RFD tardía (N*m*s ⁻¹)	0.29	-0.27	-0.76	0.23

<i>Pierna izquierda</i>				
MVIC (N*m)	0.19	-0.66	-1.19	-0.11
Tiempo hasta la MVIC (s)	0.40	-0.22	-0.71	0.28
RFD temprana (N*m*s ⁻¹)	0.57	-0.15	-0.63	0.35
RFD tardía (N*m*s ⁻¹)	0.88	-0.04	-0.53	0.45

DE: Desviación estándar; IC: Intervalo de confianza; MVIC: Fuerza voluntaria isométrica máxima; RFD: Ratio de fuerza desarrollado.

Capacidad funcional: En cuanto al test *sit-to-stand*, se observó un ES moderado sin ser significativo (ES=-0.48) en el tiempo necesario para desarrollar el test, tendiendo a un incremento en el post confinamiento respecto al pre. Además, se encontró un aumento significativo en el tiempo requerido para ejecutar el TUG (ES=-0.67, p=0.02) (Tabla 8).

Tabla 8. Comparación pre-post en la capacidad funcional.

Capacidad funcional	Pre	Post	$\Delta\pm\Delta DE$	t
<i>Sit-to-stand</i> (s)	1.03±0.67	1.07±0.64	0.06±0.09	-1.91
TUG (s)	11.90±9.75	12.20±9.95	0.02±0.03	-2.69
10-MWT (s)	6.62±7.04	6.21±6.46	-0.01±0.12	1.05
6-MWT (min)	464.00±266.00	477.00±290.00	0.01±0.13	-0.66

b)

Capacidad funcional	p	Tamaño del efecto	IC 95%	
			Inferior	Superior
<i>Sit-to-stand</i> (s)	0.07	-0.48	-0.99	0.05
TUG (s)	0.01	-0.67	-1.21	-0.12
10-MWT (s)	0.31	0.26	-0.24	0.76
6-MWT (min)	0.51	-0.17	-0.66	0.33

6-MWT: Test de marcha de los 6 min; 10-MWT: Test de marcha de los 10 m; DE: Desviación estándar; IC: Intervalo de confianza; TUG: *Timed up and go test*.

PSQP y STAI: Se encontraron disminuciones significativas en todas las subescalas del PSPQ (competencia deportiva: ES=0.54, p=0.04; condición física:

ES=0.64, $p=0.02$; atractivo físico: ES=0.59, $p=0.02$; fuerza física: ES=0.51, $p=0.05$; autopercepción física general: ES=0.79, $p=0.01$), excepto para la autopercepción general. En cuanto al STAI, se mostraron incrementos significativos en la ansiedad estado (ES=0.65, $p=0.01$) pero no en la ansiedad rasgo (Tabla 9).

Tabla 9. Comparación pre-post en la autopercepción física y en la escala de ansiedad estado y rasgo.

a)

Variables psicológicas	Pre	Post	$\Delta\pm\Delta DE$	t
<i>Autopercepción física</i>				
Competencia en el deporte	17.90 \pm 5.59	16.00 \pm 3.94	-0.08 \pm 0.14	2.24
Condición física	17.40 \pm 5.53	15.30 \pm 3.74	-0.08 \pm 0.22	2.63
Atractivo físico	19.40 \pm 5.30	17.50 \pm 4.33	-0.08 \pm 0.14	2.44
Fuerza física	17.20 \pm 3.96	16.30 \pm 3.35	-0.04 \pm 0.10	2.11
Autopercepción física general	17.80 \pm 4.28	15.10 \pm 2.59	-0.13 \pm 0.15	3.25
Autopercepción general	17.20 \pm 3.09	16.40 \pm 2.15	-0.03 \pm 0.16	1.09
STAI				
Ansiedad estado	17.40 \pm 12.77	22.10 \pm 11.80	0.55 \pm 0.83	-2.69
Ansiedad rasgo	20.60 \pm 11.14	21.80 \pm 9.80	0.16 \pm 0.28	-1.35

b)

Variables psicológicas	p	Tamaño del efecto	IC 95%	
			Inferior	Superior
<i>Autopercepción física</i>				
Competencia en el deporte	0.04	0.54	0.02	1.05
Condición física	0.02	0.64	0.11	1.15
Atractivo físico	0.02	0.59	0.07	1.10
Fuerza física	0.05	0.51	-0.01	1.01
Autopercepción física general	0.01	0.79	0.23	1.32
Autopercepción general	0.30	0.26	-0.22	0.74

<i>STAI</i>				
Ansiedad estado	0.01	-0.65	-1.17	-0.12
Ansiedad rasgo	0.19	-0.33	-0.81	0.17

DE: Desviación estándar; IC: Intervalo de confianza; STAI: Escala de ansiedad estado-rasgo.

4.1.2.5 *Discusión*

Tras dos meses de confinamiento, las personas con EM no mostraron un cambio en ninguna variable de rendimiento neuromuscular. Sin embargo, sí se encontró un empeoramiento de la capacidad funcional. Junto con esto, se mostró una menor autopercepción física y una mayor ansiedad tras el confinamiento domiciliario.

Rendimiento neuromuscular: No se observaron cambios en ninguna de las variables relacionadas con la MVIC ni con la RFD. Estudios previos mostraron que los cambios en la RFD están generalmente asociados con modificaciones en la MVIC (265). De forma contrapuesta, en nuestro estudio no se encontró ningún descenso en estas variables. Varios estudios han determinado que los cambios en la magnitud de la RFD pueden estar causados por un cambio en el componente estructural del músculo (área de sección transversal, modificación del tipo de fibra...) o debido a alteraciones en el componente neural (reclutamiento de unidades motoras y frecuencia de descarga) (266). Además, la RFD temprana durante los primeros 50 ms de contracción se encuentra influenciada, en gran parte, por el componente neural y por las propiedades contráctiles intrínsecas del músculo (267), mientras que la RFD tardía (RFD 0-200 ms) está más influenciada por el componente estructural (267). Mulder et al. (268) observaron que, tras un corto periodo de inactividad por reposo en cama, las variables relacionadas con el componente estructural se verían, generalmente, afectadas antes que aquellas influenciadas por el componente neural. Sin embargo, los hallazgos encontrados por Mulder et al. (268) podrían estar sesgados por la alta frecuencia de medición de la función neuromuscular durante el periodo de intervención, la cual podría estar estimulando, teóricamente, el sistema nervioso (y las propiedades contráctiles del músculo), y no tanto el componente estructural. En este contexto,

otras investigaciones indican que el componente neural tiene una gran capacidad para adaptarse tanto al entrenamiento como al desentrenamiento (269,270). Medina-Pérez et al. (271) examinaron los efectos de 12 semanas de entrenamiento de fuerza seguido de un periodo de desentrenamiento de otras 12 semanas en la MVIC y la potencia muscular. Estos autores mostraron que las personas con EM mejoraron su MVIC y su potencia muscular tras el programa de entrenamiento de fuerza. Sin embargo, tras el periodo de desentrenamiento, los niveles de potencia muscular siguieron más altos que los niveles basales, mientras que la MVIC descendió hasta igualar los niveles iniciales antes del programa de entrenamiento. Por lo tanto, los incrementos de la fuerza observados en este estudio podrían estar más relacionados con el componente neural (potencia muscular), que parece tener efectos más duraderos que las manifestaciones de fuerza que se relacionan con el componente estructural (MVIC).

En los últimos años se ha estudiado la relación entre la RFD y diferentes pruebas funcionales, así como su asociación con el riesgo de caídas, en poblaciones de riesgo como personas de tercera edad o con EM (22). Estos estudios han demostrado que las personas con EM que tienen niveles más altos en la RFD tardía presentan un mejor rendimiento en diferentes pruebas funcionales, como el tiempo necesario para levantarse de una silla o para caminar una determinada distancia (22). Por lo tanto, la monitorización del estado de la RFD en personas con EM es esencial y puede ser una variable importante para proporcionar información valiosa sobre el estado funcional del paciente.

Capacidad funcional: El rendimiento en el TUG y en la prueba del *sit-to-stand* disminuyó tras el confinamiento domiciliario en los participantes. El comportamiento sedentario y el tiempo diario que pasamos sentados se han asociado con la pérdida de capacidad funcional tanto en poblaciones sanas (60) como patológicas (272), y es un comportamiento común entre las personas con EM (44), lo que se ha correlacionado con un peor rendimiento en la capacidad funcional (273). Para las personas que padecen EM, ciertas tareas de la vida diaria son un verdadero desafío, por lo que mejorar la capacidad de realizarlas sin llegar a una alta fatiga es un reto para los profesionales de la rehabilitación y el ejercicio. Por otro lado, numerosos estudios han analizado las mejoras en diferentes

pruebas funcionales producidas por el ejercicio físico, como levantarse de una silla o el rendimiento al caminar en esta población (79). Según estudios previos, la mejora de la capacidad funcional en las personas con EM podría suponer un aumento de la calidad de vida (121) y una disminución de la fatiga sintomática, lo que subraya la importancia de medir y mejorar estas variables (20,46).

Según Ramari et al. (274), el rendimiento en tareas como el *sit-to-stand* se ve afectado por la MVIC del extensor de la rodilla. En esta línea, la revisión sistemática con meta-análisis llevada a cabo por Ramari et al. (274) afirma que el rendimiento en los test funcionales que implican a la extremidad inferior se correlacionan con la fuerza muscular en la pierna más débil más que con la pierna más fuerte en los pacientes con EM. Nuestros resultados muestran disminuciones en el rendimiento del *sit-to-stand* y del TUG. Sin embargo, no se han encontrado disminuciones en el test de 6 min marcha ni en el de 10 m marcha. Al igual que estos resultados, otros autores han encontrado correlaciones muy bajas entre la fuerza muscular en ambas piernas y las pruebas de marcha tanto de corta como de larga duración (275). Por lo tanto, la relación entre estas variables no está del todo clara.

Autopercepción física general y ansiedad: La ansiedad estado aumentó y la autopercepción física disminuyó después del confinamiento en nuestra muestra. Los problemas psicológicos como la depresión, la soledad y la ansiedad han aumentado en la población general durante el confinamiento domiciliario y la pandemia por la COVID-19 (276). Las restricciones de los contactos sociales, el miedo al contagio, la crisis económica, la amenaza del desempleo y el miedo a perder a un familiar son algunas de las causas que explican estos problemas psicológicos (276). Se ha demostrado que la actividad física desempeña un papel importante en la modulación del estado de ánimo y del estado psicológico. Así, la cantidad de actividad física se ha correlacionado con el autoconcepto, la ansiedad (277) y la depresión en la población general, así como en personas con discapacidades físicas de larga duración (278). La amígdala, estructura cerebral encargada de procesar los eventos producidos por el miedo, puede activarse ante estímulos que son amenazantes y producir, consecuentemente, ansiedad. Numerosos estudios han demostrado que el ejercicio físico puede regular la

actividad de la amígdala (277). Un meta-análisis desarrollado por Wegner et al. (279) informó que la actividad física produce cambios fisiológicos en los niveles de cortisol (hormona del estrés) y provoca adaptaciones en las estructuras límbicas asociadas a la depresión, así como una mayor regulación de los factores neurotróficos. Por lo tanto, el estilo de vida sedentario forzado debido al confinamiento en el hogar puede explicar el aumento de la ansiedad y la disminución de la autopercepción física encontrados en nuestro estudio.

Hasta donde sabemos, este es el primer estudio que investigó las consecuencias directas del confinamiento en el hogar a causa de la pandemia de la COVID-19 sobre el rendimiento neuromuscular, la capacidad funcional y el estado psicológico en personas con EM. Sin embargo, las principales limitaciones de este estudio son el reducido tamaño de la muestra, así como su heterogeneidad (es decir, el sexo, el tipo de EM, etc.), lo que exige precaución a la hora de interpretar los resultados.

4.1.2.6 Limitaciones

Una de las principales limitaciones del estudio es la falta de datos de acelerometría que analicen objetivamente el nivel de actividad física antes y durante el confinamiento. Estos datos nos habrían proporcionado más información y habrían permitido una mejor interpretación de los resultados. Sin embargo, debido a las peculiaridades del Estado de Alarma Nacional, fue imposible incluir estas mediciones en el diseño del estudio.

4.1.2.7 Recomendaciones prácticas

Tal y como han informado este y otros estudios, el confinamiento en el hogar tiene un gran impacto en las personas con EM, por lo que sería fundamental llevar a cabo intervenciones que promuevan un estilo de vida activo y saludable durante situaciones como el confinamiento. Siguiendo las recomendaciones propuestas por Bentlage et al. (280), los programas de entrenamiento virtual supervisados e individualizados, incluyendo el uso de *exergames*, pueden ser una herramienta válida para reducir el impacto negativo del confinamiento domiciliario. Adicionalmente, la inclusión de técnicas de

relajación para reducir el estrés, que ha sido propuesta por Bentlage et al. (280), también sería una estrategia interesante. Asimismo, Chtourou et al. (281) destacan la importancia de acumular al menos 150 min de ejercicio semanal de intensidad moderada y 75 min de intensidad vigorosa, divididos en 5-7 sesiones por semana. Para ello, el ejercicio en casa, el *exergaming*, el baile al ritmo de la música y/o el yoga son algunas de las opciones viables para cumplir con la recomendación mencionada, con la ayuda de aplicaciones telefónicas o sensores *wearables* para monitorizar el nivel de actividad. Por último, se recomienda que los profesionales del ejercicio se apoyen en soluciones tecnológicas digitales para garantizar los estilos de vida activos y saludables, especialmente en poblaciones vulnerables, como lo son los pacientes con EM. Este tipo de aplicaciones permiten un seguimiento y supervisión más cercano con los pacientes (282).

4.1.2.8 Conclusiones

El confinamiento en el hogar causado por la COVID-19 ha dado lugar a disminuciones significativas de la capacidad funcional y de la autopercepción física, así como a un aumento del estado de ansiedad en las personas con EM. Sin embargo, el rendimiento neuromuscular no se vio afectado. Estos resultados demuestran las consecuencias de la inactividad física forzada en esta población, así como resaltan la necesidad de implementar programas de entrenamiento en casa que ayuden al proceso de rehabilitación y a mejorar el estado psicológico de las personas que padecen EM.

4.1.3 Impact of lockdown during COVID-19 pandemic on central activation, muscle activity, contractile function, and spasticity in people with Multiple Sclerosis.

Autores

Luis Andreu-Caravaca ^{1,2}

Domingo J. Ramos-Campo ³

Linda H. Chung ⁴

Pedro Manonelles ¹

Oriol Abellán-Aynés ^{1,2}

Jacobo Á. Rubio-Arias ⁵

¹ Cátedra Internacional de Medicina del Deporte, Universidad Católica de Murcia. Murcia, España.

² Facultad de Deporte, Universidad Católica de Murcia. Murcia, España.

³ LFE Grupo de Investigación, Departamento de Salud y Rendimiento Humano, Facultad de Ciencias de la Actividad Física y Deporte, INEF, Universidad Politécnica de Madrid. Madrid, España.

⁴ Centro de Investigación en Alto Rendimiento Deportivo, Universidad Católica de Murcia. Murcia, España.

⁵ Departamento de Educación, Universidad de Almería. Almería, España.

Revista

Biomed Research International

4.1.3.1 Resumen

Antecedentes: Las personas con EM sufren diferentes síntomas relacionados con el control neural entre los que destacan una reducida activación central, una menor actividad muscular y una acentuada espasticidad. El confinamiento domiciliario forzado por la COVID-19 en España ha podido empeorar estos síntomas. Sin embargo, ningún estudio ha demostrado el impacto del confinamiento en casa sobre los mecanismos neuromusculares en la población con EM. Este estudio tuvo como objetivo analizar el efecto de nueve semanas de confinamiento domiciliario sobre la activación central, la actividad muscular, la función contráctil y la espasticidad en pacientes con EM.

Métodos: Se incluyeron 18 participantes en este estudio. La MVIC de ambas piernas, la máxima conducción neural medida a través del pico de la electromiografía (EMG) del vasto lateral durante la MVIC, la ratio de activación central (CAR: en inglés, '*central activation ratio*'), la función contráctil del músculo a través de la electroestimulación de los músculos extensores de rodilla y la espasticidad utilizando el test del péndulo fueron medidos inmediatamente antes y después del confinamiento en casa.

Resultados: Completaron el estudio un total de 17 participantes. La CAR decreció significativamente tras el confinamiento (ES=1.271; $p<0.001$). En cuanto a la espasticidad, se encontró una tendencia a la disminución en el número de oscilaciones (ES=0.511, $p=0.059$) y una significativa disminución en la duración de las oscilaciones (ES=0.568, $p=0.038$) en la pierna derecha. Además, en la pierna izquierda se observó un descenso significativo en el primer balanceo (ES=0.612, $p=0.027$) y en el índice de relajación (ES=0.992, $p=0.001$). Las propiedades contráctiles del músculo, la MVIC y las variables de la EMG no se vieron modificadas tras el confinamiento.

Conclusiones: Los resultados sugieren que el periodo de nueve semanas de confinamiento en casa condujo a un incremento en la espasticidad de los miembros inferiores, así como a un mayor déficit en la activación voluntaria de los músculos extensores de rodilla.

4.1.3.2 *Introducción*

La EM es una enfermedad clínicamente compleja que afecta al sistema nervioso central (196). Los pacientes con EM muestran síntomas que afectan principalmente a la capacidad funcional (274), al equilibrio (283) y a la marcha (284). La pronunciada debilidad muscular, particularmente en los miembros inferiores, puede agravar estos síntomas en las personas con EM (20). Los mecanismos que subyacen a este déficit en la fuerza muscular tienen origen tanto estructural (285) como neural (27). En cuanto a los factores estructurales, diferentes estudios encontraron modificaciones en la distribución de las fibras musculares (260) y del tamaño muscular (286) en comparación con población control sin enfermedad, mientras que otros estudios no han encontrado tales diferencias (287). En comparación con sujetos sanos, las personas con EM presentan menores áreas de sección transversal tanto en fibras tipo I como II (25). Esto se debe principalmente a los menores niveles de actividad física desarrollados en las personas con EM (232), así como a la dificultad del sistema nervioso para reclutar ciertas unidades motoras. Esta incapacidad para involucrar determinadas unidades motoras conduce a su atrofia (288). Los músculos de las extremidades inferiores se encuentran más afectados, siendo precisamente estos grupos musculares los más implicados en tareas como la marcha, la movilidad o la autonomía (274).

Sin embargo, los problemas del control central explican en gran parte la alteración en la capacidad de producción de fuerza en EM (27). De acuerdo con Ng et al. (27), las personas con EM presentan problemas con el reclutamiento de unidades motoras, lo cual conduce a un mayor déficit en la activación voluntaria de los músculos. Este hecho se analiza a través de la CAR, la cual provee información sobre la diferencia entre la máxima fuerza voluntaria y la máxima fuerza voluntaria teórica que podríamos ejecutar si todas las unidades motoras del músculo implicado fuesen reclutadas durante una contracción máxima. Las personas sanas muestran una mayor CAR que las personas con EM (27). En esta línea, estudios recientes han mostrado que la máxima conducción neural, medida a través de la EMG, se encuentra dañada en las personas con EM en comparación con personas sin enfermedad (289). Además, un cambio en la distribución del tipo

de fibra (hacia fibras más rápidas y glucolíticas) tras una reducción de la actividad física ha sido observado en las personas con EM, resultando en una alteración importante en las propiedades contráctiles del músculo (28). Un estilo de vida sedentario puede afectar a estos cambios en las personas con EM, conduciendo a un declive en la movilidad, la espasticidad y la calidad de vida (290).

Entre todo ello, la espasticidad es otro de los síntomas más prevalente en las personas con EM, cuya aparición se debe principalmente a cambios en el sistema de control motor central. Se estima que alrededor del 60-75% de la población con EM padece altos niveles de espasticidad (291). La espasticidad está causada por una lesión de la motoneurona superior lo que, consecuentemente, conduce a una activación asincrónica e intermitente en los músculos (292). La presencia de la espasticidad se relaciona con una pobre calidad de vida, así como con problemas con la marcha, la movilidad o el equilibrio (293). La espasticidad se ve empeorada, además, por el estilo de vida sedentario (292).

A pesar de que las limitaciones neurales y estructurales conducen a una variedad de síntomas en la EM, existen diferentes tratamientos que pueden disminuir su progreso (entre ellos, el farmacológico o el entrenamiento físico). En este contexto, el ejercicio físico puede ser un estímulo no-farmacológico efectivo a la hora de mejorar la activación central (134,294), la actividad muscular (114) o la espasticidad (295), entre otros. Por el contrario, la inactividad física y el estilo de vida sedentario se han asociado a menores niveles de fuerza, mayores problemas de control central y mayores niveles de espasticidad en las personas con EM con moderada y alta discapacidad (296). Por lo tanto, las nueve semanas de confinamiento domiciliario relacionado con la COVID-19 en España, que forzó a la población general a adoptar un estilo de vida casi absolutamente sedentario, puede haber empeorado los síntomas en una enfermedad progresiva como la EM (54), principalmente debido al mencionado descenso súbito en los niveles de actividad física.

Desde nuestro conocimiento, este es el primer estudio que muestra el impacto del confinamiento en casa obligado por la COVID-19 sobre parámetros neuromusculares en pacientes con EM. Por lo tanto, los objetivos de nuestro

estudio fueron: (1) analizar el efecto del confinamiento en casa sobre la activación central, la actividad muscular y las propiedades contráctiles del músculo en personas con EM, y (2) estudiar si el confinamiento domiciliario ha producido un empeoramiento en la espasticidad en esta población.

4.1.3.3 Materiales y métodos

Participantes: Participaron en este estudio un total de 18 personas con EM. Todos fueron diagnosticados con EMRR y EMSP por un neurólogo siguiendo los criterios de McDonald (219). Los participantes fueron incluidos si estaban en una fase estable de la enfermedad y si eran capaces de andar independientemente más de 100 metros. Los participantes fueron excluidos si: (1) no tenían una puntuación en la EDSS entre 2 y 6, (2) habían sufrido una recaída en los 12 meses previos, (3) estaban o habían estado en tratamiento con corticoesteroides en los dos meses previos, (4) habían estado inmersos en un programa de entrenamiento físico en los cuatro meses anteriores, (5) estaban realizando un programa de entrenamiento físico en casa durante el confinamiento. Todos los participantes leyeron y firmaron un consentimiento con carácter previo al comienzo del estudio.

Diseño del estudio: Este estudio siguió un diseño prospectivo observacional de cohortes. Los participantes visitaron el Centro de Investigación en Alto Rendimiento UCAM y el UCAM Sports Center (Murcia, España) en tres ocasiones. Las sesiones de medición se desarrollaron a la misma hora del día con el objetivo de minimizar las diferencias en las respuestas por los cambios en los ritmos circadianos a lo largo del día. La primera visita consistió en una sesión de familiarización con todos los protocolos de medición. Los participantes volvieron 48 h más tarde para la segunda visita, en la que llevaban a cabo las mediciones neuromusculares y electromiográficas. La visita 3 tenía lugar 48 h más tarde de la visita 2, en la cual los participantes ejecutaban la evaluación de la espasticidad a través del test del péndulo. Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad Católica de Murcia y estuvo en consonancia con la Declaración de Helsinki (218). Las mediciones basales se llevaron a cabo durante 5 días (del 1 al 5 de marzo de 2020), antes de que se decretase el Estado de Alarma en España, lo que obligó a la población general a confinarse en casa durante nueve semanas. Estas mediciones basales fueron originalmente parte de un estudio experimental

con intervención, el cual tuvo que ser suspendido debido a la pandemia por la COVID-19. Cuando el confinamiento se levantó, se realizó un seguimiento de los participantes y se llevaron a cabo unas mediciones post-confinamiento. Estas mediciones post tuvieron lugar 15 días después de que se levantase el confinamiento.

Procedimientos de las evaluaciones:

MVIC y EMG: Los participantes se sentaron en un asiento de un dinamómetro isocinético (Biodex Medical System, NY, EE. UU.) con la pierna derecha flexionada a 90° y el tobillo fijado a un aparato personalizado unido a una célula de carga (Model SML500, Interface Scottsdale, AZ, EE. UU.). Los participantes ejecutaron tres MVIC, cada una de 5 s con 3 min de descanso entre repeticiones, con el fin de asegurar el máximo rendimiento. Los dos intentos más altos tuvieron que presentar una diferencia menor a un 10% para considerarse válido el test. De lo contrario, se repetía otra MVIC. Se instruyó a los participantes para que desarrollasen “tanta fuerza como pudiesen, tan rápido como fuese posible”. Se animó verbalmente a los participantes para asegurar el esfuerzo máximo. El intento más alto fue considerado para el análisis.

La actividad de la EMG (297) se analizó en el vasto lateral durante la MVIC para medir la conducción neural. La piel se preparó primero mediante el afeitado, la abrasión y la limpieza con alcohol. A continuación, se colocó el electrodo superior de cada par (Ambu Blue Sensor SP, Ambu A/S, Dinamarca), sobre el vasto lateral siguiendo las directrices de SENIAM (298). La colocación exacta de los electrodos se midió cuidadosamente y se fijó en papel transparente para las mediciones posteriores. La EMG del vasto lateral de la pierna derecha se analizó utilizando los siguientes intervalos de tiempo: 0-30 ms (EMG 0-30), 0-50 ms (EMG 0-50), 0-100 ms (EMG 0-100) 0-200 ms (EMG 0-200), pico de la EMG y tiempo hasta el pico de EMG. Según Aagaard et al. (297), el pico de EMG durante la MVIC puede interpretarse como la máxima conducción neural.

Ratio de activación central y función contráctil: Se colocaron dos electrodos estimuladores bipolares de 10 x 15 cm sobre las porciones proximal y distal del cuádriceps de la pierna derecha y se fijaron con una cinta de velcro. Se utilizó el

software Signal 6.0 (CED, Cambridge, Inglaterra) para controlar las características de la estimulación eléctrica: 100 Hz, 50 pulsos de longitud de 0.009 s, e intervalos de 0.01 s. La intensidad del estímulo se fijó en el 40-50% de la MVIC. Para evaluar la función contráctil del músculo y la CAR, los participantes siguieron el siguiente protocolo (Figura 2): un único estímulo supramáximo (contracción en reposo); un tren de estímulos de 100 Hz y 50 pulsos de estímulos (contracción tetánica en reposo); una MVIC con un tren superpuesto de 100 Hz cuando la fuerza máxima era constante; un tren de estímulos de 100 Hz y 50 pulsos (contracción tetánica potenciada); y, finalmente, un único estímulo supramáximo (contracción potenciada). Esta secuencia se repitió dos veces con 2 min de descanso entre las mediciones. Se calculó la ratio *twitch-tetánico* (Tw/Tet). Se calculó el pico de la MVIC y el pico de fuerza máxima obtenida por la estimulación superpuesta. La CAR se calculó de la siguiente manera: $CAR = (MVIC / MVIC + \text{estímulo de electroestimulación}) * 100$ (299).

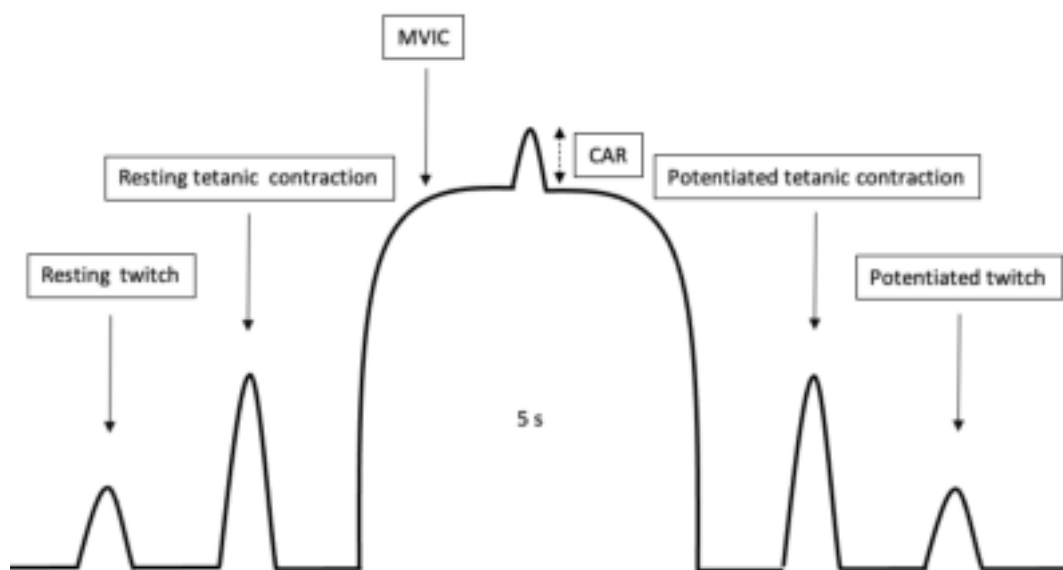


Figura 2. Ilustración del protocolo experimental.

CAR: Ratio de activación central; MVIC: Fuerza voluntaria isométrica máxima.

Espasticidad: Los participantes se sentaron con el torso reclinado 30° (para evitar el estiramiento del bíceps femoral) y las piernas colgando libremente sobre el borde del asiento. Todos los sujetos estaban descalzos y llevaban pantalones cortos. Se colocaron tres pequeños marcadores circulares en las siguientes posiciones anatómicas en cada pierna: trocánter mayor del fémur, epicóndilo lateral del fémur y maléolo lateral del peroné. Se grabó un vídeo durante la prueba del péndulo utilizando una cámara de alta velocidad. Los participantes fueron instruidos para cerrar los ojos, permanecer en silencio y mantener los músculos de las piernas completamente relajados. El investigador agarró el talón del participante y movió la pierna desde su posición de reposo (~90° flexión de la rodilla) hasta la extensión completa (~180° extensión de la rodilla). En esta posición, el talón se liberó para que cayera y oscilara hasta que los balanceos se detuvieran. El investigador se cercioró de que el participante mantuviese la pierna en un estado de relajación durante toda la prueba. Se realizaron dos intentos válidos con 30 s de descanso entre los ensayos. Se analizó la media de los dos intentos. Los ángulos de la rodilla (300) se determinaron a partir de las grabaciones de vídeo de cada prueba (software ImageJ versión 1.42; National Institutes of Health, Bethesda, MD, EE.UU.). La oscilación del primer balanceo se definió como la diferencia entre el ángulo inicial y el primer ángulo de inversión de la extremidad que se balancea. El ángulo inicial se determinó como la posición en la que el examinador soltó el talón del participante. El número de oscilaciones se estableció contando el número de picos de onda sinusoidal producidos por la extremidad oscilante después de soltar el talón. El criterio para cada oscilación fue un desplazamiento de al menos 3° hacia la extensión. La duración (s) de las oscilaciones se determinó como la duración de los balanceos desde la liberación de la extremidad inferior hasta el final de la última oscilación, que se determinó por el criterio previo. El índice de relajación se calculó como sigue: índice de relajación = ángulo inicial - primer ángulo / ángulo inicial - ángulo de reposo. El ángulo de reposo fue la posición de la articulación de la rodilla que se mantenía tras el cese del movimiento oscilatorio.

Análisis estadístico: La recogida, el tratamiento y el análisis de los datos se realizaron con el paquete estadístico SPSS para Windows (versión 20.0; SPSS, Inc., Chicago, IL, EE. UU.). Se calcularon los estadísticos descriptivos (media y DE).

Antes de utilizar las pruebas paramétricas, se confirmó el supuesto de normalidad con la prueba de Shapiro-Wilks. La prueba t de Student para muestras emparejadas se utilizó para comprobar si se producían cambios significativos antes y después del confinamiento en casa. Se estableció un nivel de $p \leq 0.05$ para indicar la significación estadística. El ES se calculó utilizando las directrices de Cohen (223), y la escala de Cohen se utilizó para delimitar ES, en los que 0.2 representa un efecto pequeño, 0.5 un efecto moderado y 0.8 un efecto grande.

4.1.3.4 Resultados

Completaron el estudio 17 participantes (un participante abandonó el estudio por incompatibilidad con los horarios de las sesiones de postest). La Tabla 10 (57) muestra las características de los participantes. Los participantes informaron de que no habían realizado ningún programa de entrenamiento en casa.

Tabla 10. Características de los participantes.

Características	Media \pm DE (n=17)
Edad (años)	43.50 \pm 11.23
Sexo (hombre:mujer)	7:10
EDSS (u.a.)	2.87 \pm 1.38
Tipo de EM (EMRR:EMSP)	15:2
Peso (kg)	70.63 \pm 12.34
Altura (cm)	167.69 \pm 7.18
Masa magra (kg)	51.70 \pm 9.56
Masa grasa (%)	27.46 \pm 9.80
IMC (kg*m ⁻²)	25.01 \pm 3.36

DE: Desviación estándar; EDSS: *Expanded disability status scale*; EM: Esclerosis múltiple; EMRR: Remitente recurrente; EMSP: Secundaria progresiva; IMC: Índice de masa corporal.

MVIC y EMG: El tiempo hasta el pico de la EMG (s) mostró una tendencia al incremento con un efecto moderado tras el confinamiento en casa ($d=-0.526$, $p=0.061$) (Figura 3). No se observaron cambios en las otras variables de EMG.

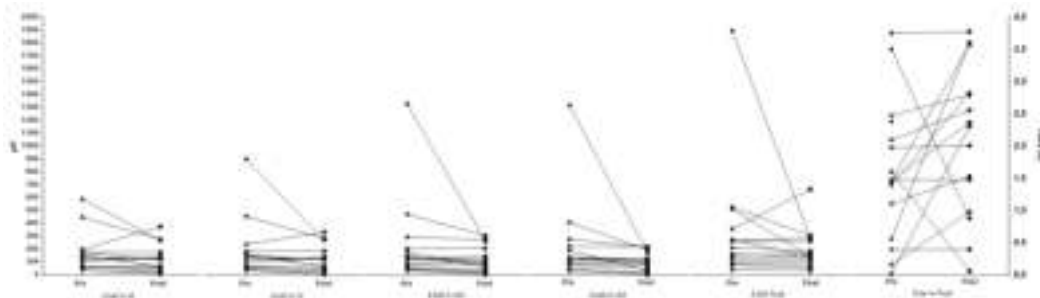


Figura 3. Efectos del confinamiento en casa sobre la actividad muscular durante la extensión de rodilla.

EMG: Electromiografía; MVIC: Fuerza voluntaria isométrica máxima.

CAR y función contráctil: Se observó un descenso significativo con un ES grande en la CAR tras el confinamiento domiciliario ($d=1.271$, $p<0.001$). No se encontraron cambios en ninguna de las variables analizadas de la función contráctil (Tabla 11).

Tabla 11. Comparación pre-post en las características neuromusculares.

a)

Fuerza	Pre	Post	$\Delta\pm\Delta DE$	t
MVIC (N)	446.0 \pm 196.0	424.0 \pm 162.0	-0.03 \pm 0.09	1.774
<i>Fuerza con estimulación</i>				
Twitch (N)	25.0 \pm 14.4	25.5 \pm 15.5	0.06 \pm 0.62	-0.613
Contracción tetánica (N)	259.0 \pm 103.0	277.0 \pm 94.1	0.15 \pm 0.35	-1.252
1ª Tw/Tet	0.10 \pm 0.05	0.09 \pm 0.06	-0.07 \pm 0.44	0.592
Contracción tetánica potenciada (N)	247.0 \pm 81.1	230.0 \pm 69.1	-0.05 \pm 0.16	1.822
Twitch potenciado (N)	33.9 \pm 17.6	36.4 \pm 17.8	0.21 \pm 0.77	-0.796
2ª Tw/Tet	0.13 \pm 0.05	0.16 \pm 0.08	0.27 \pm 0.72	-1.314
<i>Activación central</i>				

CAR (%)	91.5±5.3	88.7±4.2	-0.03±0.02	5.084
<i>b)</i>				
			IC 95%	
Fuerza	<i>p</i>	Tamaño del efecto	Inferior	Superior
MVIC (N)	0.096	0.443	-0.078	0.952
<i>Fuerza con estimulación</i>				
Twitch (N)	0.872	-0.040	-0.530	0.450
Contracción tetánica (N)	0.230	-0.313	-0.811	0.194
1ª Tw/Tet	0.562	0.148	-0.347	0.638
Contracción tetánica potenciada (N)	0.088	0.456	-0.067	0.965
Twitch potenciado (N)	0.439	-0.199	-0.691	0.299
2ª Tw/Tet	0.209	-0.329	-0.827	0.180
<i>Activación central</i>				
CAR (%)	<0.001	1.271	-0.594	1.925

CAR: Ratio de activación central; DE: Desviación estándar; EMG: Electromiografía; IC: Intervalo de confianza; MVIC: Fuerza voluntaria isométrica máxima; Tw/Tet: Ratio fuerza *twitch-tetánica*.

Espasticidad: En la pierna derecha se observó una reducción significativa con un efecto moderado en la duración de las oscilaciones tras el confinamiento en casa ($d=0.568$, $p=0.038$). Además, el número de oscilaciones mostró una tendencia a la disminución con un efecto moderado ($d=0.511$, $p=0.059$) tras el confinamiento.

En la pierna izquierda se observó un descenso significativo en el primer balanceo ($d=0.612$, $p=0.027$). Además, el índice de relajación decreció significativamente en las mediciones post ($d=0.992$, $p=0.001$) (Tabla 12). No se encontraron cambios en las otras variables de espasticidad.

Tabla 12. Comparación pre-post en la espasticidad.

a)

Espasticidad	Pre	Post	$\Delta\pm\Delta DE$	t
<i>Pierna derecha</i>				
Primer balanceo (°)	95.6±18.7	88.2±17.6	-0.06±0.23	1.910
Número de oscilaciones (n)	11.6±4.3	10.6±3.8	-0.05±0.19	2.043
Duración de las oscilaciones (s)	7.6±2.3	6.7±2.4	-0.10±0.18	2.271
Índice de relajación	1.6±0.4	1.7±0.3	0.21±0.54	-1.563
<i>Pierna izquierda</i>				
Primer balanceo (°)	96.6±21.1	89.0±15.5	-0.06±0.13	2.448
Número de oscilaciones (n)	11.3±3.4	10.6±3.8	-0.04±0.28	1.180
Duración de las oscilaciones (s)	7.1±1.8	6.5±2.5	-0.11±0.21	1.725
Índice de relajación	1.7±0.2	1.6±0.3	0.11±0.11	3.967

b)

Espasticidad	p	Tamaño del efecto	IC 95%	
			Inferior	Superior
<i>Pierna derecha</i>				
Primer balanceo (°)	0.075	0.477	-0.048	0.989
Número de oscilaciones (n)	0.059	0.511	-0.019	1.025
Duración de las oscilaciones (s)	0.038	0.568	0.030	1.089
Índice de relajación	0.139	-0.391	-0.893	0.125
<i>Pierna izquierda</i>				
Primer balanceo (°)	0.027	0.612	0.068	1.139
Número de oscilaciones (n)	0.256	0.295	-0.211	0.791
Duración de las oscilaciones (s)	0.105	0.431	-0.089	0.938
Índice de relajación	0.001	0.992	-1.584	-0.378

DE: Desviación estándar; IC: Intervalo de confianza.

4.1.3.5. *Discusión*

Nuestro estudio tuvo como objetivo analizar el impacto del confinamiento domiciliario debido a la pandemia de la COVID-19 sobre la activación central, la actividad muscular, la función contráctil muscular y la espasticidad en personas con EM. Los resultados mostraron que la activación voluntaria muscular disminuyó tras el confinamiento en casa, lo cual explicó la menor activación central. Además, el confinamiento domiciliario provocó un incremento en la espasticidad en nuestra muestra.

Efectos del confinamiento en casa sobre mecanismos neuromusculares: La MVIC no mostró ningún cambio estadísticamente significativo tras el confinamiento en casa. Los déficits en la fuerza máxima de los músculos de las extremidades inferiores presentes en esta población (20) pueden dar lugar a importantes problemas como alteraciones de la cinemática de la marcha (301), mal control postural (302) o reducción de la capacidad funcional (274). Aunque los cambios no fueron significativos, nuestro estudio mostró una disminución media del 5% en la fuerza máxima de los miembros inferiores del cuerpo tras las nueve semanas de confinamiento en casa. Esta disminución puede explicarse principalmente por las alteraciones en el componente neural del sistema neuromuscular, donde se observaron disminuciones en la CAR y en el pico de la EMG y aumentos en la espasticidad. En este contexto, la actividad muscular del vasto lateral (EMG) de todos los intervalos de tiempo analizados disminuyó, pero no significativamente, durante la MVIC en la extensión de la rodilla en el post-confinamiento. Además, la máxima conducción neural (pico de EMG) mostró un ES pequeño, pero no fue estadísticamente significativo. En estudios anteriores se ha descubierto que las personas con EM tienen un 54% menos de actividad del vasto lateral (medido con la EMG) durante la MVIC en comparación con los sujetos de control (289). Dado que existe un déficit de actividad muscular en las personas con EM, una disminución drástica de la actividad física, como la impuesta por el confinamiento en casa, daría lugar a un mayor déficit de dicha actividad neuromuscular. En general, la menor actividad muscular de los pacientes con EM puede explicarse por su incapacidad para activar todas las neuronas motoras del vasto lateral (27,28), así como por la menor frecuencia de descarga de las unidades motoras (303). En este contexto, el entrenamiento de

fuerza podría ser una herramienta prometedora para revertir estos cambios neuromusculares. En un estudio previo desarrollado por Dalgas et al. (294) se demostró que 12 semanas de entrenamiento de fuerza mejoró la conducción neural (pico de la EMG) en personas con EM. Estos datos indican que la plasticidad neural en respuesta al entrenamiento de fuerza se conserva en las personas con EM, a pesar del deterioro de la propia enfermedad en el sistema nervioso central (294). Aunque la EMG es una herramienta válida para medir el impulso neural, otras variables, como el tamaño de las fibras, la distribución del tipo de fibra, las concentraciones iónicas intramusculares y el contenido de la bomba de sodio-potasio (304) podrían haberse alterado tras las nueve semanas de confinamiento en casa y, en consecuencia, influir en la estimación de la conducción neural.

Además, la CAR disminuyó significativamente (pre vs. post -2,8%) después del periodo de confinamiento en casa. Una disminución de la CAR implica un mayor déficit de la activación muscular voluntaria. Estudios anteriores afirman que la CAR es menor en las personas con EM que en la población sin enfermedad (27). En este contexto, se ha establecido que el entrenamiento de fuerza tiene la capacidad de aumentar la CAR (305,306). Los mecanismos que se han sugerido que podrían mejorar la CAR son una mejor sincronización y un mayor reclutamiento de unidades motoras (27). Además, la disminución de la actividad del músculo antagonista durante la contracción del músculo agonista y el aumento de la excitabilidad corticoespinal son factores que también pueden contribuir al aumento de la CAR (307). Aunque no hay estudios previos que analicen las consecuencias de la inactividad física o del periodo de desentrenamiento en la CAR en personas con EM, nuestro estudio observó que el comportamiento sedentario relacionado con la COVID-19 (por ejemplo, el aumento del tiempo sentado y la disminución del número de pasos diarios) durante el confinamiento en casa tuvo un profundo impacto en la activación muscular voluntaria en personas con EM. La disminución de la CAR conduce a una disminución de la producción de fuerza máxima y a una disminución de la capacidad de realizar acciones explosivas en periodos cortos de tiempo (308). Por lo tanto, las variables relacionadas con la fuerza muscular máxima o la RFD, como

son el equilibrio (302), la movilidad (22), la marcha (301) y la espasticidad (309), pueden verse afectadas.

No se encontraron cambios en las fuerzas de contracción y tetánicas antes y después de la MVIC tras las nueve semanas de confinamiento en casa. La falta de cambios en estas variables sugiere que los cambios en la MVIC se explican principalmente por una menor activación central y no por alteraciones en las propiedades contráctiles periféricas. Estos resultados coinciden con los encontrados en investigaciones anteriores que muestran que los cambios neurales medidos a través del impulso neural y la activación central son más importantes en las reducciones de fuerza (27), aunque un período de inactividad también podría influenciar las propiedades contráctiles del músculo. Tal vez períodos más largos o severos de inactividad física (como el reposo en cama) podrían haber afectado significativamente modificando dichas propiedades contráctiles de las fibras musculares (310).

Efectos del confinamiento en casa sobre la espasticidad: Los resultados de este estudio arrojan luz sobre los efectos de la disminución de la actividad física sobre la espasticidad, uno de los síntomas más prevalentes en la EM. Aunque estudios anteriores han establecido una fuerte relación entre la actividad física y la espasticidad en esta población (292), ningún estudio había tenido la oportunidad de examinar los efectos del confinamiento en casa, con sus consecuencias asociadas, sobre esta variable. En nuestro estudio, tanto el número como la duración de las oscilaciones (pierna derecha), así como el primer balanceo y el índice de relajación (pierna izquierda), disminuyeron tras el confinamiento en casa, lo que indica un claro aumento de la espasticidad. Los niveles elevados de espasticidad generan problemas de marcha (311), un mayor coste energético de la marcha (312), un equilibrio deficiente (313), una movilidad reducida (293) y, en consecuencia, una peor calidad de vida (314). Desde una perspectiva neuromuscular, el aumento de la espasticidad puede deberse a un empeoramiento de la sincronización y el reclutamiento de las unidades motoras (292), junto con un aumento de la resistencia al estiramiento muscular debido a la activación de los reflejos tónicos de estiramiento (296). Esto también podría estar asociado con las disminuciones significativas en la CAR, lo que sugiere que el

confinamiento en casa deteriora el control neural. Además, la espasticidad es un problema multifactorial, en el que también influyen aspectos psicológicos y conductuales. El impacto psicológico y conductual de la emergencia sanitaria causada por la COVID-19 (por ejemplo, miedo a la infección, ansiedad (315) y una peor calidad del sueño (66)) pueden haber contribuido al aumento de la espasticidad en las personas con EM (316).

4.1.3.6 Limitaciones del estudio

El estudio presenta algunas limitaciones y, por tanto, los resultados deben interpretarse con precaución. La población de la muestra estaba compuesta por hombres y mujeres con diferentes fenotipos de EM, lo que puede haber afectado a los resultados. Además, no se cuantificó objetivamente el nivel de actividad física (es decir, con acelerómetros) durante las 9 semanas de confinamiento en casa, y, por tanto, no podemos confirmar que los participantes no realizaran ningún programa de entrenamiento en casa, aunque los criterios del estudio incluían sólo a los que no realizaban ningún entrenamiento. Además, la estimulación eléctrica no se realizaba sobre el nervio sino sobre el músculo. Aunque el método utilizado en nuestro estudio ha sido ampliamente validado, puede presentar algunas dificultades en la interpretación de los resultados. Además, no se analizaron los datos de fuerza en los diferentes intervalos medidos de la EMG. Por último, no se llevó a cabo una descomposición de la EMG de alta densidad, lo que hubiese permitido estimar la frecuencia de descarga y el reclutamiento de unidades motoras.

4.1.3.7 Conclusión

El presente estudio muestra las consecuencias adversas de 9 semanas de confinamiento domiciliario sobre la activación voluntaria y la espasticidad en personas con discapacidad moderada por EM. En una enfermedad progresiva como la EM en la que los tratamientos farmacológicos y no farmacológicos tienen como objetivo frenar los síntomas de la enfermedad, el empeoramiento significativo de la activación neuronal y el aumento de la espasticidad observados en este estudio ponen de manifiesto el riesgo que la inactividad física y el comportamiento sedentario tienen en esta población. Estos resultados aportan

evidencia sobre la necesidad de implementar programas de entrenamiento en casa en la rehabilitación diaria de las personas con EM. Debido a la duración del confinamiento (nueve semanas), nuestros resultados sugieren que los efectos adversos tuvieron una mayor incidencia sobre el componente neural.

4.2 ESTUDIO 2: EFECTOS DE LOS PROGRAMAS DE ENTRENAMIENTO AERÓBICO Y DE ENTRENAMIENTO DE FUERZA EN LAS PERSONAS CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE

De este estudio se derivan los siguientes artículos científicos:

- Dosage and Effectiveness of Aerobic Training on Cardiorespiratory Fitness, Functional Capacity, Balance, and Fatigue in People With Multiple Sclerosis.

- Effects and optimal dosage of resistance training on strength, functional capacity, balance, general health perception, and fatigue in people with Multiple Sclerosis: a systematic review and meta-analysis.

4.2.1 Dosage and effectiveness of aerobic training on cardiorespiratory fitness, functional capacity, balance, and fatigue in people with Multiple Sclerosis: a systematic review and meta-analysis.

Autores

Luis Andreu-Caravaca ^{1,2}

Domingo J. Ramos-Campo ³

Linda H. Chung ⁴

Jacobo Á. Rubio-Arias ^{5,6}

¹ Cátedra Internacional de Medicina del Deporte, Universidad Católica de Murcia. Murcia, España.

² Facultad de Deporte, Universidad Católica de Murcia. Murcia, España.

³ Departamento de Educación, Universidad de Alcalá. Madrid, España.

⁴ Centro de Investigación en Alto Rendimiento Deportivo, Universidad Católica de Murcia. Murcia, España.

⁵ Grupo de Investigación LFE, Departamento de Salud y Rendimiento Humano, Universidad Politécnica de Madrid. Madrid, España.

⁶ Departamento de Educación, Universidad de Almería. Almería, España.

Revista

Archives of Physical Medicine and Rehabilitation

4.2.1.1 Resumen

Objetivos: Evaluar los beneficios de los programas de EA sobre la aptitud cardiorrespiratoria, la capacidad funcional, el equilibrio y la fatiga en personas con EM e identificar la dosis óptima de los programas de EA para las personas con EM a través de una revisión sistemática con meta-análisis.

Fuentes de datos y selección de estudios: Se busco en dos bases de datos electrónicas hasta marzo de 2020 (PubMed-Medline y Web of Science). Se incluyeron los estudios que examinaban los efectos de programas de EA sobre la aptitud cardiorrespiratoria, la capacidad funcional, el equilibrio y la fatiga.

Extracción y síntesis de datos: Tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión, se incluyeron 43 estudios. Una muestra total de 1070 personas con EM (grupo de EA, n=680; grupo control (GC), n=390) fue analizada. El grupo de EA mostró un aumento significativo en la aptitud cardiorrespiratoria (diferencia de medias estandarizada [DME]= 0.29; p=0.002), en la capacidad funcional (TUG: DME= -1.14; p<0.001; velocidad de la marcha: DME= -1.19; p<0.001; resistencia de la marcha: DME= 0.46; p<0.001) y en el equilibrio (DME= 3.49; p<0.001) tras el entrenamiento. La percepción de la fatiga también disminuyó (DME= -0.45; p<0.001). Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas cuando se comparó el grupo experimental (GE) con el GC en la aptitud cardiorrespiratoria (DME= 0.14; p=0.19) ni en la percepción de la fatiga. No obstante, sí se observaron diferencias significativas entre el grupo de EA y el GC en el equilibrio (p=0.02), en la velocidad de la marcha (p=0.02), y en la resistencia de la marcha (p=0.03), a favor de los participantes que realizaron EA. En cuanto al análisis de subgrupos, no se observaron diferencias significativas entre grupos en ninguna de las variables estudiadas excepto en la velocidad de la marcha, en la que se encontró un mayor incremento tras el programa de entrenamiento cuando el EA se aplicaba mediante un método continuo ($\chi^2=7.75$; p=0.005), y el ejercicio era ejecutado andando ($\chi^2=9.36$; p=0.002).

Conclusiones: El EA mejora la velocidad de la marcha, la resistencia de la marcha, y el equilibrio. La aptitud cardiorrespiratoria y la percepción de la fatiga también mejoraron tras el EA, pero no se encontraron diferencias con el GC.

4.2.1.2 *Introducción*

La EM es una enfermedad crónica progresiva del sistema nervioso central caracterizada por la desmielinización, la inflamación y la pérdida axonal (317). Esta enfermedad neurológica es la más prevalente entre los adultos jóvenes y afecta a más de 2.5 millones de personas en todo el mundo (16). Una característica intrínseca de la EM son los diferentes grados de discapacidad que presentan sus pacientes, generalmente expresados por la puntuación en la EDSS (318). Los tratamientos para la EM tienen como objetivo reducir los síntomas de la enfermedad, que incluyen fatiga, debilidad muscular, problemas con el equilibrio y espasticidad, entre otros (319,320). El principal tratamiento para combatir estos síntomas es el farmacológico (321).

Tradicionalmente, se ha aconsejado a las personas con EM que no realizaran ejercicio con el objetivo de evitar el aumento de la temperatura corporal y, consecuentemente, el agravamiento de los síntomas de la enfermedad (322). Durante muchos años, esta recomendación, junto con los problemas derivados de la discapacidad física, condujo a que las personas con EM realizaran tasas muy bajas de ejercicio, lo que a su vez empeoraba síntomas de la enfermedad como la fatiga o la debilidad muscular (76). Los primeros estudios realizados por Gehlsen et al. (74) en la década de 1980 demostraron los beneficios del ejercicio físico en esta población. Desde entonces, los programas de entrenamiento físico se han incluido y se han convertido en parte integral del proceso de rehabilitación de las personas con EM. Diferentes tipos de programas de entrenamiento han sido implementados en esta población, observándose mejoras sobre la aptitud cardiorrespiratoria, la capacidad funcional, el equilibrio y la fatiga (80,98). Entre ellos, los programas de EA (98) parecen proporcionar muchos beneficios sobre la sintomatología, por lo que han suscitado un creciente interés en los últimos años tanto para la comunidad científica como para los profesionales de la rehabilitación (92–97).

Numerosos autores han investigado los beneficios potenciales del EA con resultados prometedores (99,100). El EA mejora los parámetros neuroendocrinos, los factores neurotróficos y la función coordinativa, así como la calidad de vida y

el equilibrio, en personas con EM (98). Además, ha sido demostrado que un programa de EA tiene el potencial de mejorar la capacidad aeróbica submáxima y máxima, lo que conlleva a mejoras en la aptitud cardiorrespiratoria (101). Por otra parte, también se han encontrado incrementos en la capacidad funcional o en la velocidad de la marcha tras las intervenciones de EA (101). Estas variables, particularmente, se han asociado con la calidad de vida y la autonomía en pacientes con EM, que son dos de las variables más importantes que determinan la calidad de vida en esta población (102). Sin embargo, otros autores no han mostrado beneficios tras los programas de EA (103). Por lo tanto, el efecto global de este entrenamiento aún no está claro.

En la literatura hay una gran variedad de estudios implementando programas de EA con diferentes protocolos de entrenamiento. Se han llevado a cabo programas de EA con intensidades altas (96) y bajas (104), diferentes tipos de ejercicio (ciclismo (105), ergómetro de brazos (106), marcha (107), ejercicio acuático (108) o ciclismo y marcha asistidos por robot (109)), duraciones cortas (108) o largas (110) del programa de entrenamiento, sesiones cortas (111) o largas (107), así como diferentes modalidades (continua (92), interválica (105) o combinadas (92)). Es bien sabido que la gestión de estos diferentes componentes del protocolo de entrenamiento puede modificar las adaptaciones neuromusculares y cardiovasculares en las personas con EM (92). Por ello, y aunque la mayoría de los programas han mostrado efectos beneficiosos en los pacientes con EM, es necesario determinar qué estímulo proporcionará el mayor beneficio para esta población. Además, junto con las variables inherentes a los programas de EA, deben tenerse también en cuenta otros factores propios de la enfermedad como la puntuación en la EDSS, ya que las diferencias psicofisiológicas y funcionales entre los individuos con EM pueden modificar las adaptaciones al entrenamiento.

Hasta donde sabemos, ningún estudio ha realizado una revisión sistemática con meta-análisis sobre los efectos del EA en las variables mencionadas en población con EM. Otros meta-análisis, como el de Platta et al. (195) difieren del presente estudio en que ellos analizaron diferentes tipos de ejercicio, pero no investigaron el efecto del entrenamiento sobre variables como la capacidad

funcional, el equilibrio y la fatiga. Por lo tanto, dada la gran variedad de programas de EA existentes en la literatura con muestras tan heterogéneas, es importante determinar la dosis óptima de EA que maximice los beneficios en los individuos con EM. Los objetivos de este estudio fueron: (1) evaluar los beneficios de los programas de EA sobre la aptitud cardiorrespiratoria, la capacidad funcional, el equilibrio y la fatiga en personas con EM, y (2) determinar el tipo de ejercicio, la modalidad, la frecuencia y la intensidad del programa de EA que es más beneficioso para esta población a través de una revisión sistemática con meta-análisis.

4.2.1.3 Método

Diseño: Para esta revisión sistemática con meta-análisis se siguió la declaración de *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses statement* (PRISMA) (323). El estudio fue registrado en el Registro Internacional Prospectivo de Revisiones Sistemática (CRD42020199266).

Fuentes de datos y búsquedas: Se utilizaron las bases de datos PubMed-Medline y Web of Science para buscar artículos desde el inicio y hasta el 25 de marzo de 2020. Dos autores (L.A.C. y D.J.R.C.) revisaron de forma independiente los títulos y resúmenes, identificaron y leyeron los artículos a texto completo, extrajeron la información pertinente de los artículos incluidos y evaluaron la calidad metodológica de los ensayos clínicos incluidos. En caso de desacuerdo entre los dos revisores, se consultó a un tercer autor (J.Á.R.A.) para llegar a un consenso. Se utilizó la siguiente estrategia de palabras clave: “multiple sclerosis” AND (“aerobic training” OR “aerobic exercise” OR “aerobic capacity” OR “endurance” OR “walking training” OR “walking exercise” OR “cycling training” OR “cycling” OR “cycling exercise” OR “cardiopulmonary”)

Criterios de selección: Los criterios específicos de inclusión de los estudios fueron los siguientes: (1) que examinasen el efecto de un programa de EA de al menos dos semanas de duración sobre la aptitud cardiorrespiratoria, la capacidad funcional, el equilibrio y/o la fatiga; (2) que tuviesen participantes con EM definida según los criterios de McDonald (219); (3) que estuviesen disponibles en inglés o en español; y (4) que proporcionasen suficiente información sobre los

resultados de las variables tanto al inicio como tras las intervención. Los estudios se excluyeron si: (1) utilizaban una población de muestra con otras patologías; (2) eran estudios observacionales; (3) eran informes de estudios de casos; (4) no proporcionaban ni especificaban datos numéricos sobre las variables de estudio especificadas; (5) examinaban solo los efectos agudos de las intervenciones; o (6) combinaban programas de EA con otros tipos de entrenamiento (por ejemplo, yoga o entrenamiento de fuerza).

VARIABLES DE RESULTADO: El consumo máximo de O₂ (VO₂máx) y el consumo de O₂ pico (VO₂pico) midieron la aptitud cardiorrespiratoria. Las siguientes variables de resultado representaban la capacidad funcional global: se utilizaron las pruebas de 2 min marcha (2-MWT) y 6-MWT para evaluar la resistencia de la marcha, mientras que se utilizaron las pruebas 7.62 m marcha (7.62-MWT), 10-MWT y test de 12 m marcha (12-MWT) para evaluar la velocidad de la marcha. Además, el TUG también se tuvo en cuenta para cuantificar la capacidad funcional. Las puntuaciones en la Berg Balance Scale (BBS) y la Fatigue Severity Scale (FSS) se utilizaron para analizar el equilibrio y la fatiga, respectivamente. Los estudios que cumplían los criterios de inclusión debían incluir al menos una de estas variables. En caso contrario, se excluyeron. Además, la pregunta de investigación se formuló en base a la estrategia PICO (324), en la que 'P' indica 'participantes' (personas con EM), 'I' indica 'intervención' (programas de EA), 'C' indica la 'comparación' (personas con EM que no realizaron un programa de EA) y 'O' indica 'resultados' (aptitud cardiorrespiratoria, capacidad funcional, equilibrio y fatiga).

Selección de estudios y extracción de datos: Dos autores (L.A.C., D.J.R.C.) recuperaron de forma independiente los artículos pertinentes. Si era necesario, un tercer autor (J.A.R.A.) discutía y resolvía los desacuerdos (J.A.R.A.). Se consultaron las listas de referencias de los artículos incluidos, y se contactó con los autores de correspondencia de algunos estudios para solicitar información no reportada. Individualmente, dos revisores (L.A.C., D.J.R.C.) extrajeron datos de los estudios incluidos. Se codificó la siguiente información: lugar y país del estudio, sexo, edad (años), peso (kg) altura (cm), puntuación en la EDSS (0-10; unidades arbitrarias), tiempo desde el diagnóstico de EM (años), y subtipo de EM.

En cuanto a las características de los programas de EA, se codificó el tipo de ejercicio, la modalidad de ejercicio, la duración del programa de entrenamiento (semanas), la frecuencia (días/semana), la intensidad, las series, la duración de las series (min) y la recuperación entre series (min).

Evaluación del riesgo de sesgo (calidad del estudio): Se utilizó la herramienta modificada de la Colaboración Cochrane para evaluar el riesgo de sesgo basado en el juicio (alto, bajo o poco claro) para cada estudio (325). Esta herramienta evaluó: 1) la aleatoriedad de la secuencia de asignación (sesgo de selección); 2) la ocultación de la secuencia de asignación (sesgo de selección), el cegamiento de los participantes y del personal, y el cegamiento a la evaluación de resultados (sesgo de ejecución y de detección, respectivamente); 3) los datos de resultados incompletos (sesgo de notificación); 4) la notificación selectiva de los resultados (sesgo de notificación); y 5) cualquier otro sesgo. Por lo tanto, el juicio de esta herramienta se ve afectado en gran medida por la consideración del estudio de la aleatorización y el cegamiento. Dos autores (L.A.C. y D.J.R.C.) evaluaron de forma independiente el riesgo de sesgo. El *funnel plot* de embudo evaluó el sesgo de publicación y se analizó mediante la prueba de Egger (326), que detecta la simetría en el gráfico de embudo cuando hay un mínimo de 10 estudios disponibles.

Síntesis de datos y análisis estadístico: El meta-análisis y el análisis estadístico se realizaron con el software *Review Manager* (RevMan 5.2). Los tamaños de los efectos de los resultados entre los grupos de EA y GC, así como las diferencias antes y después del programa de EA se expresaron como diferencia de medias (DM), DME e IC del 95%. Se calculó la estimación del efecto mediante el método de efectos aleatorios de varianza inversa. La heterogeneidad entre los estudios se evaluó mediante el estadístico I^2 , y la varianza entre los estudios se analizó mediante el estadístico τ^2 (327). Los valores de I^2 entre el 30% y el 60% se consideraron niveles moderados de heterogeneidad. Además, un valor de $\tau^2 > 1$ sugería la presencia de una heterogeneidad estadística sustancial. El umbral de significación estadística se estableció utilizando un valor de $p < 0.05$. Los valores del umbral del ES fueron 0.2 para un efecto pequeño, 0.5 para un efecto moderado y 0.8 para un efecto grande (328).

Efectos de las covariables (meta-regresión y subanálisis): El análisis de subgrupos se llevó a cabo mediante el software *Review Manager* (RevMan 5.2) para examinar el efecto de las variables categóricas. Por lo tanto, se dividieron los estudios en categorías para evaluar el efecto del programa de EA, incluyendo la intensidad (baja [$<40\%$ de $VO_2\text{máx}$], moderada [$40\%-80\%$ de $VO_2\text{máx}$] y alta [$>80\%$ de $VO_2\text{máx}$]) (329), la frecuencia (2, 3 o >3 sesiones/semana), el modo de entrenamiento (interválico o continuo) y la modalidad (ciclismo o marcha). Para los estudios que no determinaron la intensidad mediante los valores de $VO_2\text{máx}$, se utilizaron las tablas de equivalencia publicadas en la literatura (330). Para cada estudio se calculó la DME y el IC del 95% antes y después del programa de EA. La estimación del efecto se determinó mediante el método de efectos aleatorios de varianza inversa. Se calculó la diferencia entre grupos mediante la prueba de chi-cuadrado. Además, una estimación por máxima verosimilitud restringida de efectos aleatorios analizó los efectos de las covariables continuas: edad (años), EDSS, duración de la enfermedad (años) y duración del entrenamiento (semanas). Estos análisis se realizaron con *JASP* (versión 0.14). La significación se estableció a un nivel de 0.05.

4.2.1.4 Resultados

Resultados de la búsqueda y características de los estudios incluidos: En la búsqueda inicial se identificaron un total de 1473 estudios. Una vez eliminados los duplicados, se examinaron 954 registros y se evaluaron 67 artículos a texto completo. Tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión, se incluyeron en el análisis cuantitativo 43 estudios (45 grupos de EA, 26 de GC) (Figura 4), 26 de los cuales eran ensayos clínicos aleatorizados (87,92,93,96,98,99,101,103,104,110,111,142,110, 331–361).

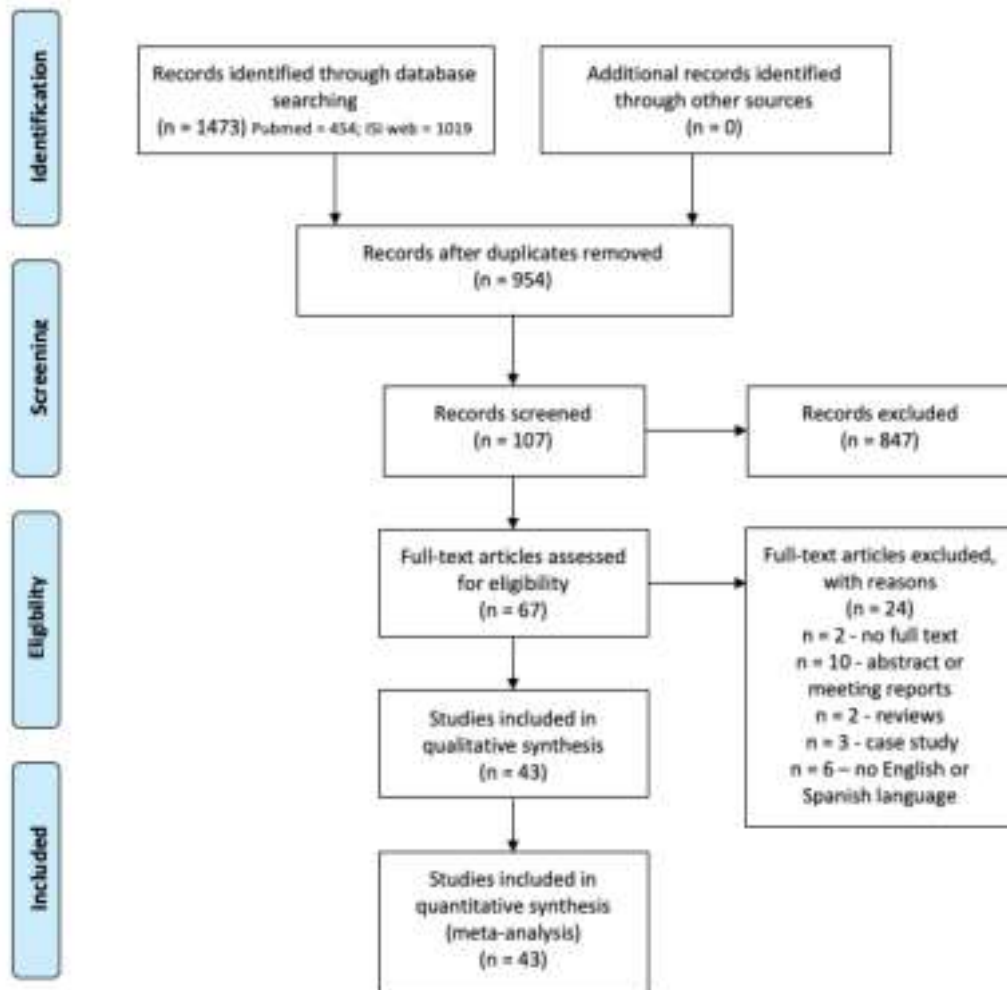


Figura 4. Diagrama de Flujo PRISMA de la selección de los estudios.

Características generales de los estudios: Las características de los participantes y de los programas de EA se resumen en las Tablas 13 y 14, respectivamente. 680 participantes formaron el grupo de EA y 390 el GC. La edad media de los participantes era de 46.0 años (rango: 30-62 años), y la puntuación media en la EDSS era de 4.2 (rango: 1.7-7.3). La duración media de los programas de EA fue de 9.6 semanas (rango: 2-48 semanas), con una frecuencia semanal de 3.2 sesiones (rango: 2-15). Todos los estudios se publicaron entre 1996-2020.

Tabla 13. Características de los participantes incluidos en el análisis cuantitativo.

a)

Estudio	Grupo	n	Sexo	Edad	Peso	Altura
Ahmadi et al. (92)	EA	10	Mujer	36.8±9.2	-	-
	GC	10	Mujer	36.7±9.3	-	-
Ahmadi et al. (93)	EA	10	Mujer	36.8±9.2	-	-
	GC	10	Mujer	36.7±9.3	-	-
Bahmani et al. (87)	EA	26	Mujer	38.0±8.7	-	-
	GC	21	Mujer	37.9±9.9	-	-
Baquet et al. (331)	EA	34	Ambos	38.2±9.6	-	-
	GC	34	Ambos	39.6±9.7	-	-
Barclay et al. (332)	EA	15	Ambos	54.9±2.6	-	-
	GC	9	Ambos	53.6±2.7	-	-
Cakit et al. (104)	EA	14	Ambos	36.4±10.5	-	-
	GC	9	Ambos	35.5±10.9	-	-
Devasahyam et al. (347)	EA	10	Ambos	53.2±15.6	-	-
Edwards et al. (110)	EA	4	Ambos	57.3±6.0	70.6±19.5	161.1±10.4
	GC	4	Mujer	48.5±7.7	85.8±46.0	160.5±9.2
Feltham et al. (96)	EA	12	Ambos	52.3±2,1	72.6±2.8	169.9±3.0
	EA	9	Ambos	49.3±4.5	75.8±4.5	172.0±2.0
Feys et al. (101)	EA	15	Ambos	36.6±8.5	-	-
	GC	15	Ambos	44.4±8.5	-	-
Gervasoni et al. (111)	EA	15	Ambos	49.6±9.4	-	-
	GC	15	Ambos	45.7±8.9	-	-
Heine et al. (333)	EA	43	Ambos	43.1±9.8	-	-
	GC	46	Ambos	48.2±9.2	-	-
Huiskamp et al. (334)	EA	15	Mujer	38.1±8.1	-	-
	GC	14	Ambos	44.7±7.5	-	-
Jonsdottir et al. (348)	EA	26	Ambos	51.4±10.7	-	-

Kara et al. (349)	EA	26	Ambos	43.0±10.3	-	-
Keytsman et al. (335)	EA	18	Ambos	41.7±8.5	-	173.0±10.0
	GC	19	Ambos	41.5±9.9	-	175.0±10.0
Kileff and Ashburn (350)	EA	6	Mujer	45.0	-	-
Mahler et al. (351)	EA	17	Ambos	51.0±10.0	-	-
Mostert et al. (336)	EA	13	Ambos	45.2±8.7	63.2±11.5	166.9±9.2
	GC	13	Ambos	43.9±13.9	64.4±13.2	167.9±6.5
Newman et al. (352)	EA	16	Ambos	53.6±8.7	-	168.2±9.5
Niwald et al. (99)	EA	21	Ambos	57.2±7.6	-	-
	GC	32	Ambos	59.7±4.2	-	-
Orban et al. (337)	EA	10	Ambos	44.7±9.4	-	-
	GC	7	Ambos	48.7±8.4	-	-
Peruzzi et al. (353)	EA	8	Ambos	44.4±7.6	-	-
Peruzzi et al. (354)	EA	11	Ambos	42.0±12.0	-	163.0±7.0
Petajan et al. (338)	EA	21	Ambos	41.1±2.0	66.9±2.9	168.9±2.0
	GC	25	Ambos	39.0±1.7	74.7±4.0	171.3±1.9
Pilluti et al. (355)	EA	4	Ambos	57.3±6.0	-	-
Pompa et al. (356)	EA	21	Ambos	47.0±11.7	-	-
Rampello et al. (339)	EA	6	Ambos	44.0±6.0	-	-
	GC	5	Ambos	44.0±6.0	-	-
Ratchford et al. (357)	EA	5	Ambos	50.0	-	-
Sabapathy et al. (142)	EA	5	Ambos	55.0±7.0	-	-
Samaei et al.	EA	16	-	33.9±7.3	69.2±10.4	165.8±8.2

(358)	EA	15	-	32.1±7.6	66.8±11.9	162.9±7.4
Sandroff et al.	EA	5	Mujer	41.6±11.5	-	-
(340)	GC	5	Mujer	44.2±6.6	-	-
Schmidt and	EA	20	Ambos	37.4±8.7	73.2±18.8	169.6±9
Wonneberger	GC	24	Ambos	39.9±8.7	72.6±14.7	171.9±10
(103)						
Schulz et al.	EA	15	Ambos	39.0±9.0	-	-
(98)	GC	13	Ambos	30.0±11.0	-	-
Skjerbaek et al.	EA	6	Ambos	62±5.9	71.9±6.3	172.0±9.0
(341)	GC	5	Ambos	55.2±8.2	84.5±20.6	169.0±10.0
Straudi et al.	EA	8	Ambos	49.6±12.0	-	-
(342)	GC	8	Ambos	61.0±8.8	-	-
Straudi et al.	EA	12	Ambos	49.9±7.5	-	-
(343)	GC	12	Ambos	55.3±13.8	-	-
Straudi et al.	EA	27	Ambos	52.3±11.1	-	-
(344)	GC	25	Ambos	54.1±11.4	-	-
Straudi et al.	EA	36	Ambos	56.0±11.0	-	-
(359)						
Swank et al.	EA	9	Ambos	42.6±8.7	-	-
(360)						
Tollar et al.	EA	14	Ambos	48.1±5.7	55.6±5.3	169.5±4.7
(345)	GC	12	Ambos	44.4±6.7	57.9±7.8	173.5±6.3
Van den Berg	EA	8	Ambos	30-65	-	-
et al. (346)	GC	8	Ambos	30-65	-	-
Vaney et al.	EA	23	Ambos	54.2±11.3	-	-
(361)						

b)

Estudio	Grupo	EDSS	Fenotipo	Duración enfermedad
Ahmadi et al. (92)	EA	2.4±1.2	-	5.6±3.3
	GC	2.3±1.3	-	5.0±3.1
Ahmadi et al. (93)	EA	2.4±1.2	-	5.6±3.3
	GC	2.3±1.3	-	5.0±3.1

Bahmani et al. (87)	EA	2.5±1.5	-	6.9±6.8
	GC	2.0±1.8	-	7.2±6.6
Baquet et al. (331)	EA	1.7±0.9	RR	8.1±5.7
	GC	1.8±1.0	RR	9.1±7.7
Barclay et al. (332)	EA	7.2±0.2	RR, PP, SP	14.6±2.3
	GC	7.3±0.2	RR, PP, SP	16.9±4.5
Cakit et al. (104)	EA	≤6	RR, SP	9.2±5.0
	GC	≤6	RR, SP	6.6±2.4
Devasahyam et al. (347)	EA	6.6±0.5	-	17.6±10.2
Edwards et al. (110)	EA	6.3±0.5	RR, SP	22.3±5.3
	GC	6.3±0.9	RR, SP	20.8±8.5
Feltham et al. (96)	EA	-	-	-
	EA	-	-	-
Feys et al. (101)	EA	-	-	8.1±6.1
	GC	-	-	9.2±5.3
Gervasoni et al. (111)	EA	5.0	RR, PP, SP	14.5±9.7
	GC	5.5	RR, PP, SP	15.5±10.3
Heine et al. (333)	EA	2.5±0.5	RR, PP, SP	7
	GC	3.0±1.0	RR, PP, SP	12
Huiskamp et al. (334)	EA	-	-	9.9±6.1
	GC	-	-	8.8±5.8
Jonsdottir et al. (348)	EA	5.5±	-	-
Kara et al. (349)	EA	3.2±1.9	RR	12.3±7.6
Keytsman et al. (335)	EA	1.9±1.1	-	-
	GC	No EM	No EM	-
Kileff and Ashburn (350)	EA	4 hasta 6	-	-
Mahler et al. (351)	EA	3.0±	RR	13.17±
Mostert et al. (336)	EA	4.6±1.2	RR, PP	11.2±8.5
	GC	4.5±1.9	RR, PP	12.6±8.1
Newman et al. (352)	EA	-	-	17.3±8.3
Niwald et al. (99)	EA	5 hasta 6	-	13.9±11.5
	GC	5 hasta 6	-	13.9±11.5
Orban et al. (337)	EA	3.5±0.5	RR	14.6±6.5

	GC	3.0±1.0	RR	20.2±10.4
Peruzzi et al. (353)	EA	4.8±0.9	RR	11.6±5.5
Peruzzi et al. (354)	EA	3.5±0.8	RR	12.4±4.0
Petajan et al. (338)	EA	3.8±0.3	-	9.3±1.6
	GC	2.9±0.3	-	6.2±1.1
Pilluti et al. (355)	EA	6.3±0.9	RR, SP	22.3±5.3
Pompa et al. (356)	EA	6.6±0.4	-	17.1±9.1
Rampello et al. (339)	EA	3.5±	-	6.0±4.0
	GC	3.5±	-	6.0±4.0
Ratchford et al. (357)	EA	6.5±0.5	PP, SP	13.0±
Sabapathy et al. (142)	AEA	-	-	10.0±10.0
Samaei et al. (358)	EA	-	RR	4.8±3.3
	EA	-	RR	4.5±2.8
Sandroff et al. (340)	EA	3.0±	RR	11.4±9.8
	GC	2.5±	RR	12.2±7.9
Schmidt and Wonneberger (103)	EA	1.8±0.5	RR	7.8±6.8
	GC	2.0±0.6	RR	7.7±5.8
Schulz et al. (98)	EA	2.0±1.4	RR	11.4±1.6
	GC	2.5±0.8	RR, PP, SP	11.4±1.6
Skjerbaek et al. (341)	EA	6.5 hasta 8	PP, SP	-
	GC	6.5 hasta 8	PP, SP	-
Straudi et al. (342)	EA	5.8±0.8	RR, PP, SP	17.1±12.0
	GC	5.7±0.7	RR, PP, SP	18.6±10.8
Straudi et al. (343)	EA	4.9±0.6	RR, PP, SP	12.2±6.9
	GC	4.8±0.5	RR, PP, SP	18.2±9.5
Straudi et al. (344)	EA	6.4±0.4	PP, SP	13.3±6.6
	GC	6.5±0.4	PP, SP	17.8±8.7
Straudi et al. (359)	EA	6.5±0.5	PP, SP	12.0±
Swank et al. (360)	EA	3.0±1.7	RR	3.2±1.4
Tollar et al. (345)	EA	5.0±0.5	RR, SP	13.2±4.4
	GC	5.0±0.5	RR, SP	14.0±4.1
Van den Berg et al. (346)	EA	-	-	-
	GC	-	-	-

Vaney et al. (361)	EA	5.7±1.1	-	-
--------------------	----	---------	---	---

GC: Grupo control; EA: Entrenamiento aeróbico; EDSS: Expanded disability status scale; EM: Esclerosis múltiple; PP: Primaria progresiva; RR: Remitente Recurrente; SP: Secundaria progresiva.

Tabla 14. Características de los programas de entrenamiento incluidos en el análisis cuantitativo.

Estudio	Tipo/Modo	Semanas/Frecuencia semanal	Series/Intensidad	Duración series/descanso
Ahmadi et al. (92)	Andar en tapiz/ Continuo	8/3	1/40-75% FC _{máx}	30/-
Ahmadi et al. (93)	Andar en tapiz/ Continuo	8/3	1/40-75% FC _{máx}	30/-
Bahmani et al. (87)	Andar en tapiz o cicloergómetro/ Continuo	8/3	1/ Ligeramente exhausto	25-35/-
Baquet et al. (331)	Cicloergómetro/ Interválico	12/2-3	3-5/60% VO ₂ pico	3-20/2-5
Barclay et al. (332)	Cicloergómetro/ Continuo	4/5	1/12-14 RPE	26/-
Cakit et al. (104)	Cicloergómetro/ Interválico	8/2	15/40% FC _{máx}	2/2
Devasahya m et al. (347)	Andar en tapiz/ Continuo	10/3	1/40-65% FC _{res}	30/-
Edwards et al. (110)	Cicloergómetro con EEM/ Continuo	24/3	1/50 rpm	10-30/-
Feltham et al. (96)	Cicloergómetro/ Continuo	12/2	1/45% Potencia pico	20/-
Feltham et al. (96)	Cicloergómetro/ Interválico	12/2	20/90% Potencia pico	0.5/0.5

Feys et al. (101)	Andar/Interválico	12/3	1-10/5-10 km/h	1-30/1-4
Gervasoni et al. (111)	Andar en tapiz/ Continuo	2/6	1/11-12 RPE	15/-
Heine et al. (333)	Cicloergómetro/ Interválico	16/3	6/40-80% Potencia pico	1-3/-
Huiskamp et al. (334)	Andar/Interválico	12/3	1-10/5-10 km/h	1-30/1-4
Jonsdottir et al. (348)	Andar en tapiz/ Continuo	4/4-5	1/10 min<14 – 10 min >14 RPE	30/-
Kara et al. (349)	Andar/Continuo	8/2	1/60% FC _{máx}	20/-
Keytsman et al. (335)	Cicloergómetro/ Continuo o interválico	24/2	1-3/60-90% FC _{máx}	1-60/1-3
Kileff and Ashburn (350)	Cicloergómetro/ Continuo	12/2	1/60-80% FC _{máx}	30/-
Mahler et al. (351)	Andar en tapiz/ Interválico	4/3	3/65% FC _{máx}	15/5
Mostert et al. (336)	Cicloergómetro/ Continuo	4/5	1/Umbral aeróbico	30/-
Newman et al. (352)	Andar en tapiz/ Continuo	4/3	1/55-85% FC _{máx}	30/-
Niwald et al. (99)	Cicloergómetro/ Continuo	4/15	1/25-100 W/min	10/-
Orban et al. (337)	Andar en tapiz o cicloergómetro/ Continuo	8/4	1/70% FC _{máx}	30/-
Peruzzi et al. (353)	Andar en tapiz con realidad virtual/ Interválico	6/2	3/80% velocidad conseguida en 10-MWT	10/5
Peruzzi et	Andar en tapiz/	6/2	3/80% velocidad	10/5

al. (354)	Interválico		conseguida en 10-MWT	
Petajan et al. (338)	Cicloergómetro/ Continuo	15/3	1/60% VO _{2max}	30/-
Pilluti et al. (355)	Cicloergómetro con EEM/Continuo	24/3	1/moderado- vigoroso	-/-
Pompa et al. (356)	Andar en tapiz con RAGT/Continuo	4/3	1/1.3-1.8 km/h	20/-
Rampello et al. (339)	Cicloergómetro/ Continuo	8/3	1/60-80% Máx. Potencia Tol.	30/-
Ratchford et al. (357)	Cicloergómetro con EEM/Continuo	24/3	1/-	60/-
Sabapathy et al. (142)	Ergómetro/Intervá lico	8/2	8/-	5/2
Samaei et al. (358)	Andar en tapiz (cuesta abajo)/Continuo	4/3	1/85% FC _{máx}	30/-
Samaei et al. (358)	Andar en tapiz (cuesta arriba)/Continuo	4/3	1/85% FC _{máx}	30/-
Sandroff et al. (340)	Andar en tapiz/ Continuo	12/3	1/40-80% FC _{res}	15-40/-
Schmidt and Wonneberger (103)	Andar en tapiz/ Continuo e interválico	48/3	1-3/65-80% FC _{máx}	5-30/-
Schulz et al. (98)	Cicloergómetro/ Continuo	8/2	1/75% Potencia pico	30/-
Skjerbaek et al. (341)	Ergómetro de brazos/ Interválico	4/2-3	6/65-75% VO _{2máx}	3/-
Straudi et al. (342)	Andar en tapiz con RAGT/Continuo	6/2	1/3 km/h	30/-
Straudi et	Andar en tapiz/	2/5	1/0.9-2.9 km/h	30/-

al. (343)	Continuo			
Straudi et al. (344)	Andar en tapiz con RAGT/Continuo	6/2	1/0.1-3 km/h	30/-
Straudi et al. (359)	Andar en tapiz RAGT/Continuo	4/2	1/0.50 m/s	30/-
Swank et al. (360)	Andar en tapiz o ergómetro/Continuo	8/2	1/50-70% VO _{2max} conseguido durante 6-MWT	30/-
Tollar et al. (345)	Cicloergómetro/Continuo	5/5	1/-	40/-
Van den Berg et al. (346)	Andar en tapiz/Continuo	4/3	1/55% FC _{máx}	30/-
Vaney et al. (361)	Andar en tapiz con RAGT/Continuo	3/3	1/Autoseleccionada	30/-

EEM: Electroestimulación; FCres: Frecuencia cardiaca de reserva; FC_{máx}: Frecuencia cardiaca máxima; RAGT: Entrenamiento de marcha asistido con robot; RPE; Escala de Esfuerzo Percibido; rpm: Revoluciones por minuto; VO_{2máx}: Consumo de oxígeno máximo; VO_{2pico}: Consumo de oxígeno pico; 6-MWT: Test de 6 min marcha; 10-MWT: Test de 10 m marcha

Evaluación del riesgo de sesgo: El riesgo de sesgo fue alto en los estudios incluidos debido a la falta de cegamiento de los participantes y del personal. Sin embargo, esta cuestión no pudo omitirse debido a la peculiaridad de la intervención (programa de EA frente a la no realización de ejercicio) y debe tenerse en cuenta. La evaluación del riesgo de sesgo se muestra como figura suplementaria (disponible en línea en <http://www.archives-pmr.org/> y en el anexo 2 de la presente tesis doctoral).

Diagrama de embudo y test de Egger: La inspección visual mostró una ausencia de asimetría de las variables incluidas en el análisis cuantitativo (aptitud respiratoria: $Z=1.189$, $p=0.234$; BBS: $Z=0.553$, $p=0.580$; TUG: $Z=-0.442$, $p=0.659$; y resistencia de la marcha: $Z=-0.468$, $p=0.364$), excepto para la velocidad de la marcha ($Z=-2.187$, $p=0.005$) y la percepción de la fatiga ($Z=-2.556$, $p=0.011$), que

mostraron una asimetría significativa (Figura suplementaria disponible en línea en [http:// www.archives-pmr.org/](http://www.archives-pmr.org/) y en el anexo 2 de la presente tesis doctoral).

Meta-análisis: La Tabla 15 muestra los efectos de tiempo globales en los GC y de EA. El grupo de EA demostró un aumento significativo después del entrenamiento en la aptitud cardiorrespiratoria (DME=0.29; $p=0.002$). Además, el programa de entrenamiento produjo efectos moderados y grandes en la capacidad funcional (BBS: DME=3.49; $p<0.001$; TUG: DME=-1.14, $p<0.001$; velocidad de la marcha: DME=-1.19, $p<0.001$; y resistencia a la marcha: DME=0.46; $p<0.001$) después del entrenamiento. La percepción de la fatiga en los individuos entrenados con EM también tuvo una mejora significativa moderada (DME=-0.45; $p<0.001$). Sin embargo, no se observó ninguna diferencia significativa en comparación con el GC en el rendimiento aeróbico (aptitud cardiorrespiratoria, DME=0.14; $p=0.19$) (Tabla 15, Figura 5).

Tabla 15. Efectos del programa de entrenamiento aeróbico en los grupos de entrenamiento aeróbico y control.

Grupos	Participantes	IV Random, 95% IC Efecto [L-U]	Efecto general Z(p)	Heterogeneidad				
				Tau ²	Chi ²	P	I ²	
Aptitud cardiorrespiratoria								
<i>Aptitud cardiorrespiratoria (DME)</i>								
GC	11	189	0.13 [-0.07, 0.34]	1.28 (0.200)	0.00	7.09	0.930	0%
EA	15	230	0.29 [0.10, 0.47]	3.06 (0.002)	0.00	8.76	0.550	0%
Capacidad funcional								
<i>TUG (DME)</i>								
GC	6	65	-0.07 [-0.42, 0.27]	0.40 (0.690)	0.00	0.38	1.000	0%
EA	12	189	-1.14 [-1.64, -0.64]	3.58 ($p<0.001$)	0.00	8.79	0.640	0%

<i>Velocidad de la marcha (DME)</i>								
			0.53	1.36				
GC	10	136	[-0.23, 1.28]	(0.170)	1.27	71.29	p<0.001	87%
			-1.19	3.81				
EA	20	294	[-1.81, -0.58]	(p<0.001)	1.72	196.31	p<0.001	90%
<i>Resistencia a la marcha (DME)</i>								
			0.02	0.14				
GC	13	154	[-0.21, 0.24]	(0.890)	0.00	2.62	1.000	0%
			0.46	5.44				
EA	23	292	[0.30, 0.63]	(p<0.001)	0.00	19.16	0.640	0%
Equilibrio								
<i>BBS (DME)</i>								
			0.71	0.73				
GC	5	72	[-1.20, 2.62]	(0.470)	0.12	4.09	0.390	2%
			3.49	4.05				
EA	10	198	[1.80, 5.18]	(p<0.001)	2.00	12.92	0.170	30%
Fatigue perception								
<i>FSS (DME)</i>								
			-0.08	0.87				
GC	11	210	[-0.28, 0.11]	(0.390)	0.00	6.81	0.740	0%
			-0.45	3.92				
EA	15	245	[-0.68, -0.23]	(p<0.001)	0.06	19.86	0.130	30%

BBS: *Berg balance scale*; GC: Grupo control; EA: Entrenamiento aeróbico; FSS: Escala de severidad de la fatiga; TUG: Timed up and go test.

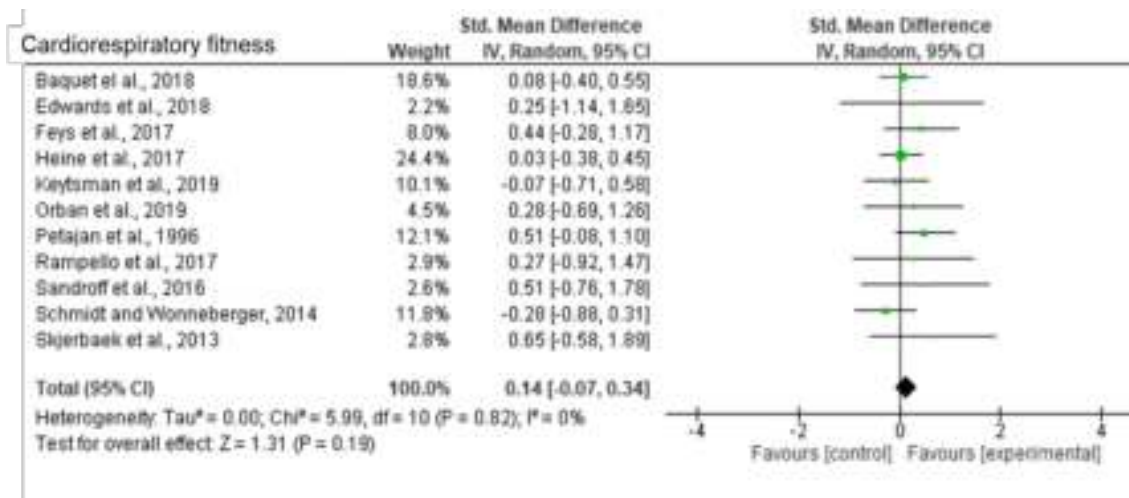


Figura 5. Efectos del entrenamiento aeróbico frente al grupo control en el rendimiento aeróbico.

El diagrama de efectos muestra los resultados del meta-análisis de efectos aleatorios para el entrenamiento aeróbico en comparación con el GC, mostrados como DME con IC del 95% en la aptitud cardiorrespiratoria en personas con EM. Los cuadrados verdes representan la DM en el efecto del entrenamiento con los límites inferiores y superiores del IC del 95%. El tamaño del cuadrado representa el peso relativo de cada estudio en relación con el efecto global. Los diamantes negros representan el efecto global del entrenamiento. Aptitud cardiorrespiratoria total: 0.14 (IC del 95%: -0.07 a 0.34), $p=0.19$.

DME: Diferencia de medias estandarizada; EA: Entrenamiento aeróbico; GC: Grupo control; IC: Intervalo de confianza; IV: Varianza inversa; DE: Desviación estándar.

Curiosamente, no observamos diferencias significativas entre los grupos de EA y GC en la percepción de la fatiga (Figura 6). Sin embargo, se observaron diferencias significativas entre el grupo de EA y el GC en el BBS ($p=0.02$), la velocidad de la marcha ($p=0.02$) y la resistencia de la marcha ($p=0.03$), en favor de los participantes que realizaron el programa de EA (Figura 7).

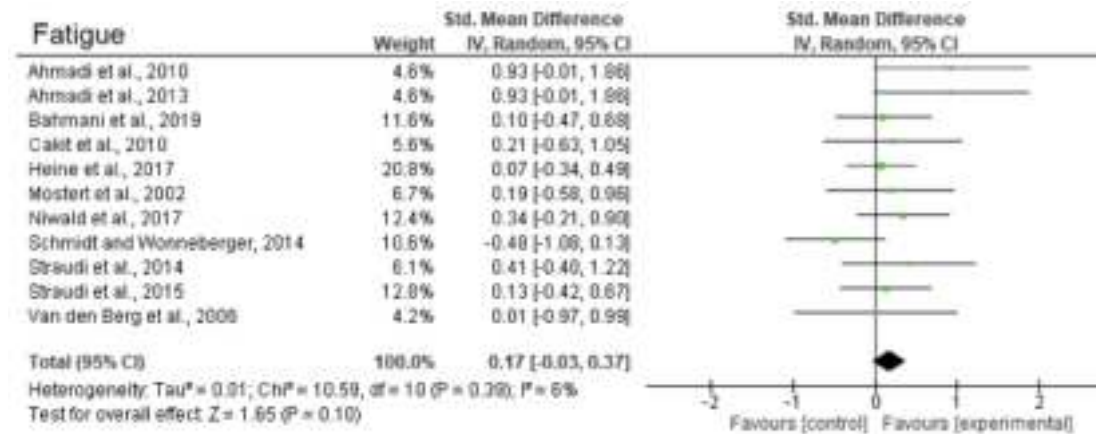


Figura 6. Efectos del entrenamiento aeróbico frente al grupo control en la percepción de la fatiga.

El diagrama de bosque muestra los resultados del meta-análisis de efectos aleatorios para el EA en comparación con el GC, mostrados como DME con IC del 95% en la percepción de la fatiga en personas con EM. Los cuadrados verdes representan la DM del efecto del entrenamiento con los límites inferiores y superiores del IC del 95%. El tamaño del cuadrado representa el peso relativo de cada estudio en relación con el efecto global. Los diamantes negros representan el efecto global del entrenamiento. Percepción total de la fatiga: 0.17 (IC del 95%: -0.03 a 0.37), $p=0.10$.

DME: Diferencia de medias estandarizada; EA: Entrenamiento aeróbico; GC: Grupo control; IC: Intervalo de confianza; IV: Varianza inversa; DE: Desviación estándar.

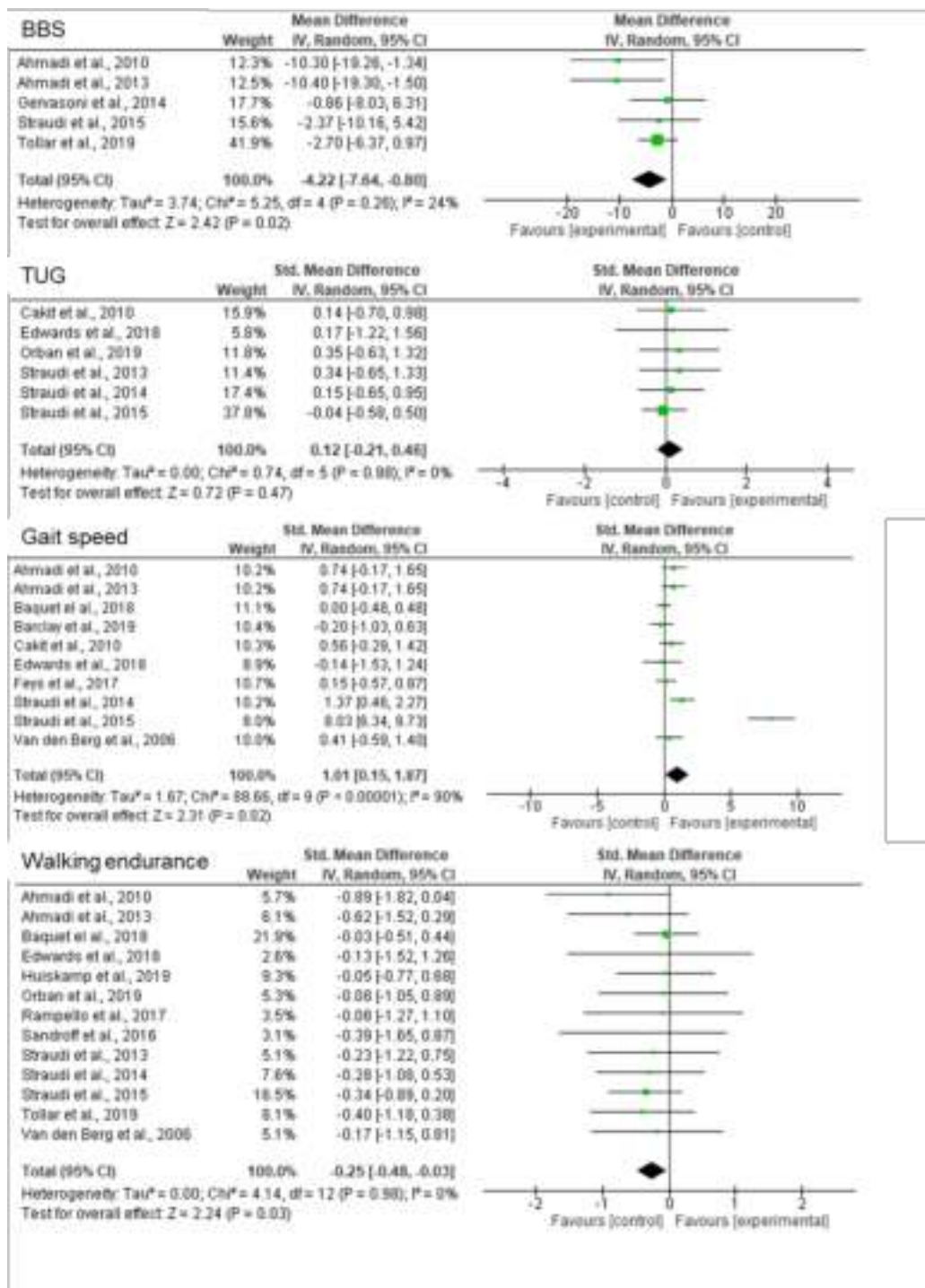


Figura 7. Efectos del entrenamiento aeróbico frente al grupo control en la capacidad funcional y el equilibrio.

El diagrama de bosque muestra los resultados del meta-análisis de efectos aleatorios para el EA en comparación con el GC, mostrado como DME con IC del 95% en la capacidad funcional (BBS, TUG, velocidad de la marcha y resistencia de la marcha) en personas con EM. Los cuadrados verdes representan la DM en el efecto del entrenamiento con los límites inferiores y superiores del IC del 95%. El tamaño del cuadrado representa el peso relativo de cada estudio en relación con el efecto global. Los diamantes negros representan el efecto global del entrenamiento. BBS total: -4.22 (IC del 95%: -7.64 a -0.80), $p=0.02$; TUG: 0.12 (IC del 95%: -0.21 a 0.46), $p=0.47$; Velocidad de la marcha: 1.01 (IC del 95%: 0.15 a 0.02), $p=0.47$; Resistencia de la marcha: -0.25 (IC del 95%: -0.48 a -0.03), $p=0.03$.

BBS: *Berg Balance Scale*; DM: Diferencia de medias; DME: Diferencia de medias estandarizada; EA: Entrenamiento aeróbico; GC: Grupo control; IC: Intervalo de confianza; IV: Varianza inversa; DE: Desviación estándar.

Análisis de subgrupos y meta-regresión: No se observaron diferencias significativas pre-post entre los subgrupos en ninguna de las variables, excepto en la velocidad de la marcha (Tabla suplementaria disponible en línea en <http://www.archives-pmr.org/> y en el anexo 2), para la que se observó un mayor aumento de la velocidad de la marcha después del entrenamiento cuando este se realizó con la modalidad continua ($\chi^2=7.75$; $p=0.005$) y los ejercicios se realizaron caminando ($\chi^2=9.36$; $p=0.002$).

Sin embargo, solo se observó una mejora en la aptitud cardiorrespiratoria cuando el entrenamiento se realizó a una intensidad moderada (DME=0.30; IC del 95%, 0.09-0.52; $p=0.006$), tres días por semana (DME=0.31; IC del 95%, 0.08-0.53; $p=0.008$), utilizando la modalidad continua (DME=0.51; IC del 95%, 0.16-0.85) y en bicicleta (DME=0.27; IC del 95%, 0.04-0.51). En cuanto a la BBS, se observaron mejoras significativas cuando el entrenamiento se realizó en tres (DME=0.80; IC del 95%, 0.09-1.52) o más de tres sesiones por semana (DME=0.49; IC del 95%, 0.10-0.87), utilizando la modalidad continua (DME=0.44; IC del 95%, 0.16-0.71), y caminando (DME=0.45; IC del 95%, 0.15-0.75). Según el TUG, la movilidad mejoró en todas las categorías y solo cuando el entrenamiento se realizó tres veces por semana (DME=-0.47; IC del 95%, -0.87 - -0.07). En cuanto a la velocidad de la marcha, esta mejoró cuando el entrenamiento se realizó a baja intensidad (DME=-

0.75; IC del 95%, -1.22 - -0.27), tres sesiones a la semana (DME=-0.76; IC del 95%, -1.23 - -0.29), utilizando la modalidad continua (DME=-1.62; IC del 95%, -2.55 - -0.70) y caminando (DME=-1.63; IC del 95%, -2.46 - -0.80). Por otro lado, la resistencia de la marcha mejoró cuando el entrenamiento se realizó a baja intensidad (DME=0.81; IC del 95%, 0.26-1.36), tres veces por semana (DME=0.47; IC del 95%, 0.23-0.71) o más de tres sesiones por semana (DME=0.65; IC del 95%, 0.18-1.13), con modalidades de intervalo (DME=0.28) o continuas (DME=0.65), y caminando (DME=0.51; IC del 95%, 0.31-0.70). Por último, la percepción de la fatiga disminuyó con la intensidad baja (DME=-0.85; IC del 95%, -1.32 - -0.37), tres sesiones por semana (DME=-0.48) o más de tres sesiones por semana (DME=-0.43), con modalidad continua (DME=-0.43; IC 95%, -0.66 - -0.20), y caminando (DME=-0.55) o bicicleta (DME=-0.39).

Los resultados del modelo de meta-regresión se pueden consultar como Tabla suplementaria y Figura suplementaria (disponible en línea en <http://www.archives-pmr.org/> y en el anexo 2 de la presente tesis doctoral). Los análisis de meta-regresión no mostraron relaciones significativas entre las variables, excepto para la prueba BBS. Se observó una relación negativa entre la edad (prueba ómnibus, 0.012), la EDSS (prueba ómnibus, 0.004), la duración de la enfermedad (prueba ómnibus, 0.007) y la prueba BBS.

4.2.1.5 *Discusión*

El presente estudio revisó y analizó la evidencia disponible en relación con los programas de EA en personas con EM. Los principales resultados de esta revisión sistemática con meta-análisis fueron que el EA mejora la velocidad de la marcha, la resistencia de la marcha y el equilibrio en comparación con el GC. La aptitud cardiorrespiratoria y la percepción de la fatiga también mejoraron, aunque no se encontraron diferencias respecto al GC. En el análisis de subgrupos, la velocidad de la marcha mostró un mayor efecto cuando el programa de EA se realizó caminando y utilizando un modo continuo. Por otro lado, los análisis de meta-regresión no mostraron relaciones significativas entre las variables analizadas, excepto en el caso del test BBS, para el que se observó una relación negativa entre la edad, la EDSS, la duración de la enfermedad y los cambios en este test.

Aptitud cardiorrespiratoria: El VO_2 máx y el VO_2 pico aumentaron tras los programas de EA. Sin embargo, no se observaron diferencias significativas en comparación con el GC. La falta de diferencias entre los grupos de EA y GC pueden explicarse por la gran variedad de programas utilizados (intensidad y duración, entre otros), así como por la heterogeneidad de las muestras de los estudios (edad, EDSS o sexo). En la mayoría de los estudios de este meta-análisis, los grupos de EA mejoraron su aptitud cardiorrespiratoria tras el programa de EA, mientras que los GC no mostraron cambios o disminuyeron sus niveles (101,103,341,110,331,333,335,337–340).

En general, las personas con EM presentan un VO_2 máx y un VO_2 pico más bajo que la población general sin esta enfermedad (362). Previos estudios sugieren que estos valores más bajos pueden deberse principalmente al menor nivel de actividad física diaria (363) y no necesariamente a un problema a nivel fisiológico. Por ello, Feltham et al. (96) afirman que las adaptaciones a nivel cardiovascular en los pacientes con EM son similares a las que se producen en población sana. En base a estos resultados, la disminución de la aptitud cardiorrespiratoria en individuos con EM está causada por un efecto del estilo de vida sedentario y la inactividad, lo que subraya la importancia de implementar programas de entrenamiento en esta población. Las mejoras en el VO_2 máx y en el VO_2 pico podrían deberse a un aumento del gasto cardíaco máximo, así como de la diferencia máxima de oxígeno arteriovenosa (364). Un aumento del volumen sistólico máximo, de la densidad mitocondrial y de las enzimas oxidativas musculares serían los factores subyacentes que conducirían a un incremento del gasto cardíaco máximo y de la diferencia máxima de oxígeno arteriovenosa. Otros estudios han indicado que las personas que padecen discapacidades neurológicas presentan una menor aptitud cardiorrespiratoria debido a las deficiencias en los comandos motores centrales, que causan una fatiga temprana y evitan que se pueda realizar una prueba máxima, junto con las deficiencias en el sistema nervioso autónomo (364). Además, la asociación entre la aptitud cardiorrespiratoria y la plasticidad cortical (365), los volúmenes del tálamo, del hipocampo y de los ganglios basales (366), así como con el volumen de materia gris y con la integridad de la materia blanca (367), encontrada en personas con

EM enfatiza la importancia de mejorar la aptitud cardiorrespiratoria en esta población.

Investigaciones recientes han establecido un valor normativo de VO_2 pico de 25.5 mL/kg/min como el valor umbral para reducir el riesgo de mortalidad y eventos cardiovasculares en individuos con EM (368). En la presente revisión sistemática con meta-análisis, el grupo de EA mostró una media pre-intervención en el VO_2 pico de 24.88 mL/kg/min, por debajo del valor normativo establecido, mientras que el valor post-intervención alcanzó los 25.78 mL/kg/min. Por otro lado, el GC tuvo una media en el VO_2 pico pre-intervención de 26.99 mL/kg/min, y un valor post de 26.32 mL/kg/min. La diferencia en los datos previos entre el GC y el GE puede deberse a la heterogeneidad en las muestras utilizadas en los estudios. Por lo tanto, el aumento de la aptitud cardiorrespiratoria debería ser un objetivo importante en la rehabilitación de las personas que padecen EM, lo que conduciría a una mejor resistencia a la fatiga y, consecuentemente, a una mayor adherencia al entrenamiento. Además, se ha establecido una fuerte relación entre la capacidad aeróbica de los pacientes con EM con otras muchas variables como la duración de la enfermedad, la discapacidad neurológica, la fuerza, los niveles de vitamina D, la velocidad de procesamiento cognitivo, la calidad de vida y la fatiga (368).

Aunque la medición de la aptitud cardiorrespiratoria a través del VO_2 máx es el criterio estándar más utilizado en la literatura, existen ciertas limitaciones cuando se emplea en pacientes con EM, lo que puede explicar la ausencia de diferencias significativas entre el grupo de EA y el GC en el presente meta-análisis. Existe cierta controversia en la literatura respecto a cuáles son los criterios que determinan mejor la capacidad aeróbica máxima en los pacientes con EM, ya que no existe consenso sobre si estas personas son capaces de alcanzar dichos niveles. Los criterios relativos a los sustratos energéticos (369) o a la meseta de la frecuencia cardíaca (370) deben tomarse con cautela en la población con EM. Además, otras variables de medición como la duración de la prueba o el ergómetro utilizado también pueden modificar los resultados (368). Los factores previamente mencionados constituyen las principales razones por las que en este meta-análisis se han incluido tanto el VO_2 máx como el VO_2 pico como variables

válidas para analizar la aptitud cardiorrespiratoria, aun a sabiendas de que el VO_2 máx es la variable más precisa a la hora de medir la capacidad cardiovascular máxima de un individuo. Algunos autores afirman que el VO_2 máx es una variable válida en pacientes con una puntuación en la EDSS inferior a 5, pero no para aquellos pacientes con un valor de la EDSS superior a 6, para los que la validez de la prueba disminuye principalmente debido a la afectación de las piernas (341). Sin embargo, en la regresión realizada en nuestro meta-análisis no se encontró ninguna interacción entre el VO_2 máx o el VO_2 pico y la puntuación en la EDSS.

Según los datos arrojados por nuestro meta-análisis, cuando el entrenamiento se realizó a una intensidad moderada, tres días por semana, utilizando un modo continuo y en un cicloergómetro, se observó una mayor mejora de la aptitud cardiorrespiratoria. En consonancia con nuestros resultados, una revisión realizada por Latimer-Cheung et al. (320) mostró que una intensidad moderada (aproximadamente del 60% VO_2 pico) con una frecuencia semanal de 2-3 días constituiría un estímulo adecuado para mejorar la capacidad cardiovascular en personas con EM. En cuanto al tipo de ejercicio, se encontraron mejores resultados en aquellos grupos que realizaron el EA en cicloergómetro, aunque previas recomendaciones indican que tanto las cintas de correr como los cicloergómetros son opciones válidas para las personas con EM (371). Sin embargo, los pacientes que presentan una puntuación en la EDSS > 4 pueden experimentar problemas y molestias al caminar tanto en una cinta de correr (372) como en una pista, debido a la espasticidad y a la pronunciada debilidad muscular de los miembros inferiores (313). Además, el deterioro neuromuscular podría limitar a los pacientes con EM a alcanzar una determinada intensidad que provoque las mejoras en el VO_2 máx cuando el ejercicio se realiza andando. Por lo tanto, el entrenamiento en cicloergómetro o en bicicleta podría ser más eficaz en esta población, ya que es menos exigente para el sistema musculoesquelético y permite a estos pacientes alcanzar una intensidad suficiente que permita obtener las mejoras cardiorrespiratorias deseadas.

Capacidad funcional y equilibrio: En el presente meta-análisis, los programas de EA condujeron a una mejora en la capacidad funcional (velocidad de la marcha, resistencia de la marcha y TUG), así como del equilibrio en

comparación con el GC. En consonancia con nuestros resultados, varias revisiones sistemáticas han llegado a la conclusión de que tanto el EA como el entrenamiento de fuerza pueden mejorar la marcha, la movilidad y el equilibrio en pacientes con EM (75,373). Esta evidencia es fundamental ya que la movilidad y la marcha (374) se ven afectadas como resultado de la progresión de la enfermedad, y el entrenamiento sería un tratamiento no farmacológico que podría afectar positivamente a estas variables (373). En nuestros resultados, la velocidad de la marcha mejoró significativamente después del programa de EA en comparación con el GC. La velocidad de la marcha es un parámetro de vital importancia debido a su asociación con el riesgo de mortalidad en enfermedades cardiovasculares (375), por lo que nuestros resultados confirman que el EA es un estímulo con resultados prometedores para los pacientes con EM.

En general, encontramos mayores incrementos en la capacidad funcional cuando el entrenamiento se realiza a una intensidad baja o moderada, tres días por semana, de forma continua y caminando. La intensidad de los programas de EA es un claro moderador de las adaptaciones cardiovasculares (376). Sin embargo, aunque el sistema cardiovascular influye en la ejecución de las pruebas funcionales incluidas en este meta-análisis, el sistema muscular es el factor más importante que condiciona el rendimiento en estos test, especialmente en los individuos con EM (22). En este contexto, y sabiendo que las personas con EM presentan una acentuada debilidad muscular (260) y espasticidad (377) en los miembros inferiores, el rol de la intensidad como factor moderador debe ser tomado con cautela cuando el objetivo del programa de EA sea mejorar la capacidad funcional. En cuanto a la dicotomía entre las modalidades continua e interválica en el EA, no existe un consenso claro en la literatura sobre cuál tiene un mayor efecto en la capacidad funcional. Aunque nuestros resultados indican que el entrenamiento continuo tiene un mayor efecto sobre esta variable, encontramos en la literatura estudios que muestran beneficios del entrenamiento interválico frente al continuo (378,379), mientras que otros autores han encontrado resultados similares entre ambos protocolos (380,381) en poblaciones con otras patologías. La mayoría de los estudios citados en líneas anteriores emplean un protocolo correcto, ya que igualan el resto de las variables de entrenamiento (volumen e intensidad, principalmente). Bajo nuestro

conocimiento, hasta la fecha no hay estudios que comparen los efectos del EA interválico frente al continuo sobre la capacidad funcional en individuos con EM, por lo que es necesaria más investigación en esta línea que explore la diferencia entre ambos tipos de programas de EA. Respecto al tipo de ejercicio, los programas de EA que utilizaron la marcha tuvieron mayores mejoras en la capacidad funcional y el equilibrio en comparación con los realizados en bicicleta. Como se ha mencionado anteriormente, tanto caminar como montar en bicicleta son métodos de entrenamiento adecuados para los individuos con EM (371). Sin embargo, es razonable afirmar que los efectos beneficiosos sobre la capacidad funcional (movilidad, resistencia de la marcha y velocidad de la marcha) sean mayores en los programas de EA que utilicen la marcha. Además, otro factor importante que podría explicar el mayor efecto sobre la capacidad funcional en los programas de EA que se realizaron caminando sería la economía de la marcha. Si los pacientes con EM logran una mejora en esta variable a través del entrenamiento, serían mucho más eficientes durante la marcha incluso sin mejorar el VO_2 máx. En cuanto a la intensidad, solo se analizaron los subgrupos que utilizaron intensidades bajas y moderadas, sin que se encontraran diferencias significativas entre ellos. No hubo estudios que analizaran los efectos del entrenamiento aeróbico de alta intensidad sobre la capacidad funcional.

Fatiga: La percepción de la fatiga disminuyó tras los programas de EA, sin que hubiera diferencias significativas con respecto al GC. Aunque los programas a corto plazo han demostrado ser eficaces para mejorar la percepción de la fatiga en los individuos con EM, programas de mayor duración en semanas podrían haber hecho que las diferencias de grupo (EA frente al GC) fueran más evidentes y estadísticamente significativas. En el presente meta-análisis, 15 estudios analizaron el efecto de EA sobre la fatiga, (87,92,346,347,350,355,356,93,99,103,104,333,336,343,344) de los que 11 fueron ensayos controlados aleatorizados. La percepción de fatiga medida con el cuestionario FSS disminuyó en todos los estudios, excepto en los de Schmidt y Wonneberger (103) y Bahmani et al. (94) en los que el EA no produjo una disminución de esta variable. En ambos estudios se utilizó una intensidad moderada, con duraciones de 8 y 48 semanas, respectivamente. Una posible razón de la ausencia de cambio podría ser el bajo nivel inicial de percepción de la fatiga

en los participantes de ambos estudios, especialmente en el estudio de Schmidt y Wonneberger, (103) en el que el valor de pre-fatiga en FSS fue de 2.8 ± 1.0 . Investigaciones recientes han asociado la percepción de la fatiga con la actividad física y el comportamiento sedentario en pacientes con EM (382). Estos autores afirman que los individuos con mayor fatiga sintomática pasan más horas de inactividad física a lo largo del día, por lo que se sugiere que es necesario revertir este comportamiento sedentario con el objetivo de disminuir la fatiga sintomática en los pacientes con EM. Además, el nivel de actividad física diaria también se ha relacionado con la función física y la fuerza en individuos con EM (273), demostrando que los individuos que realizan más actividad física diaria tienen mejores funciones neuromusculares y físicas. Un estudio sugiere que el EA modifica los niveles séricos de IL-10, factor de necrosis tumoral- α y los niveles de adipocinas, por lo que esta puede ser la causa subyacente de la disminución de la fatiga y el aumento de la calidad de vida en la EM (383). Esta interrelación entre la fatiga, el comportamiento sedentario y la función física destaca la importancia de disminuir la percepción de la fatiga en los pacientes con EM.

4.2.1.6 Limitaciones del estudio

En este estudio existen ciertas limitaciones que deben tenerse en cuenta. No ha sido posible realizar subanálisis sobre la variable sexo ya que no disponíamos de suficientes estudios que diferenciaban los resultados entre mujeres y hombres, lo que podría distorsionar los resultados ya que, como se ha mostrado en la literatura, el sexo es un factor clave en el desarrollo de la capacidad aeróbica principalmente por los factores morfofisiológicos. Por ello, se necesitan más investigaciones para profundizar en el conocimiento de cómo el EA afecta a hombres y mujeres con EM. Otra limitación reside en que la mayoría de las muestras de los estudios incluidos en el presente meta-análisis estaban compuestas por individuos con diferentes subtipos de EM (es decir, EMRR o progresivas), lo que no permitió identificar el efecto de los programas de EA en cada uno de estos subtipos. Además, esta revisión sistemática con meta-análisis incluye estudios que no eran ensayos clínicos aleatorizados, por lo que el riesgo de sesgo es mayor. Por otra parte, algunos estudios no proporcionaron datos específicos sobre EDSS, lo que impide la realización de análisis más detallados con respecto al grado de discapacidad de la muestra. Una limitación adicional es

que se han utilizado dos variables diferentes para medir la aptitud cardiorrespiratoria, el VO_2 máx y el VO_2 pico. Sin embargo, estas variables se calcularon mediante una prueba incremental hasta el agotamiento en todos los estudios, por lo que la diferencia en los valores de ambas variables sería presumiblemente insignificante.

4.2.1.7 Conclusiones

Se realizó un meta-análisis que analizó los efectos del EA sobre la aptitud cardiorrespiratoria, la capacidad funcional, el equilibrio y la fatiga en individuos con EM. Además, se identificó la dosis más eficaz de EA que optimizaría las variables mencionadas. El EA se asoció con mejoras en la velocidad de la marcha, la resistencia de la marcha y el equilibrio, y con diferencias significativas en comparación con el grupo sin entrenamiento. La aptitud cardiorrespiratoria y la fatiga también mejoraron con el EA, pero sin diferencias respecto al GC. Además, el análisis de subgrupos sugiere que el entrenamiento con métodos continuos y utilizando la marcha podría optimizar las mejoras en la velocidad de la marcha.

4.2.2 Effects and optimal dosage of resistance training on strength, functional capacity, balance, general health perception, and fatigue in people with Multiple Sclerosis: a systematic review and meta-analysis.

Autores

Luis Andreu-Caravaca ^{1,2}

Domingo J. Ramos-Campo ^{2,3}

Linda H. Chung ⁴

Alejandro Martínez-Rodríguez ⁵

Jacobo Á. Rubio-Arias ⁶

¹ Cátedra Internacional de Medicina del Deporte, Universidad Católica de Murcia. Murcia, España.

² Facultad de Deporte, Universidad Católica de Murcia. Murcia, España.

³ Departamento de Educación, Universidad de Alcalá. Madrid, España.

⁴ Centro de Investigación en Alto Rendimiento Deportivo, Universidad Católica de Murcia. Murcia, España.

⁵ Departamento de Química Analítica, Nutrición y Bromatología, Universidad de Alicante. Alicante, España.

⁶ Centro de Investigación en Salud, Departamento de Educación, Universidad de Almería. Almería, España.

Revista

Disability and Rehabilitation

4.2.2.1 Resumen

Objetivo: Analizar la efectividad de los programas de entrenamiento de fuerza sobre la fuerza, la capacidad funcional, el equilibrio, la percepción de salud general y la fatiga en las personas con EM y determinar qué dosis de entrenamiento es más efectiva para esta población.

Métodos: Se incluyeron los estudios que examinasen el efecto del entrenamiento de fuerza sobre la fuerza, la capacidad funcional, el equilibrio, la percepción de salud general y la fatiga en los pacientes con EM. Se incluyeron 44 estudios. Se realizó un meta-análisis, un análisis de subgrupos y un análisis de meta-regresión para calcular la DM y la DME.

Resultados: Se observaron diferencias significativas entre grupos en la fuerza de la extensión ($p=0.01$) y la flexión de rodilla ($p<0.001$), pero no en la 1-RM. En cuanto a la capacidad funcional y el equilibrio, se encontraron diferencias entre grupos, a favor del grupo de entrenamiento de fuerza, en el TUG ($p=0.001$), la resistencia de la marcha ($p=0.02$), la velocidad de la marcha ($p=0.02$) y el equilibrio ($p=0.02$). No se observaron diferencias entre grupos en la fatiga ni en la percepción de salud general. Los resultados en cuanto a la dosis son inconsistentes.

Conclusiones: El entrenamiento de fuerza mejora la fuerza, la capacidad funcional, el equilibrio y la fatiga en las personas con EM.

4.2.2.2 *Introducción*

La EM es una enfermedad autoinmune que conduce a una degeneración de la mielina, los oligodendrocitos y los axones (384). Esta enfermedad neurológica puede presentarse en diferentes fenotipos, con diversas progresiones tanto en el componente neurológico como funcional. El declive físico se caracteriza, principalmente, por una pérdida de fuerza (20). Las personas con EM presentan una reducida habilidad para activar la totalidad de unidades motoras en los músculos de las piernas durante contracciones isométricas máximas en comparación con sujetos sanos. Adicionalmente, existe evidencia de que la masa muscular de los miembros inferiores y el grosor muscular son menores en las personas con EM en comparación con adultos sanos (25).

Junto con la progresión natural de la enfermedad, la inactividad física parece ser un factor que acelera el declive físico y agrava algunos síntomas (fatiga, pobre calidad de vida, debilidad muscular, pérdida de equilibrio) en las personas con EM (47). Por lo tanto, la inclusión de programas de ejercicio físico en la rehabilitación de estos pacientes es esencial ya que podría conducir a significativas mejoras en la salud física (80) y en la función cognitiva (81).

Tradicionalmente, el EA ha sido el más recomendado en esta población (80). No obstante, otros tipos de ejercicios también han sido implementados, como el yoga (88), pilates (89) y entrenamiento vibratorio (178), mostrando mejoras moderadas y grandes en la capacidad funcional, el equilibrio o la fuerza. En los últimos años, los programas de entrenamiento de fuerza han adquirido un especial interés por la comunidad científica, demostrando prometedoras mejoras en diferentes variables, entre las que destacan la fuerza muscular en población con EM (114). A la hora de programar entrenamientos de fuerza, existen diferentes variables que deben tenerse en cuenta: duración del programa, frecuencia, número de ejercicios, series, repeticiones, intensidad, tipo de ejercicio y tiempo de recuperación (130–133). El manejo de estas variables modificará las adaptaciones neuromusculares (82). Atendiendo a la literatura existente, nos encontramos con programas de entrenamiento de fuerza para las personas con EM con diferentes combinaciones de dichas variables de entrenamiento:

duraciones del programa que van desde las tres semanas (134) hasta las 26 (135); frecuencias desde un entrenamiento por semana (136) hasta cinco entrenamientos semanales (134); programas compuestos por un único ejercicio (137) hasta 15 (138); series y repeticiones que oscilan entre 1 x 6-15 (115) hasta 5 x 6-12 (139); intensidades desde el 60% 1-RM (140) hasta el 95% 1-RM (141); y, por último, tiempos de recuperación entre series desde los 30 s (142) hasta los 180 s (137). A pesar de que previos meta-análisis han investigado los efectos del entrenamiento de fuerza sobre las personas con EM (195), aún no está clara cuál es la magnitud de los beneficios con cada una de estas combinaciones y cuál sería la dosis óptima para obtener las máximas mejoras.

Además, hay evidencia de que el entrenamiento de fuerza mejora la capacidad funcional (115). La reducción en la habilidad de producir fuerza conduce a un empeoramiento de la capacidad funcional de los pacientes (116), lo que resulta en una peor autonomía. De forma añadida, el equilibrio estático y dinámico se ven afectados por esta disminución en la fuerza muscular de los miembros inferiores (31). En las personas con EM el equilibrio es un problema importante debido a su estrecha relación con el riesgo de padecer caídas (117). Por tanto, mejorar la fuerza podría incrementar el equilibrio estático y dinámico y, en consecuencia, reducir el riesgo de caídas (385). En cuanto a los síntomas psicofisiológicos, la percepción de la fatiga constituye uno de los síntomas más comunes en esta enfermedad, afectando al 53-92% de las personas con EM (118). Estudios recientes muestran que los programas de ejercicio físico disminuyen la percepción de la fatiga (119) por lo que, debido a su interacción con otras variables como la calidad de vida o la capacidad funcional, estas se verían impactadas de forma positiva (120).

En este contexto, el entrenamiento de fuerza se ha convertido en un elemento importante en el proceso de rehabilitación de las personas con EM (386). Sin embargo, existe una amplia variedad en la prescripción y en el manejo de los parámetros de entrenamiento (duración del programa, frecuencia, series, repeticiones, intensidad, tipo de ejercicio, tiempo de recuperación). Por lo tanto, resulta necesario determinar la dosis óptima que maximice los beneficios de esta modalidad de entrenamiento en población con EM. Los objetivos de esta revisión

sistemática con meta-análisis fueron: 1) analizar los efectos de los programas de entrenamiento de fuerza sobre la fuerza, la capacidad funcional, el equilibrio, la percepción de salud general y la fatiga en las personas con EM, y 2) determinar la dosis óptima en cuanto a duración, frecuencia, series, repeticiones, intensidad, tipo de ejercicio y tiempo de recuperación que sería más beneficiosa en esta población.

4.2.2.3 Métodos

Diseño: Esta revisión sistemática y meta-análisis sigue las recomendaciones de PRISMA (323). Todas las fases del meta-análisis se llevaron a cabo por duplicado. El estudio se registró en *PROSPERO* con el siguiente número de registro: CRD420201182781.

Bases de datos de la búsqueda: Se desarrolló una búsqueda detallada de la literatura utilizando las bases de datos Cochrane Central, Medline-Ebsco, Medline Pro-Quest, PubMed, Scopus, SportDiscus, y Web of Science hasta el 20 de enero de 2022. Dos autores (LAC y JÁRA) examinaron independientemente los títulos y resúmenes, identificaron y leyeron el texto completo de los artículos, extrajeron las características de los estudios de los artículos incluidos y evaluaron la calidad metodológica de los ensayos clínicos incluidos. En caso de desacuerdo, se consultó a un tercer autor (DJRC) con el objetivo de alcanzar un consenso. La estrategia de búsqueda se indica a continuación: ("Multiple sclerosis" OR "Disseminated sclerosis" OR sclerosis) AND ("Neurological Rehabilitation" OR strength OR "Physical exercise" OR "strength training" OR "strength training programmes" OR "progressive strength training" OR "resistance training" OR "weight training" OR "strengthening programs" OR "power training" OR "plyometric training" OR "high-speed training" OR "high intensity training" OR "high-intensity training").

Criterios de selección: Los criterios de inclusión específicos fueron los siguientes: 1) estudios que examinasen el efecto de un programa de entrenamiento de fuerza de al menos tres semanas sobre la fuerza, la capacidad funcional, el equilibrio, la percepción de salud general y/o la fatiga; (2) que incluyesen participantes con EM diagnosticada según los criterios de McDonald

(219); (3) disponibles en inglés o en español; y (4) estudios que aportasen suficiente información sobre las variables que se especifican en la subsección siguiente tanto en las mediciones basales como en las post-intervención. Los estudios fueron excluidos si: 1) usaron muestras que incluían a otras patologías; 2) fueron estudios observacionales; 3) fueron estudios o informes de caso; 4) no aportaban datos numéricos de las variables especificadas; 5) examinaban solo efectos agudos de la intervención (se consideró como estudio de efectos agudos aquellos que analizaban las respuestas fisiológicas, funcionales o neuromusculares tras una única sesión de entrenamiento); o 6) combinaban entrenamiento de fuerza y otro tipo de entrenamiento (yoga, EA, pilates u otro tipo).

Variabes: Como variables de fuerza se consideraron: MVIC durante la extensión de rodilla, MVIC durante la flexión de rodilla y 1-RM en ejercicio bilaterales de miembro inferior (sentadillas o prensa de piernas). En cuanto a la capacidad funcional, los test se dividieron en 'resistencia de la marcha' y 'velocidad de la marcha'. El 2-MWT y el 6-MWT se consideraron como resistencia de la marcha. La velocidad de la marcha se midió con el 7.62-MWT, el 10-MWT y el 12-MWT. Además, el TUG fue considerado como medida de capacidad funcional. El equilibrio se midió con el BBS. Para evaluar la percepción de salud general, se consideró el componente de salud del cuestionario SF-36. La fatiga se evaluó a través de los siguientes test: Escala de Impacto de la Fatiga Modificada (MFIS), Inventario de Fatiga Multidimensional (MFI), FSS y Escala Visual Análoga (VAS). Además, se formuló la pregunta de investigación en base a la estrategia PICO (324): Participantes = personas con EM; Intervención = programas de entrenamiento de fuerza; Comparación = personas con EM que no realizaban el programa de entrenamiento de fuerza; Variables = fuerza, capacidad funcional, equilibrio, percepción de salud general y fatiga.

Selección de estudios y extracción de los datos: Los artículos seleccionados fueron revisados de forma independiente por dos autores (LAC y JÁRA) para elegir los artículos potencialmente relevantes, y todos los desacuerdos fueron discutidos y resueltos por un tercer autor (DJRC). También se revisaron las listas de referencias de los artículos incluidos para añadir posibles artículos relevantes,

y se contactó con los autores de los artículos seleccionados para obtener datos no reportados. Dos revisores (LAC y JÁRA), por separado, extrajeron los datos de los estudios incluidos. Se codificó la siguiente información: lugar y país del estudio, sexo de los participantes, edad (años), peso (kg), altura (cm), IMC ($\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$), puntuación en la EDSS (u.a.), tiempo desde el diagnóstico de EM (años) y tipo de EM. La información sobre las características del entrenamiento de fuerza incluía el tipo de ejercicios, la duración del entrenamiento (semanas), la frecuencia (días/semana), el número total de sesiones, el número de ejercicios, las series, las repeticiones en cada serie, la intensidad y el tiempo de recuperación.

Evaluación del riesgo de sesgo (calidad de los estudios): El riesgo de sesgo se evaluó mediante las herramientas de Cochrane. El sesgo se evaluó en base a un juicio (alto, bajo o poco claro) para cada estudio (325). Esta herramienta evaluó: 1) la aleatoriedad de la secuencia de asignación (sesgo de selección); 2) la ocultación de la secuencia de asignación (sesgo de selección); el cegamiento de los participantes y del personal y el cegamiento de la evaluación de resultados (sesgo de ejecución y de detección, respectivamente); 3) los datos de resultados incompletos (sesgo de deserción); 4) el informe selectivo de resultados (sesgo de información) y 5) cualquier otro sesgo. Los estudios con alto riesgo de sesgo para los elementos de aleatorización o cegamiento se consideraron de alto riesgo de sesgo. El riesgo de sesgo fue evaluado por dos autores (LAC y JÁRA), de forma independiente. El sesgo de publicación se evaluó mediante el funnel plot y se analizó con la prueba de Egger (326), que permitió detectar la simetría en el funnel plot cuando se disponía de un mínimo de 10 estudios. El umbral de significación estadística se fijó en un valor p inferior a 0.05.

Síntesis de los datos y análisis estadístico: El meta-análisis y el análisis estadístico se realizaron con el software *Review Manager* (RevMan 5.2; Cochrane Collaboration, Oxford, Reino Unido). Los ES de los resultados entre los grupos de entrenamiento y GC, así como las diferencias antes y después del entrenamiento de fuerza, se expresaron como DM y DME e IC del 95%. La estimación del efecto se calculó mediante el método de efectos aleatorios de VI. La diferencia entre pre y post se utilizó como resultados suplementarios. La efectividad de los programas se obtuvo a través del DME de la diferencia entre los GE y GC. La heterogeneidad

entre los estudios se evaluó mediante el estadístico I^2 , y la varianza entre los estudios mediante el estadístico Tau² (τ^2) (327). Los valores de I^2 entre el 30 y el 60% se consideraron niveles moderados de heterogeneidad. Además, un valor de τ^2 superior a >1 sugiere la presencia de una heterogeneidad estadística sustancial. Un valor $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo. Se utilizó la escala de Cohen para delimitar los ES, donde 0.2 representa un efecto pequeño efecto, 0.5 un efecto moderado y 0.8 un efecto grande (223).

Efecto moderador de las variables: análisis de subgrupos y meta-regresión: Para explorar el efecto moderador relacionado con las características de los participantes y las características del entrenamiento, se realizó un análisis de meta-regresión y de subgrupos. El análisis de subgrupos se aplicó mediante el software *Review Manager* (RevMan 5.2; Cochrane Collaboration, Oxford, Reino Unido). Los estudios se codificaron según la siguiente estructura: intensidad del entrenamiento (moderada frente a alta), duración total del entrenamiento del programa (más o igual a seis semanas frente a menos de seis semanas) y frecuencia del entrenamiento (dos frente a tres sesiones por semana). No se incluyó la frecuencia de una sesión a la semana porque no hay suficientes estudios que utilicen esta frecuencia semanal. Siguiendo las recomendaciones de la NSCA (387), se consideró intensidad moderada cuando era $\leq 80\%$ de 1-RM o se realizaba con bandas elásticas o peso corporal, y alta intensidad cuando era $> 80\%$ del 1-RM. Siguiendo investigaciones anteriores (388), se consideraron programas de corta duración los que duraban seis semanas o menos, y programas de larga duración los que duraban más de seis semanas. La razón fue el predominio de las ganancias neurales hasta las seis semanas, frente al predominio de las ganancias estructurales después de las seis semanas. En cada estudio se calculó la DME (IC 95%) antes y después del programa de entrenamiento de fuerza. La estimación del efecto se calculó mediante el método de efectos aleatorios de varianza inversa. La diferencia entre los grupos se calculó mediante la prueba estadística de Chi-cuadrado (χ^2). Además, se realizó un modelo de meta-regresión en una máxima verosimilitud restringida residual para medir la varianza entre estudios (τ^2) utilizando el proyecto *Jamovi* (The jamovi project (2021), jamovi, (Versión 1.6) [Programa informático], recuperado de <https://www.jamovi.org>), que se aplicó para analizar el impacto de la edad, el IMC y la EDSS en los efectos del

entrenamiento de fuerza. Se aplicó la meta-regresión a aquellas variables que contenían 10 estudios o más (389). La significación estadística se estableció cuando el nivel alfa mostraba un valor de 0.05 o menos.

4.2.2.4 Resultados

La búsqueda inicial identificó 20183 estudios en las bases de datos. Tras evaluar los resúmenes y títulos de estos estudios, 19875 fueron eliminados y se leyeron 144 artículos a texto completo. Tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión, 44 estudios (79,115,121,122,136–142,149,152,271,348,390–418) [44 grupos de entrenamiento de fuerza y 22 CG] se incluyeron en el análisis cuantitativo (Figura 8).

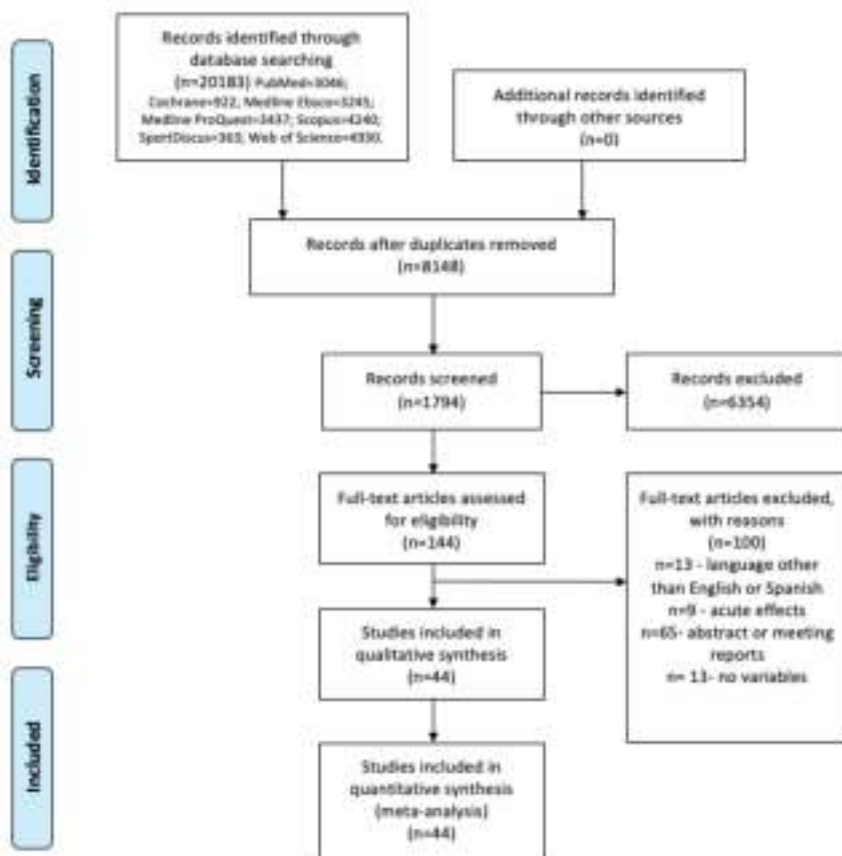


Figura 8. Diagrama de flujo.

Características generales de los estudios: Las características de los participantes se resumen en la Tabla 16. Todos los estudios fueron publicados entre el 2004 y el 2022. Hubo un total de 1105 participantes (media±DE; edad: 45.7±6.0 años; peso: 67.9±5.6 kg; altura: 166.8±3.6 cm; EDSS: 3.4±0.8; duración de la enfermedad: 10.7±4.0 años). Las características de los programas de entrenamiento se presentan en la Tabla 17. Los programas de entrenamiento tuvieron una duración media de 10.0 semanas (rango: 4-24 semanas) con 2.5 sesiones por semana (rango: 1-5 sesiones/semana).

Tabla 16. Características de los participantes incluidos en el análisis cuantitativo.

a)

Estudio	Grupo	n	Sexo	Edad	Peso	Altura
Aidar et al. (149)	GE	11	Mujer	36.8±9.2	-	-
	GC	12	Mujer	36.7±9.3	-	-
Akbar et al. (390)	GE	5	Mujer	45.6±12.8	-	-
	GC	5	Ambos	53.0±10.7	-	-
Andreu- Caravaca et al. (418)	GE	18	Ambos	44.9±10.6	67.2±10.6	166.4±7.3
	GC	12	Ambos	48.3±10.2	70.7±13.2	167.5±6.6
Broekmans et al. (391)	GE	11	Ambos	44.9±11.6	70.4±4.2	-
	GC	14	Ambos	49.7±11.3	72.1±4.7	-
Callesen et al. (392)	GE	30	Ambos	52		
	GC	30	Ambos	56		
Coote et al. (399)	GE	10	Ambos	51.8±12.1	-	-
Dalgas et al. (79)	GE	16	Ambos	47.4±10.4	70.1±14.2	169.8±9.4
	GC	15	Ambos	49.1±8.4	66.9±15.2	168.9±12.3
Dalgas et al. (121)	GE	16	Ambos	47.4±10.4	70.1±14.2	169.8±9.4
	GC	15	Ambos	49.1±8.4	66.9±15.2	168.9±12.3
DeBolt et al. (398)	GE	19	Ambos	51.6±7.3	74.2±15.1	166.8±8.8
	GC	18	Ambos	47.8±10.5	76.0±21.4	169.0±10.1

De Oliveira et al. (400)	GE	21	Ambos	50.6±9.3	65.1±11.1	164.0±9.0
	GE (EET)	31	Ambos	46.0±11.7	68.8±13.3	167.0±9.0
de Souza-Teixeira et al. (393)	GE	13	Ambos	43.0±8.0	-	-
	GC	13	Ambos	43.0±8.0	-	--
De Souza-Teixeira et al. (402)	GE	16	Ambos	44.0±10.0	-	166.0±7.0
Dodd et al. (394)	GE	36	Ambos	47.7±10.8	78.4±20.4	167.5±8.0
	GC (SPG)	35	Ambos	50.4±9.6	74.6±14.6	168.2±10.0
Eftekhari et al. (403)	GC	12	Mujer	33.8±5.3	58.2±5.5	158.8±4.8
Filipi et al. (404)	GE	15	Ambos	49.5	-	-
Frevel et al. (395)	GE	9	Ambos	44.3±8.1	65.0±8.9	168.2±8.2
	GC	9	Ambos	46.9±7.6	72.5±12.3	167.9±9.0
Garret et al. (136)	GE	63	Ambos	51.7±10.0	-	-
	GC	49	Ambos	48.8±11.0	-	-
Gómez-Illán et al. (417)	GE	13	Ambos	45.3±11.1	66.0±15.2	-
	GC	13	Ambos	41.3±9.6	58.8±11.3	-
Gonzales et al. (405)	GE	9	Ambos	49.1±8.2	-	-
Gutierrez et al. (406)	GE	8	Ambos	46.0±11.5	77.0±19.6	166.0±8.0
Hameau et al. (407)	GE	23	Ambos	49.5±10.7	67.2±11.2	169.6±8.7
Hayes et al. (401)	GE	9	Ambos	48.0±11.9	-	-
Heine et al. (408)	GE	10	Ambos	48.8±8.9	-	-
Hogan et al.	GE	66	Ambos	57.0±10.0	-	-

(396)	GC	19	Ambos	49.0±6.0	-	-
Hosseini et al.	GE	9	Ambos	32.9±8.1	59.8±16.0	163.1±8.6
(415)	GC	8	Ambos	33.0±9.7	66.0±10.4	162.7±10.2
Jonsdottir et al.	GE	12	Ambos	56.7±5.7	-	-
(348)						
Karpatkin et al. (141)	GE	7	Ambos	51.6±12.7	-	-
Keser et al.	GE	15	Ambos	36.2±6.9	-	-
(138)	GC	15	Ambos	35.1±11.2	-	-
Kierkegaard et al. (122)	GE	20	Ambos	36.3±7.6	67.0±12.7	167.0±10.0
Kjølhed et al.	GE	17	Ambos	43.2±18.1	75.3±12.5	170.4±8.4
(139)	GC	12	Ambos	43.2±18.1	75.3±12.5	170.4±8.4
Kratz et al. (409)	GE	10	Ambos	45.9±8.0	-	-
Manca et al. (137)	GE	15	Ambos	47.3±9.4	61.8±14.1	160.0±6.0
	GE	15	Ambos	42.9±14.7	59.1±9.7	164.0±6.0
Manca et al. (410)	GE	8	Ambos	39.5±12.1	-	-
Manca et al. (411)	GE	20	Ambos	45.0±10.3	60.8±13.2	171
Manca et al. (412)	GE	20	Ambos	45.0±10.3	60.8±13.2	171
Mañago et al. (413)	GE	10	Ambos	54.1±10.1	-	-
Medina-Pérez et al. (271)	GE	30	Ambos	49.6±11.0	68.1±11.4	165.0±8.3
	GC	12	Ambos	46.2±7.5	63.3±12.0	162.8±6.0
Moghadas et al. (416)	GE	16	Ambos	37.6±4.6	65.3±13.7	161.0±4.6
	GC	11	Ambos	34.7±5.0	69.1±14.6	162.7±6.3
Moradi et al. (397)	GE	8	Hombre	34.4±11.1	68.1±11.1	175.0±5.0
	GC	10	Hombre	33.1±7.1	63.8±9.5	172.0±5.0
Roppolo et al. (414)	GC	17	Mujer	40.0±8.0	59.5±6.1	161.7±8.2

Sabapathy et al. (142)	GE	11	Ambos	55.0±7.0	-	-
Taylor et al. (152)	GE	9	Ambos	45.6±10.7	76.0±10.7	170.6±7.5
Torres-Pareja et al. (140)	GE	11	Ambos	46.5±6.9	65.3±9.7	166.4±7.4
White et al. (115)	GE	8	Ambos	46.0±12.0	74.0±17.0	166.0±8.0

b)

Estudio	Grupo	EDSS	Fenotipo EM	Duración de la enfermedad
Aidar et al. (149)	GE	0< - >7.5	Not specific	-
	GC	0< - >7.5	Not specific	-
Akbar et al. (390)	GE	-	RR	10.2±6.8
	GC	-	-	18.6±6.0
Andreu-Caravaca et al. (418)	GE	3.2±1.7	RR-SP	-
	GC	3.3±1.3	RR-SP	-
Broekmans et al. (391)	GE	4.5±1.3	-	-
	GC	4.1±1.1	-	-
Callesen et al. (392)	GE	4	-	-
	GC	3.5	-	-
Coote et al. (399)	GE	-	-	12.2±4.0
Dalgas et al. (79)	GE	3.7±0.9	RR	6.6±5.9
	GC	3.9±0.9	RR	8.1±6.0
Dalgas et al. (121)	GE	3.7±0.9	RR	6.6±5.9
	GC	3.9±0.9	RR	8.1±6.0
DeBolt et al. (398)	GE	3.7	-	15.1±12.2
	GC	3.5	-	13.1±11.2
De Oliveira et al. (400)	GE	3.9	-	11.7±8.5
	GE (EET)	3.3	-	11.0±7.6
de Souza-Teixeira et al.	GE	3.4±1.7	-	

(393)	GC	3.4±1.7	-	
De Souza-Teixeira et al. (402)	GE	3.3	-	9.4±3.7
Dodd et al. (394)	GE	-	RR	-
	GC (SPG)	-	RR	-
Eftekhari et al. (403)	GC	2.8	RR	-
Filipi et al. (404)	GE	1< - >4.5	RR-SP	-
Frevel et al. (395)	GE	3.8±1.5	RR-SP	-
	GC	3.8±1.1	RR-SP	-
Garret et al. (136)	GE	-	-	9.8±7.0
	GC	-	-	10.6±8.2
Gómez-Illán et al. (417)	GE	2.4±1.0	RR	-
	GC	2.8±1.3	RR	-
Gonzales et al. (405)	GE	5.1	-	10.2±5.6
Gutierrez et al. (406)	GE	3.6	-	-
Hameau et al. (407)	GE	3.5	-	9.8±6.3
Hayes et al. (401)	GE	5.3	-	-
Heine et al. (408)	GE	3.0±3.0	-	-
Hogan et al. (396)	GE	-	-	18.0±9.0
	GC	-	-	-
Hosseini et al. (415)	GE	1< - >6	-	-
	GC	1< - >6	-	-
Jonsdottir et al. (348)	GE	5.6	-	-
Karpatkin et al. (141)	GE	3.0	-	14.3±11.7
Keser et al. (138)	GE	2.9±1.3	-	6.2±5.9
	GC	2.8±1.3	-	5.2±4.8
Kierkegaard et al. (122)	GE	1.5±1.5	RR	5.4±3.4
Kjohlhede et al. (139)	GE	3.0±3.0	RR	5
	GC	3.0±3.0	RR	5
Kratz et al. (409)	GE	2.0±2.0	-	13.5
Manca et al. (137)	GE	3.0	RR	16.8±8.3
	GE	3.8	RR	12.7±10.1

Manca et al. (410)	GE	3.9	RR-SP	11.4±5.9
Manca et al. (411)	GE	3	RR-SP	14.9±8.5
Manca et al. (412)	GE	3	RR-SP	14.9±8.5
Mañago et al. (413)	GE	4.0±0.6	-	17.6±11.0
Medina-Pérez et al. (271)	GE	4.5±4.5	RR	11.3±6.1
	GC	4.1±4.1	RR	12.2±4.5
Moghadasi et al. (416)	GE	2.2±0.9	RR	8.3±3.9
	GC	2.6±1.0	RR	7.1±3.4
Moradi et al. (397)	GE	3.0±3.0	RR-SP	8.1±4.9
	GC	3.0±3.0	RR-SP	6.5±5.8
Roppolo et al. (414)	GC	1.5	RR	-
Sabapathy et al. (142)	GE	-	-	10
Taylor et al. (152)	GE	-	-	6.0±4.1
Torres-Pareja et al. (140)	GE	6< - >8	-	17.1±6.1
White et al. (115)	GE	3.7	-	-

Los datos se presentan como media ± DE.

GC: Grupo control; GE: Grupo experimental; EDSS: *Expanded Disability Status Scale*; EET: Entrenamiento excéntrico; EM: Esclerosis múltiple; RR: Remitente recurrente; SP: Secundaria progresiva.

Tabla 17. Características de los programas de entrenamiento incluidos en el análisis cuantitativo.

a)

Estudio	Ejercicios	Duración (semanas)
Aidar et al. (149)	<i>Press</i> de banca, prensa de piernas, <i>press</i> militar, abdominales, jalones, cuádriceps y glúteos	12
Akbar et al. (390)	Bandas elásticas y chaleco lastrado: zancadas, sentadillas, gemelo, extensión y flexión rodilla, remo, elevaciones laterales, bíceps, tríceps y crunch abdominal	16
Andreu-Caravaca et al.	Prensa de piernas, extensión de piernas, extensión cadera y flexión plantar	10

(418)		
Broekmans et al. (391)	Prensa de pierna, flexión de piernas y curl de piernas	20
Callesen et al. (392)	Prensa de piernas, extensión de piernas, flexión de cadera, curl femoral y extensión de cadera	10
Coote et al. (399)	Sentadillas, flexión plantar, zancadas, extensión de rodilla, cuádriceps	12
Dalgas et al. (79)	Prensa de piernas, extensión de rodilla, flexión de rodilla, curl femoral, extensión de cadera	12
Dalgas et al. (121)	Prensa de piernas, extensión de rodilla, flexión de rodilla, curl femoral, extensión de cadera	12
DeBolt et al. (398)	Levantarse de la silla, zancadas, zancadas, elevaciones de talones, curl de piernas	8
De Oliveira et al. (400)	Extensión de rodilla	12
de Souza-Teixeira et al. (393)	Extensión de rodilla en flywheel	12
De Souza-Teixeira et al. (402)	Bandas elásticas: prensa de piernas, <i>press</i> de banca, remo, sentadilla, curl de pierna, zancadas, abdominales	6
Dodd et al. (394)	Prensa de piernas, extensión de rodilla, flexión plantar, curl de pierna	10
Filipi et al. (404)	Curl de pierna, jalón, remo, extensión de rodilla, <i>press</i> de hombro, <i>press</i> de pecho, crunch abdominal	24
Frevel et al. (395)	Bandas elásticas y balones medicinales: sentadillas, zancadas, remo	12
Garret et al. (136)	Sentadillas, puentes, flexiones, extensión de rodilla, zancadas, extensión de cadera, flexión plantar	10
Gómez-Illán et al. (417)	<i>Press</i> de hombros con mancuernas, curl de bíceps con cable, tríceps con cable, flexiones,	12

<i>press</i> de pecho en máquina, jalón, extensión de piernas, curl de piernas, flexión plantar		
Gonzales et al. (405)	Ejercicios de cuerpo completo	7
Gutierrez et al. (406)	Flexión de rodilla, extensión de rodilla, flexion plantar, flexion de tronco, extensión de tronco	8
Hameau et al. (407)	Flexión y extensión de rodilla en máquina isocinética	4
Hayes et al. (401)	Prensa de piernas	12
Heine et al. (408)	Prensa de piernas, flexión plantar, levantarse de la silla, zancadas, flexión de tronco	8
Hogan et al. (396)	Levantarse de la silla, sentadilla	10
Hosseini et al. (415)	Levantarse de la silla, zancadas, elevación de talones, curl de piernas	8
Jonsdottir et al. (348)	Abducción de cadera, cuádriceps, flexión plantar	4
Karpatkin et al. (141)		
Keser et al. (138)	Sentadillas y movilidad	6
Kierkegaard et al. (122)	<i>Press</i> de pecho, prensa de piernas, extensión de rodilla, flexión de rodilla, plancha	12
Kjohlhede et al. (139)	Prensa de piernas, flexión de cadera, extensión de rodilla, curl femoral, jalón, extensión de brazo	24
Kratz et al. (409)	Bandas elásticas: flexión de cadera, extensión de cadera, abducción de cadera, flexión de rodilla, extensión de rodilla	8
Manca et al. (137)	Entrenamiento isocinético: flexoextensión de rodilla a 10 y 45°/s	6
	Entrenamiento isocinético en pierna menos afectada: flexoextensión de rodilla a 10 y 45°/s	6

Manca et al. (410)	Entrenamiento isocinético: flexoextensión de rodilla a 10 y 45°/s	6
Manca et al. (411)	Entrenamiento isocinético: flexoextensión de rodilla a 10 y 45°/s	6
Manca et al. (412)	Entrenamiento isocinético: flexoextensión de rodilla a 10 y 45°/s	6
Mañago et al. (413)	Flexión plantar, abducción de cadera, CORE	8
Medina-Pérez et al. (271)	Extensión de rodilla	12
Moghadasi et al. (416)	TRX: remo, curl femoral, sentadilla, posición de cuadrupedia, zancada, plancha	8
Moradi et al. (397)	Remo, <i>press</i> de pecho, extensión de piernas, <i>press</i> de piernas	8
Sabapathy et al. (142)	Prensa de piernas, flexions con balón, flexiones, levantarse de la silla, sentadillas	8
Taylor et al. (152)	Prensa de piernas, extensión de rodilla, flexión plantar, jalón, bíceps, tríceps, remo	10
Torres-Pareja et al. (140)	Extensión de rodilla, curl de piernas, sentadillas, flexión plantar, <i>press</i> de pecho, jalón, elevaciones laterales, remo con mancuerna	10
White et al. (115)	Flexión de rodilla, extensión de rodilla, flexión plantar, flexo-extensión de tronco	8

b)

Estudio	Frecuencia (días/semana)	Series x Repeticiones	Intensidad	Descanso entre series
Aidar et al. (149)	3	1 x 6-15	50-70% 1-RM	120
Akbar et al. (390)	3	1-3 x 10-15	Diferentes tipos de bandas	-
Andreu- Caravaca et al. (418)	3	2-4 x 8-15	60-75% 1-RM	120

Broekmans et al. (391)	2-3	1-2 x 10-15	50-75% 1-RM	120
Callesen et al. (392)	2	3-4 x 8-15	65-80% 1-RM	60
Coote et al. (399)	2-3	1-3 x 12	Peso corporal	120-180
Dalgas et al. (79)	2	3-4 x 8-12	65-80% 1-RM	120-180
Dalgas et al. (121)	2	3-4 x 8-12	65-80% 1-RM	120-180
DeBolt et al. (398)	3	2-3 x 8-12	0.5% peso corporal	-
De Oliveira et al. (400)	2	3 x 8-12	35-70% 1-RM	120
	2	4 x 8	Maximum	120
de Souza-Teixeira et al. (393)	2	3 x 10-15	40-70% MVIC	180
De Souza-Teixeira et al. (402)	3	1-3 x 30-60 s	40% MVIC	30-60
Dodd et al. (394)	2	2 x 10-12	65-75% 1-RM	120
Filipi et al. (404)	2	2-3 x 10	75% 1-RM	
Frevel et al. (395)	2	2-3 x 8-15	11-14 Borg	-
Garret et al. (136)	1	3 x 12	67% 1-RM	-
Gómez-Illán et al. (417)	3	2-5 x 4-8	50-90% 1-RM	180-300
Gonzales et al. (405)	-	-	11-13 RPE	-
Gutierrez et al. (406)	2	1 x 10-15	70% 1-RM	30

Hameau et al. (407)	4	6 x 6	Máxima	150
Hayes et al. (401)	3	1 x -	7-13 RPE	-
Heine et al. (408)	3	-	-	-
Hogan et al. (396)	1	1-3 x 12	Peso corporal	-
Hosseini et al. (415)	3	3 x 10	1-8% peso corporal	-
Jonsdottir et al. (348)	4-5	3 x 10	RIR -2	-
Karpatkin et al. (141)	-	-	-	-
Keser et al. (138)	3	1 x 60s	Peso corporal	30
Kierkegaard et al. (122)	2	3 x 7-10	80% 1-RM	60-180
Kjohlhede et al. (139)	2	3-5 x 6-12	65-85% 1-RM	120-180
Kratz et al. (409)	3	-	-	-
Manca et al. (137)	3	6 x 4	Máxima	180
	3	6 x 4	Máxima	180
Manca et al. (410)	3	6 x 4	Máxima	180
Manca et al. (411)	3	3 x 4	Máxima	180
Manca et al. (412)	3	3 x 4	Máxima	180
Mañago et al. (413)	2-4	3 x 8-15	60-65% 1-RM	-
Medina-Pérez	2	3 x 8-12	35-70% MVIC	180

et al. (271)				
Moghadasi et al. (416)	3	3 x 5-10	Peso corporal	-
Moradi et al. (397)	3	1 x 6-15	50-80% 1-RM	60
Sabapathy et al. (142)	2	2-3 x 6-10	-	30-60
Taylor et al. (152)	2	2 x 10-12	60-80% 1-RM	120
Torres-Pareja et al. (140)	2	3 x 6	60% 1-RM	-
White et al. (115)	2	1 x 6-15	50-70% MVIC	-

1-RM: Repetición máxima; MVIC: Fuerza voluntaria isométrica máxima; RIR: Repeticiones en reserva; RPE: Escala de esfuerzo percibido.

Evaluación del riesgo de sesgo: El riesgo de sesgo fue alto en los estudios incluidos debido a la falta de cegamiento tanto de los participantes como del personal. Sin embargo, este asunto no puede ser omitido debido a la peculiaridad de la intervención (entrenamiento de fuerza frente a no ejercicio), por lo que debería ser tomado en consideración. La evaluación del riesgo de sesgo se muestra como Figura Suplementaria, disponible en el anexo 2 de este documento.

Funnel plot y test de Egger: Los *funnel plot* no mostraron asimetría en las diferencias entre GC y GE. Además, los resultados del test de Egger no muestran una heterogeneidad significativa (disponible como Figura suplementaria en el anexo 2), excepto para la percepción de fatiga.

Meta-análisis: Se encontraron diferencias significativas (DME=0.34, IC 95% [0.07; 0.60], $p=0.01$) entre el GE y el GC en la fuerza de la extensión de rodilla (Figura 9). Además, el GE incrementó la fuerza de la flexión de rodilla (Figura 9b) cuando se comparó con el GC (DME=0.63, IC 95% [0.28; 0.98], $p<0.001$). En cuanto al 1-RM, no se encontraron diferencias entre grupos (Figura 9c) (DME=0.53, IC

95% [-0.26; 1.33], $p=0.19$). Como información suplementaria, el GE mostro un incremento significativo (pequeño) en la fuerza de la extensión de rodilla (Tabla 18a) tras el entrenamiento (DME:0.34, IC 95% [0.17; 0.52], $p<0.001$). Además, la fuerza en la flexión de rodilla aumentó significativamente tras el programa de entrenamiento en el GE (DME:0.72, IC 95% [0.27; 1.16], $p=0.001$). Por último, el 1-RM incrementó significativamente en el GE tras el entrenamiento de fuerza (DME:1.40, IC 95% [0.59; 2.20], $p<0.001$) (Tabla 18a).

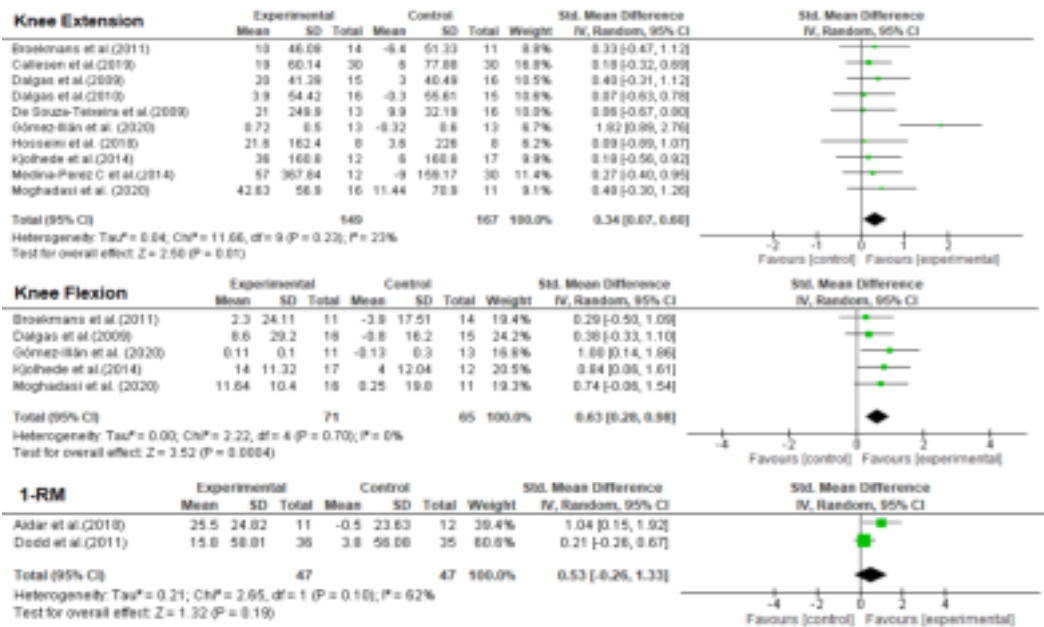


Figura 9. Diagrama de bosque que muestra los resultados del meta-análisis en la fuerza.

1-RM: Repetición máxima; CI: Intervalo de confianza.

Tabla 18. Efecto de los programas de entrenamiento de fuerza.

Variable	Grupos/ Participantes		IV Random, 95% IC DME [L-U]	Efecto genera l Z (p)	Heterogeneidad			
	n	n			Tau ²	Chi ²	p	I ²
a) Fuerza								
<i>Extensión de rodilla</i>								
GC	10	144	0.06 [-0.17, 0.29]	0.53 (0.590)	0.00	2.44	0.98	0%
GE	17	264	0.34 [0.17, 0.52]	3.87 (<0.01)	0.00	11.83	0.76	0%
<i>Flexión de rodilla</i>								
GC	5	65	-0.03 [-0.38, 0.32]	0.17 (0.860)	0.00	2.04	0.73	0%
GE	8	97	0.72 [0.27, 1.16]	3.17 (0.001)	0.21	14.96	0.04	53%
<i>1-RM</i>								
GC	3	59	-0.07 [-0.44, 0.30]	0.37 (0.710)	0.00	2.07	0.36	3%
GE	8	120	1.28 [0.59, 2.20]	3.56 (<0.01)	0.81	38.07	<0.1	82%
b) Capacidad funcional y equilibrio								
<i>TUG</i>								
GC	6	76	-0.02 [-0.34, 0.30]	0.11 (0.910)	0.00	0.17	1.00	0%
GE	17	252	-0.52 [-0.70, -0.34]	5.69 (<0.01)	0.00	14.62	0.55	0%
<i>Resistencia de la marcha</i>								
GC	5	131	0.00 [-0.24, 0.24]	0.02 (0.990)	0.00	1.74	0.78	0%
GE	17	331	0.39 [0.24, 0.55]	4.88 (<0.01)	0.00	16.35	0.43	2%
<i>Velocidad de la marcha</i>								

GC	6	69	-0.00 [-0.08, 0.08]	0.02 (0.980)	0.00	1.68	0.89	0%
GE	17	216	-0.16 [-0.22, -0.11]	5.95 (<0.01)	0.00	15.13	0.52	0%
<i>Berg Balance Scale</i>								
GC	3	46	0.04 [-0.41, 0.50]	0.19 (0.850)	0.03	2.39	0.30 0	16%
GE	7	129	0.50 [0.25, 0.75]	3.95 (<0.01)	0.00	0.81	0.99	0%
c) Fatiga y percepción general de salud								
<i>Fatiga</i>								
GC	8	170	-0.15 [-0.37, 0.06]	1.41 (0.160)	0.00	2.37	0.94	0%
GE	16	307	-0.78 [-1.17, -0.39]	3.88 (<0.01)	0.45	67.84	<0.0 01	78%
<i>SF 36 Salud física</i>								
GC	2	31	0.00 [-0.53, 0.53]	0.01 (0.990)	0.01	1.11	0.29	10%
GE	3	41	0.42 [-0.07, 0.91]	1.69 (0.090)	0.03	2.45	0.29	18%

1-RM: repetición máxima; IC: Intervalo de confianza; TUG: *Timed up and go test*.

Los efectos del programa de entrenamiento de fuerza sobre la capacidad funcional se muestran en la Tabla 18b. En comparación con el GC, se encontraron mejoras significativas en el TUG (DME=-0.62, IC 95% [-1.00; -0.24], $p=0.001$; Figura 10a), resistencia de la marcha (DME=0.28, IC 95% [0.05; 0.51], $p=0.02$; Figura 10b) y velocidad de la marcha (DME=-0.59, IC 95% [-0.96; -0.21], $p=0.002$; Figura 10c). Adicionalmente, se observó un incremento significativo en el equilibrio tras el programa de entrenamiento en el GE respecto al GC (DME=0.54, IC 95% [0.05; 0.51], $p=0.002$; Figura 10d). Como información suplementaria se indica que el GE presentó un efecto favorable en el TUG (DME= -0.52, IC 95% [-0.70; -0.34], $p<0.001$), resistencia de la marcha (DME= 0.39, IC 95% [0.25; 0.55], y velocidad de

la marcha (DME= -0.16, IC 95% [-0.22; -0.11], $p < 0.001$). Además, se encontró un efecto positivo sobre el BBS en el GE (DME= 0.50, IC 95% [0.25; 0.75], $p < 0.001$).

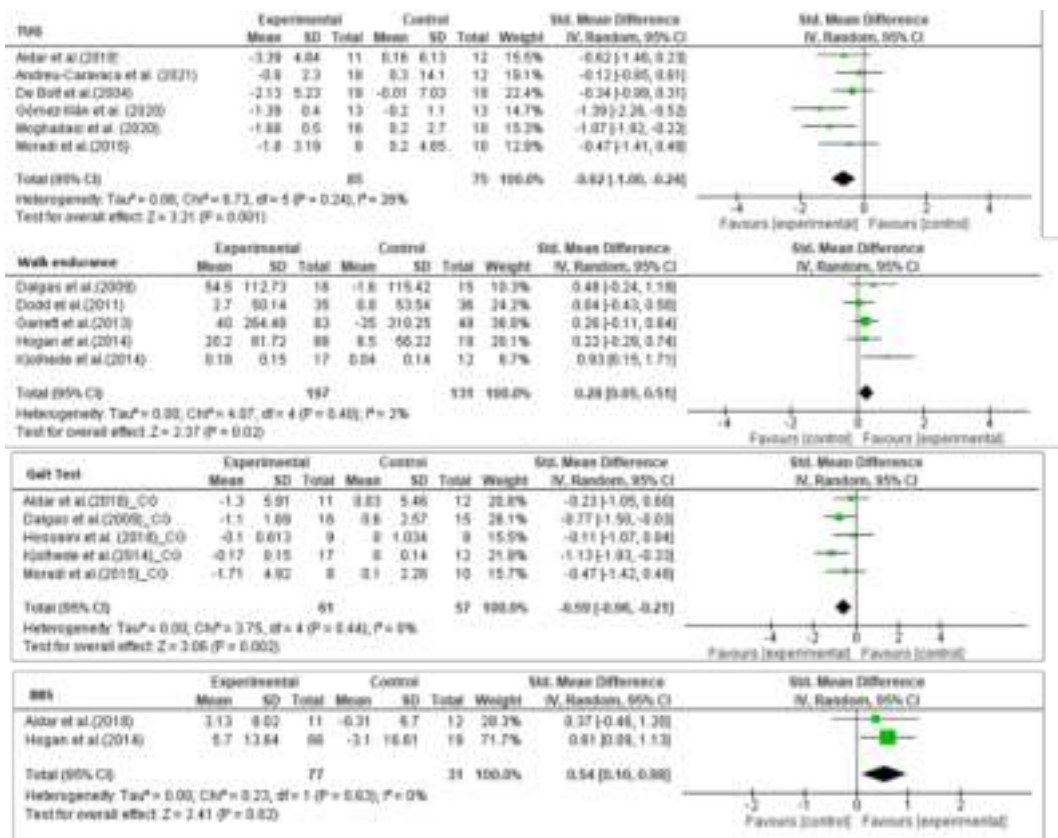


Figura 10. Diagrama de bosque que muestra los resultados del meta-análisis en la capacidad funcional y el equilibrio.

BBS: Berg Balance Scale; IC: Intervalo de confianza; TUG: Timed up and go test.

No se encontraron cambios significativos entre grupos en la percepción de la fatiga o la percepción de salud general (Figura 11a). La Tabla 18c muestra los resultados del análisis pre-post de la fatiga y la percepción de salud general en el GC y en el GE. Como información suplementaria, se encontró una reducción en la fatiga tras el programa de entrenamiento en el GE (DME= -0.78, IC 95% [-1.17; -0.39], $p < 0.001$). Sin embargo, no se observaron cambios pre-post entrenamiento en la percepción de salud general en el GE (DME= 0.42, IC 95% [-0.07; 0.91], $p = 0.09$).

Además, el análisis de comparación para determinar cambios en el GC no se llevó a cabo debido a que no hubo suficientes estudios.

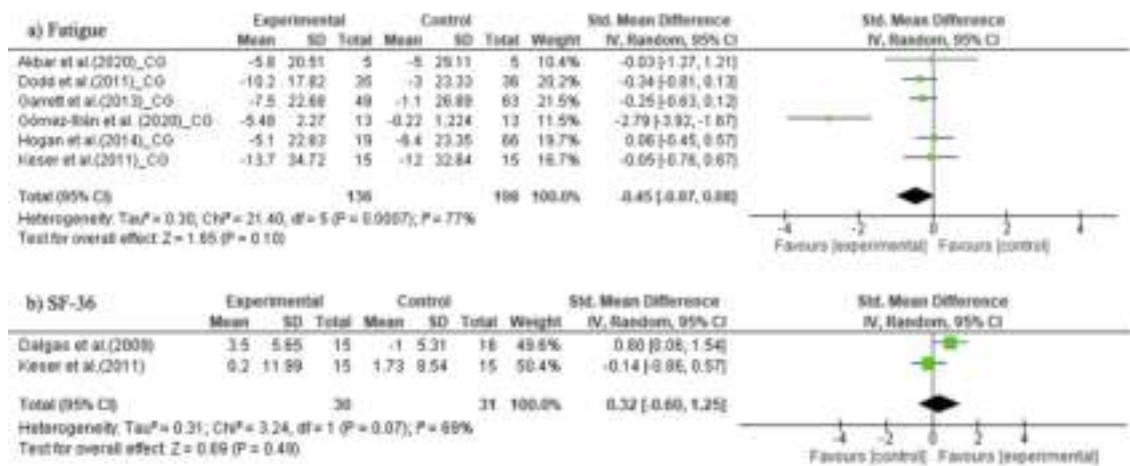


Figura 11. Asociación entre los programas de entrenamiento de fuerza y la fatiga y la percepción de salud general.

Análisis de subgrupos y meta-regresión: Los análisis pre-post sugieren que, para optimizar los resultados de la extensión de rodilla, habría que implementar un programa de fuerza de más de seis semanas de duración (rango 6-24 semanas) (DME=0.360, IC 95% [0.180; 0.550], $p < 0.001$) con dos o tres entrenamientos semanales por semana a moderada intensidad (DME=0.270, IC 95% [0.050; 0.490], $p = 0.020$). Para el TUG (DME=-0.680, IC 95% [-0.960; -0.390], $p = 0.001$) y la velocidad de la marcha (DME=-0.590, IC 95% [-0.830; -0.390], $p < 0.001$), programas de entrenamiento a alta intensidad (<80% 1-RM) resultaron en mayores mejoras. En cuanto a la fatiga, se observaron beneficios en aquellos estudios que implementaron programas de fuerza a intensidad moderada (DME=-0.450, IC 95% [-0.640; -0.526], $p < 0.001$) y tres sesiones por semana (DME = -1.04, IC 95% [-1.870; -0.210], $p = 0.010$). Para la resistencia de la marcha, no se encontraron diferencias respecto a la duración del programa, sesiones semanales o intensidad (más detalles en las Tabla Suplementaria disponible en el anexo 2 de la presente tesis doctoral). El análisis de meta-regresión mostró una interacción significativa en la percepción de la fatiga y el TUG con la edad y la EDSS.

4.2.2.5 *Discusión*

El presente estudio revisó y analizó la evidencia disponible sobre el entrenamiento de fuerza en las personas con EM. El principal hallazgo de esta revisión sistemática con meta-análisis fue que el entrenamiento de fuerza mejora la fuerza isométrica máxima de los miembros inferiores y la capacidad funcional en las personas con EM. Sin embargo, no se encontraron diferencias en la fuerza dinámica y la fatiga entre grupos.

Se encontraron diferencias entre grupos, a favor del grupo de entrenamiento de fuerza, en la capacidad de producir fuerza isométricamente (MVIC de la flexión de rodilla). Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas entre grupos en la capacidad de producir fuerza de forma dinámica (medida a través del 1-RM en diferentes ejercicios de miembro inferior), a pesar de que se produjo un efecto grande en el grupo de entrenamiento de fuerza. La falta de cambios significativos entre el grupo de entrenamiento de fuerza y el GC puede deberse al número limitado de estudios incluidos en algunas de las variables, así como a la heterogeneidad de estos estudios. Todos los estudios que analizaron la fuerza en las personas con EM encontraron mejoras tras el entrenamiento de fuerza (79,121,139,149,271,391–394). Las personas con EM muestran deficiencias en la fuerza isométrica y dinámica como una consecuencia de la enfermedad (20). Por lo tanto, mejorar la fuerza es esencial en esta población. La fuerza muscular, principalmente la MVIC y la RFD (por ejemplo, la habilidad para producir fuerza en cortos periodos de tiempo) ha sido relacionada con la capacidad funcional y el riesgo de caídas (419). La inclusión de la RFD como una variable en este meta-análisis no ha sido posible debido a que no existen suficientes estudios en la literatura que hayan examinado los cambios en la RFD tras programas de entrenamiento de fuerza en población con EM. En las personas con moderada discapacidad por EM, la MVIC de la pierna débil parece ser el mejor predictor del rendimiento en la marcha (22). Son numerosos los estudios que han mostrado que la fuerza isocinética de la flexión de rodilla sería también un correcto predictor del rendimiento de la marcha (22,302,420). Además, se ha encontrado que la MVIC de la flexión de rodilla determina en mayor medida la velocidad de la marcha que la MVIC de la extensión de rodilla en población con EM (26). La razón que explica este hecho puede ser la

importancia de la fuerza de los flexores de rodilla durante la fase de balanceo de la marcha (421). Por esto, el entrenamiento de fuerza puede mejorar la capacidad funcional en esta población.

La capacidad funcional mejoró tras los programas de entrenamiento de fuerza en todos los estudios analizados en comparación con los GC. En los estudios desarrollados por Hogan et al. (396) y por Kjoeldhe et al. (139) se encontraron los mayores tamaños del efecto en el TUG y el BBS y en la resistencia de la marcha y la velocidad de la marcha, respectivamente. Las mejoras en estas variables pueden estar influenciadas por las mejoras encontradas en la fuerza (22,302,422). Los estudios mencionados compartían una larga duración (más de 6 semanas), pero se diferenciaban en la frecuencia semanal y en la intensidad del entrenamiento. Este es solo un ejemplo de uno de los principales problemas que nos encontramos al revisar la literatura científica en este tema, ya que existe una gran heterogeneidad en los programas, lo que resulta en diferencias en los resultados. Otros meta-análisis, como el desarrollado por Platta et al. (195), difieren, principalmente, del presente estudio en que ellos analizaron de forma conjunta diferentes tipos de ejercicios (aeróbico y fuerza), mientras que nuestro estudio se enfocó únicamente en el entrenamiento de fuerza. Además, el mencionado meta-análisis no distingue entre las diferentes variables de fuerza o capacidad funcional, análisis que sí se ha incluido en este estudio.

No se encontraron diferencias entre grupos en la percepción de fatiga, a pesar de que se observó una disminución en el grupo de entrenamiento de fuerza. A pesar de que los resultados de este meta-análisis muestran que dicha reducción no fue significativa respecto al GC, la percepción de la fatiga decreció tras el programa de entrenamiento de fuerza en todos los estudios analizados, excepto para Hogan et al. (396). Investigaciones previas mostraron mejoras en la percepción de fatiga en otras poblaciones, como en adultos mayores, tras programas de entrenamiento de fuerza (423). En esta línea, un meta-análisis previo encontró que la percepción de fatiga disminuye tras un programa de entrenamiento de fuerza en las personas con EM (424). Además, el ejercicio físico se ha erigido como una estrategia válida a la hora de reducir la percepción de fatiga de forma más efectiva que el tratamiento farmacológico en población con

EM (425). Sin embargo, estos autores no discriminan entre los diferentes tipos de ejercicio (aeróbico, fuerza, combinado, acuático...), por lo que todavía no está claro qué tipos de ejercicios serían los más beneficiosos. En este contexto, se deben llevar a cabo más investigaciones que implementen un meta-análisis en red para analizar qué tipo de ejercicio aporta los mayores beneficios en la percepción de fatiga (352,426). Otros autores no han encontrado diferencias entre ejercicio aeróbico y de fuerza en la reducción de fatiga en esta población (427).

En cuanto a las características de los entrenamientos, el análisis de subgrupos mostró incrementos significativos en todos los subgrupos sin interacción de ninguna variable de entrenamiento. Sin embargo, para la MVIC de la extensión de rodilla, sí se encontró que las intensidades moderadas ($\leq 80\%$ 1-RM) y duraciones largas (>6 semanas) mostraron mayores incrementos. Las intensidades moderadas y altas presentan una gran capacidad para mejorar factores neurales de la fuerza como la activación voluntaria, la amplitud electromiográfica y el coste neural para producir el mismo par máximo relativo en comparación con las bajas intensidades (428). En este contexto, incluir variables que analicen las variables neurales sería una estrategia apropiada para entender los mecanismos que subyacen a las adaptaciones al entrenamiento. Concretamente, la medición de la RFD puede aportar información importante sobre el tipo de adaptaciones que se producen (144). Por lo tanto, en las personas con EM que tienen dificultad para incrementar la masa muscular (115), mejorar la fuerza a través de los mecanismos neurales sería la ruta más factible. En cuanto a la intensidad del entrenamiento, intensidades moderadas y altas serían más beneficiosas que las bajas para mejorar la fuerza y, en consecuencia, la capacidad funcional (139). Aunque se han encontrado mejoras neuromusculares con entrenamientos de fuerza de corta duración (429), las adaptaciones se mantienen e incluso mejoran cuando los programas se prolongan en el tiempo (430). En personas sanas, las mejoras neuronales se consiguen en un periodo de tiempo más corto (304). Sin embargo, debido a la fisiopatología de la EM, las personas con EM pueden necesitar periodos de entrenamiento más largos para conseguir las mismas mejoras. No obstante, siguiendo nuestros resultados, se sugiere que altas intensidades ($>80\%$ 1-RM) son más recomendadas a la hora de mejorar el TUG y la velocidad de la marcha.

Por último, la frecuencia es un factor que modera las adaptaciones del entrenamiento de fuerza (130,431). La literatura indica que mayores frecuencias se traducen en mayores ganancias de fuerza muscular, siendo los individuos jóvenes los que responden más positivamente a mayores frecuencias (431). Otros estudios han demostrado que una frecuencia de dos entrenamientos semanales puede ser ligeramente superior a una frecuencia de uno respecto a las adaptaciones neuromusculares y morfológicas en hombres entrenados (432). Esto coincide con los resultados encontrados en este meta-análisis, ya que la mayoría de los estudios incluidos repitieron la misma sesión (ejercicios, grupo muscular trabajado, volumen, intensidad) durante la semana. Además, se encontró una interacción entre la EDSS y la edad con la fatiga y la capacidad funcional (TUG). Las personas con puntuaciones más altas en la EDSS y mayor edad presentaron menores mejoras en las variables estudiadas. Estudios anteriores han demostrado que las personas con una discapacidad de moderada a alta mejoran la fuerza y la capacidad funcional tras el entrenamiento de fuerza (391,405). Los datos indican que no hay efectos adversos del entrenamiento de fuerza en las personas con una discapacidad alta de la EM (391), que, a su vez, suelen tener una mayor prevalencia de un estilo de vida sedentario (290). Una de las principales razones por las que las personas con mayor edad y mayor EDSS muestran una menor mejora en las variables mencionadas puede deberse a que no son capaces de realizar los ejercicios con la técnica adecuada. Por lo tanto, estos resultados indican que se necesitan estrategias con esta población para optimizar las adaptaciones del entrenamiento.

4.2.2.6 Limitaciones del estudio

Los resultados de esta revisión con meta-análisis deben tomarse con precaución ya que existen algunas limitaciones. Por ejemplo, hubo una gran variedad de pruebas y cuestionarios utilizados para medir el mismo constructo de variables, lo que podría distorsionar la homogeneidad de los resultados. Además, algunos estudios no presentaban la EDSS específica o la edad (media \pm DE) de su muestra, sino el rango (mínimo-máximo) o ningún dato. En cuanto a las pruebas de fuerza, no hay suficientes estudios en la literatura que analicen los efectos del entrenamiento de fuerza sobre la fuerza del miembro superior, por lo que esta

variable no pudo ser incluida en este meta-análisis. Además, en la literatura científica no había suficientes estudios que analizaran variables directas de los mecanismos neuronales para entender el efecto real de este tipo de entrenamiento sobre el componente neuromuscular. Además, estos estudios no pudieron distinguir si las mejoras en la fuerza se derivaban de mecanismos estructurales (por ejemplo, aumento del área transversal anatómica, modificación de la arquitectura muscular, etc.) o neuronales (por ejemplo, frecuencia de descarga de la unidad motora, reclutamiento de unidades motoras, etc.). Además, en este meta-análisis solo se han analizado los estudios que estaban en inglés o en español, por lo que el idioma de publicación es otra limitación. Por último, los resultados del análisis de subgrupos y de meta-regresión deben considerarse con precaución. Los resultados basados en las medidas pre y post podrían estar sesgados porque ambos valores no son independientes entre sí y porque el efecto de la intervención no puede separarse de los procesos naturales y las características de los participantes y el entorno.

4.2.2.7 Conclusiones

El entrenamiento de fuerza es una estrategia válida para mejorar la fuerza isométrica y la capacidad funcional de las personas con EM. Los entrenadores y los profesionales de la salud deberían tener en cuenta estos indicadores para maximizar las adaptaciones musculares y funcionales en esta población. Los resultados en cuanto a la dosis óptima no son concluyentes. No obstante, se necesitan más ensayos clínicos aleatorizados que comparen específicamente las características del entrenamiento para determinar la dosis óptima de entrenamiento.

4.3 ESTUDIO 3: EFECTOS AGUDOS DEL ENTRENAMIENTO VIBRATORIO DE CUERPO COMPLETO EN HIPOXIA Y NORMOXIA EN PERSONAS CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE

De este estudio se derivan los siguientes artículos científicos:

- Acute effects of whole-body vibration training on neuromuscular performance and mobility in hypoxia and normoxia in persons with multiple sclerosis: A crossover study.

- Neuromuscular and Mobility Responses to a Vibration Session in Hypoxia in Multiple Sclerosis.

4.3.1 Acute effects of whole-body vibration training on neuromuscular performance and mobility in hypoxia and normoxia in persons with Multiple Sclerosis: a crossover study.

Autores

Luis Andreu ^{1,2}

Domingo J. Ramos-Campo ²

Vicente Ávila-Gandía ³

Tomas T. Freitas ⁴

Linda H. Chung ^{2,4}

Jacobo Á. Rubio-Arias ²

¹ Cátedra Internacional de Medicina del Deporte, Universidad Católica de Murcia. Murcia, España.

² Facultad de Deporte, Universidad Católica de Murcia. Murcia, España.

³ Cátedra de Fisiología, Universidad Católica de Murcia. Murcia, España.

⁴ Centro de Investigación en Alto Rendimiento Deportivo, Universidad Católica de Murcia. Murcia, España.

Revista

Multiple Sclerosis and Related Disorders

4.3.1.1 Resumen

Antecedentes: El WBVT se ha utilizado en personas con EMRR, mostrando mejoras en diferentes variables tanto neuromusculares como de movilidad. Sin embargo, aún se desconocen los efectos agudos de este entrenamiento. Por ello, se tuvo como objetivo evaluar los efectos agudos del WBVT sobre el rendimiento neuromuscular, la movilidad y el RPE en 10 personas con EM.

Métodos: Se analizó la MVIC, la CAR y la EMG del vasto lateral durante la extensión isométrica de rodilla, así como el TUG, la velocidad de la marcha y el RPE antes e inmediatamente después de una sesión de WBVT (12 series de 60 s de vibración; 35 Hz de frecuencia; 4 mm de amplitud; 1 min de descanso entre series), tanto en condición de hipoxia como de normoxia.

Resultados: La EMG 0-100 ms, EMG 0-200 ms y EMG pico mostraron diferencias significativas ($p < 0.05$) entre las sesiones de normoxia e hipoxia. La actividad de EMG tendió a disminuir en todas las fases después de la sesión de hipoxia, sugiriendo una influencia de la hipoxia sobre el rendimiento neuromuscular. No se encontraron cambios en la CAR, la MVIC, el TUG y la velocidad de la marcha entre ambas condiciones.

Conclusiones: En base a nuestros resultados, así como a los obtenidos por otros estudios que han utilizado WBVT en otras poblaciones, habría que desarrollar más estudios que contasen con muestras mayores y dosis menores de exposición a la vibración con el fin de seguir profundizando en los mecanismos de este entrenamiento.

4.3.1.2 *Introducción*

Numerosos estudios han examinado los efectos del entrenamiento de fuerza en personas con EM con el fin de aliviar la sintomatología propia de la enfermedad (115,296), mejorar la fuerza muscular (115,296,394,404) y la función física (115,296,394). Sin embargo, el WBVT podría ser un enfoque alternativo que aporte beneficios fisiológicos (433,434), a la vez que minimice la fatiga sintomática. El WBVT provoca una rápida contracción y relajación de las fibras musculares debido a las oscilaciones mecánicas multidimensionales de la plataforma vibratoria (435). Este estímulo vibratorio es eficaz en la modulación de la transmisión sináptica de la motoneurona aferente Ia a través de inhibición presináptica (436). Previos estudios han demostrado que las vibraciones mecánicas estimulan el complejo músculo-tendón e inducen el reflejo tónico de vibración, lo que aumenta la activación de las neuronas motoras, incrementando así la producción de fuerza en personas sanas (169,170).

Los beneficios del WBVT tanto a corto como a largo plazo en las personas con EM han sido demostrados sobre la fuerza muscular, la capacidad funcional, la resistencia, la coordinación, el equilibrio (167,176), y la función física general (177). Además, se han observado menores valores de RPE durante y tras una sesión de WBVT en comparación con otros tipos de entrenamiento de fuerza de intensidades similares (179). En este contexto, la baja RPE observada durante el WBVT puede ser interesante para las personas con EM, cuya principal limitación al hacer ejercicio está en la fatiga sintomática (72). Sin embargo, los efectos agudos del WBVT sobre el rendimiento neuromuscular siguen sin estar claros en esta población.

Otra alternativa para mejorar la fuerza utilizando bajos niveles de intensidad es la condición de hipoxia. El entrenamiento en hipoxia ha mostrado mejoras a largo plazo en la fuerza y en el tamaño muscular (192), así como en la capacidad aeróbica y anaeróbica (437). Scott et al. (190) encontraron una mayor activación muscular durante un ejercicio de fuerza a una intensidad moderada en condición de hipoxia en comparación con normoxia en adultos jóvenes, lo que sugiere un mayor rendimiento neuromuscular durante la hipoxia. El

entrenamiento de hipoxia ha demostrado mejoras, además, sobre la función física, el TUG, la velocidad de la marcha y el equilibrio dinámico en pacientes con lesión medular incompleta (193). Girard et al. (194) afirman que la condición de hipoxia, por sí misma, puede considerarse una herramienta que aumente la carga de entrenamiento, lo que podría ser beneficioso para las personas con EM (podrían trabajar a intensidades menores en hipoxia). Sin embargo, ningún estudio hasta la fecha ha analizado los efectos del WBVT en condición de hipoxia. Además, tampoco se ha utilizado la condición de hipoxia en personas con EM durante un entrenamiento de fuerza o de WBVT. Por lo tanto, resulta necesario comprender los efectos agudos del WBVT en condición tanto de hipoxia como de normoxia sobre la función neuromuscular en personas con EM, así como sus posibles efectos sobre la sintomatología de la enfermedad.

Hasta donde sabemos, es escaso el conocimiento sobre el impacto fisiológico agudo, en particular sobre la activación neural central y periférica, después de una única sesión de WBVT en personas con EM. Además, tampoco ha sido investigado el efecto de la hipoxia durante una sesión de WBVT sobre el rendimiento neuromuscular en general en esta población.

Por ello, los objetivos principales de este estudio fueron: 1) examinar los efectos agudos del WBVT en el rendimiento neuromuscular en personas con EM, y 2) comparar estos efectos entre la condición de normoxia e hipoxia. Nuestra hipótesis es: 1) el WBVT disminuiría la MVIC, la CAR, la velocidad de la marcha y el TUG en las personas con EM, y 2) el WBVT en hipoxia disminuiría aún más las variables mencionadas debido al mayor estímulo sobre el componente neuromuscular.

4.3.1.3 Métodos

Diseño: Todas las sesiones de entrenamiento, así como la medición de las variables, se realizaron en el Centro de Investigación de Alto Rendimiento Deportivo de la UCAM (Murcia, España). Se utilizó un diseño de estudio cruzado con aleatorización por bloques (es decir, los participantes ejecutaron una sesión de WBVT en condiciones de normoxia [WBVT en normoxia; $FiO_2 = 20.9\%$] o de hipoxia [WBVT en hipoxia; $FiO_2 = 15\%$]). En la visita 1, los participantes se

familiarizaron con todos los protocolos de medición, así como con las diferentes frecuencias y amplitudes de vibración utilizadas durante la sesión de entrenamiento. Los participantes retornaron una semana más tarde, a la misma hora, para la visita 2, en la que realizaron la primera sesión de WBVT (en normoxia o en hipoxia, según la aleatorización). La visita 3 tuvo lugar una semana más tarde, y en esta los participantes repitieron la sesión y el protocolo de valoración de la visita 2, pero en esta ocasión en la condición en la que todavía no habían trabajado. Para la condición de hipoxia se utilizó una cámara normobárica (CAT 430, Colorado Altitude Training, EE. UU.) con un contenido de O₂ reducido al 15% mediante un generador (CAT-12, Colorado Altitude Training, EE.UU.). El diseño del ensayo acató las directrices de CONSORT para ensayos clínicos aleatorios. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad Católica de Murcia y estuvo en consonancia con la Declaración de Helsinki. Además, el estudio fue registrado en ClinicalTrials.gov (identificador: NCT03856801: disponible en el sitio web).

Participantes: Se reclutaron 13 personas con EM (hombres: 39%, edad: 42.3±9.6 años, altura: 164.2±8.5 cm, peso: 67.3±12.7 kg, IMC: 29.6±5.6 kg*m⁻²) a través de la asociación local de EM. Los participantes estaban diagnosticados de EMRR, no utilizaban ningún dispositivo de asistencia y no estaban realizando ningún programa de entrenamiento de fuerza. Todos los participantes fueron diagnosticados previamente con EM por un neurólogo según los criterios de McDonald (219). Los participantes fueron incluidos en el estudio si: 1) tenían discapacidad leve o moderada con trastorno clínico de la marcha espástica-atáxica, y 2) se encontraban en la fase estable de la enfermedad. Los criterios de exclusión fueron: 1) tener una puntuación en EDSS <6, 2) haber sufrido una recaída en los 12 meses anteriores, 3) estar en tratamiento con corticoesteroides en los últimos dos meses antes del comienzo del estudio, y 4) haber participado en un programa de entrenamiento en los dos meses anteriores. Todos los participantes leyeron y firmaron un consentimiento informado previamente a iniciar el estudio.

Procedimientos de las pruebas: Los participantes ejecutaron las mediciones de los test tanto antes como después de las dos sesiones de entrenamiento (una en

normoxia y otra en hipoxia). Se realizó un calentamiento estandarizado de 5 min en un cicloergómetro a 75 W y una rutina de estiramientos dinámicos. El orden de las pruebas fue el mismo para ambas condiciones y cada evaluación fue realizada por el mismo investigador. Las variables principales fueron la MVIC, el tiempo hasta la MVIC, la CAR, y la EMG durante los rangos de tiempo de 0-30 ms, 0-50 ms, 0-100 ms, 0-200 ms, EMG pico y tiempo hasta el EMG pico. Las variables secundarias fueron la RPE, el TUG y la velocidad de la marcha.

Test neuromusculares (MVIC, CAR y EMG): Los participantes se sentaron en un asiento con dinamómetro isocinético (Biodex Medical System, NY) con las piernas derecha e izquierda flexionadas a 90°, y el tobillo sujeto directamente a un aparato adherido a una célula de carga (Modelo SML500, Interface Scottsdale, AZ, USA). Los participantes realizaron tres MVIC, cada una de las cuales duró 5 s con 3 min de descanso entre las contracciones. Para asegurar que el esfuerzo era máximo, se animó a los participantes verbalmente y al menos dos de las tres MVIC debían presentar una diferencia menor al 10%. El resultado más alto de la MVIC para cada participante fue el que se tuvo en cuenta. A continuación, se colocaban dos electrodos de estimulación bipolares de 10 x 15 cm sobre las porciones proximal y distal del cuádriceps de la pierna derecha, y se aseguraron con una cinta de velcro. Se utilizó el software Signal 6.0 (CED, Cambridge, Inglaterra) para manipular las características de la estimulación: 100 Hz, 50 pulsos, longitud de 0.009 s e intervalos de 0.01 s. La intensidad del estímulo se fijó en el 40-50% de la MVIC. El electroestimulador (Digitimer DS7A, Inglaterra; 400 Vmax, 2000 ms) y el receptor de EMG se sincronizaron utilizando una unidad de adquisición de datos CED Micro3 1401 (Cambridge, Inglaterra). A continuación, se colocaron electrodos de EMG (Ambu Blue Sensor SP, Ambu A/S, Dinamarca) sobre el vasto lateral siguiendo las directrices marcadas por SENIAM (298). Por último, se colocaron sensores EMG DTS inalámbricos (2.4 x 3.4 x 1.4 cm; receptor Noraxon EMG TeleMyo DTS Desk, Scottsdale, AZ, EE.UU.) y se conectaron a los electrodos EMG, adhiriéndolos a la piel. Se utilizó el software Noraxon MR 3.6.20 (Noraxon, Scottsdale, AZ, EE.UU.) para registrar la fuerza y la actividad de la EMG de manera simultánea. Los participantes realizaron una MVIC con un tren de estímulos superpuesto de 100 Hz cuando la fuerza máxima era alcanzada y constante. Esta secuencia fue repetida en dos ocasiones. Se determinó la MVIC y

la máxima fuerza obtenida tras la estimulación superpuesta. La CAR se calculó de la siguiente manera (299):

$$\text{CAR} = (\text{MVIC} / \text{MVIC} + \text{Estímulo superpuesto}) / 100.$$

Una disminución de la CAR se asoció con los mecanismos de fatiga central (299).

TUG: El TUG se realizó tanto antes como después de las sesiones de WBVT en hipoxia y en normoxia, con el objetivo de evaluar la movilidad. Cuando se daba la orden por el evaluador, los participantes se levantaban desde una posición sentada, caminaban 3 m, daban la vuelta, volvían a caminar y se sentaban de nuevo lo más rápido posible (438). Se utilizó el mismo sillón y calzado para todas las pruebas. El intento que mostró un menor tiempo para cada participante de los dos ensayos realizados fue tomado en cuenta para el análisis.

Velocidad de la marcha: Los participantes caminaron 10 m, marcados con líneas en el suelo, tan rápido como era posible sin correr. Realizaron dos intentos separados con 1 min de descanso. Se animó verbalmente a los participantes. El tiempo de marcha se registró entre los 6 y 10 m, con dos fotocélulas (Witty, Microgate, Italia) (439), y se calculó la velocidad de marcha. La velocidad más alta conseguida en los dos ensayos fue la utilizada para el análisis.

Variables medidas durante la sesión: Los participantes fueron instruidos y familiarizados con el uso de la escala RPE en la visita 1. La RPE se evaluó antes, durante (después de las series 4 y 8) y después de la sesión de entrenamiento utilizando la escala de Borg (440). Se preguntó a los participantes "¿Cómo fue su entrenamiento?" y se les presentó la escala. La saturación arterial de O₂ se midió antes, después de la serie seis e inmediatamente después de la sesión de entrenamiento utilizando un pulsioxímetro de dedo (Onyx-Nonin Medical Inc, Modelo 9500 Finger Pulse Oximeter, EE.UU.).

Análisis estadístico: La recogida, el tratamiento y el análisis de los datos se realizó con el paquete estadístico SPSS para Windows (versión 20.0; SPSS, Inc.,

Chicago, IL, EE.UU.) Se calcularon los estadísticos descriptivos (media y DE). Antes de utilizar las pruebas paramétricas, se confirmó el supuesto de normalidad y homocedasticidad con la prueba de Shapiro-Wilks. Se utilizó la prueba t de Student para muestras emparejadas para comprobar si se producían cambios significativos en las diferencias entre el pre y el post entrenamiento para cada grupo por separado. Se realizó un análisis de covarianza (ANCOVA) con la puntuación EDSS como covariable para evaluar las diferencias entre las sesiones de hipoxia y normoxia. Para todos los procedimientos se estableció un nivel de $p \leq 0.05$ para indicar significación estadística.

4.3.1.4 Resultados

A pesar de que 13 personas comenzaron el estudio, tres participantes tuvieron que abandonarlo por diferentes motivos (lesión fuera de la intervención del estudio e incompatibilidad de horarios). Por lo tanto, un total de 10 participantes completaron el estudio, incluyendo todas las pruebas de evaluación (Figura 12).

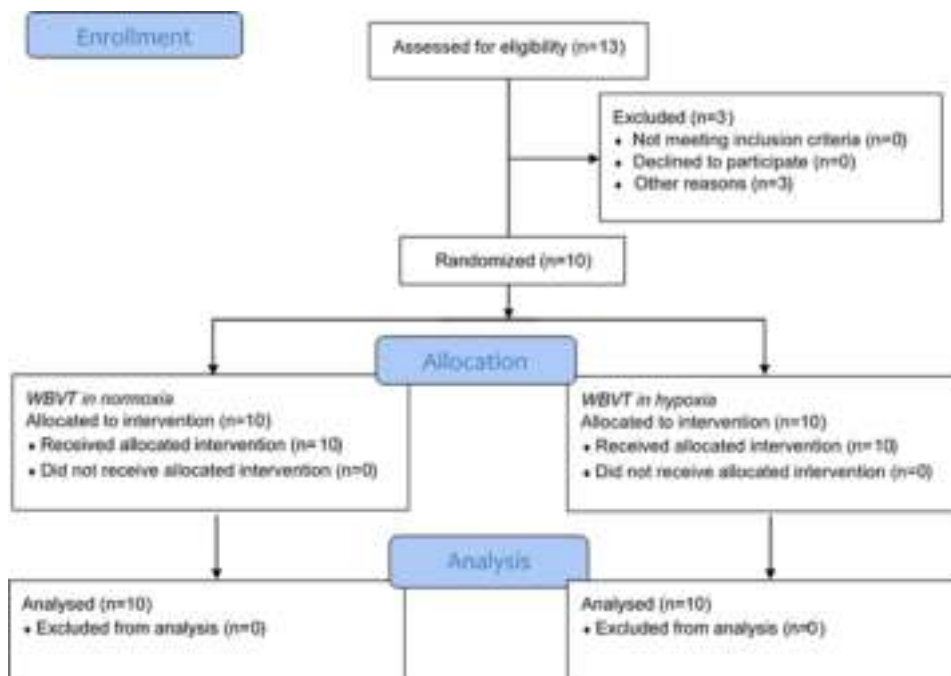


Figura 12. Diagrama de flujo del estudio cruzado.

Todos los participantes tuvieron una puntuación en la EDSS entre 1 y 6 (EDSS: 2.55 ± 1.30). La Tabla 19 muestra las características de los participantes. Los valores iniciales de las variables neuromusculares y de movilidad son presentadas en la Tabla 20. Durante las sesiones en hipoxia y en normoxia, los participantes mostraron una saturación de O₂ de 92.51 ± 9.52 % y 98.10 ± 1.13 %, respectivamente.

Tabla 19. Características de los participantes.

Características	Media \pm DE (n=10)
Edad (años)	44.4 ± 7.7
Sexo (hombres:mujeres)	3:7
EDSS	2.5 ± 1.3
Peso (kg)	65.2 ± 11.1
Altura (cm)	164.3 ± 8.9
Masa magra (kg)	44.7 ± 7.7
Masa grasa (kg)	18.0 ± 8.2
IMC (kg*m ⁻²)	24.1 ± 4.0

DE: Desviación estándar; EDSS: *Expanded disability status scale*; IMC: Índice de masa corporal.

Tabla 20. Valores iniciales de las variables.

Descriptivo	Media \pm DE	
	Hipoxia	Normoxia
CAR (%)	91.50 ± 3.30	90.00 ± 4.88
MVIC derecha (N*m)	342.00 ± 120.00	345.00 ± 92.30
MVIC izquierda (N*m)	306.00 ± 107.00	327.00 ± 105.00
Tiempo hasta MVIC derecha (s)	2.36 ± 0.99	2.59 ± 0.70
Tiempo hasta MVIC izquierda (s)	1.63 ± 0.91	2.43 ± 1.09
EMG 0-30 ms (μ V)	131.00 ± 84.20	168.00 ± 153.00
EMG 0-50 ms (μ V)	131.00 ± 88.00	167.00 ± 153.00
EMG 0-100 ms (μ V)	131.00 ± 95.30	174.00 ± 164.00
EMG 0-200 ms (μ V)	126.00 ± 85.30	179.00 ± 175.00
EMG pico (μ V)	211.00 ± 205.00	325.00 ± 369.00

EMG tiempo hasta el pico (s)	2.39 ± 1.47	2.34 ± 1.13
Velocidad de la marcha (m*s ⁻¹)	1.67 ± 0.64	1.74 ± 0.60
RPE	8.40 ± 2.95	9.20 ± 2.30
TUG (s)	8.15 ± 3.17	8.20 ± 3.58
Saturación Hb (%)	92.50 ± 0.58	98.17 ± 1.17

CAR: Ratio de activación central; Hb: Hemoglobina; MVIC: Fuerza voluntaria isométrica máxima; EMG: Electromiografía; RPE: Escala de esfuerzo percibido; TUG: *Timed up and go test*.

No se encontraron diferencias significativas pre-post en la CAR en el WBVT en normoxia ($t=0.361$, $p=0.727$) ni en hipoxia ($t=-0.77$, $p=0.464$). No se encontraron tampoco diferencias significativas entre las condiciones ($F=0.584$, $p=0.457$). No hubo diferencias significativas pre-post en la MVIC en la pierna derecha en normoxia ($t=-0.557$, $p=0.591$) ni en hipoxia ($t=-0.461$, $p=0.656$), así como tampoco se encontraron en la pierna izquierda ($t=0.511$, $p=0.621$; $t=-0.033$, $p=0.974$), respectivamente. No se mostraron diferencias significativas entre condiciones en las piernas derecha e izquierda ($F=0.151$, $p=0.702$; $F=0.008$, $p=0.930$). La EMG 0-30 ms y 0-50 ms tendió a disminuir en la sesión de WBVT en hipoxia (Tablas 21 y 22). Además, se observó un aumento significativo de la EMG 0-100 ms, 0-200 ms y EMG pico ($F=5.33$, $p=0.034$; $F=6.049$, $p=0.025$; $F=6.652$, $p=0.02$) en normoxia en comparación con la sesión de hipoxia. En la Tabla 23 se muestra la comparación entre las condiciones, así como el efecto de la covariable EDSS para cada variable principal.

Tabla 21. Comparación del efecto pre-post en las variables principales.

Variable	Pre	Post	$\Delta\pm\Delta DE$	t	p	ES	95% IC (d de Cohen)
							Inf/Sup
CAR (%)							
<i>Hip</i>	91.46±3.29	92.54±4.18	0.01±0.04	-0.70	0.46	-0.25	-0.914/0.416
<i>Norm</i>	90.04±4.88	89.09±8.26	0.01±0.09	0.36	0.73	0.12	-0.539/0.773
MVIC derecha (N*m)							
<i>Hip</i>	341.50±120.20	349.10±99.76	0.04±0.14	-0.46	0.66	-0.15	-0.765/0.482

<i>Norm</i>	345.40±92.30	350.70±84.29	0.02±0.08	-0.56	0.59	-0.17	-0.796/0.453
<i>MVIC izquierda (N*m)</i>							
<i>Hip</i>	305.70±106.80	306.00±115.20	0.01±0.10	-0.03	0.97	-0.01	-0.630/0.610
<i>Norm</i>	327.20±104.65	322.30±95.90	0.01±0.09	0.51	0.62	0.16	-0.467/0.781
<i>Tiempo hasta la MVIC derecha (s)</i>							
<i>Hip</i>	2.35±0.99	2.25±0.90	0.05±0.45	0.33	0.75	0.10	-0.520/0.720
<i>Norm</i>	2.59±0.70	2.50±1.03	0.03±0.30	0.356	0.73	0.11	-0.512/0.732
<i>Tiempo hasta la MVIC izquierda (s)</i>							
<i>Hip</i>	1.63±0.92	2.19±0.73	0.83±1.36	-1.34	0.21	-0.42	-1.062/0.236
<i>Norm</i>	2.42±1.09	2.24±0.90	0.03±0.37	0.64	0.54	0.20	-0.430/0.830
<i>EMG 0-30 ms (μV)</i>							
<i>Hip</i>	131.30±84.22	110.20±74.14	0.17±0.18	2.09	0.07	0.66	-0.043/1.334
<i>Norm</i>	167.90±153.40	197.30±190.50	0.12±0.41	-1.64	0.14	-0.52	-1.170/0.157
<i>EMG 0-50 ms (μV)</i>							
<i>Hip</i>	131.00±88.04	110.60±73.60	0.15±0.18	1.94	0.08	0.61	-0.080/1.279
<i>Norm</i>	167.40±153.30	198.60±194.70	0.12±0.37	-1.70	0.12	-0.54	-1.191/0.142
<i>EMG 0-100 ms (μV)</i>							
<i>Hip</i>	130.60±95.32	110.90±71.92	0.13±0.17	1.62	0.14	0.51	-0.163/1.161
<i>Norm</i>	173.70±164.10	201.30±199.00	0.12±0.28	-1.56	0.15	-0.49	-1.140/0.178
<i>EMG 0-200 ms (μV)</i>							
<i>Hip</i>	125.50±85.35	113.90±73.39	0.90±0.14	1.35	0.21	0.43	-0.234/1.064
<i>Norm</i>	179.20±174.40	194.00±175.30	0.15±0.26	-1.65	0.13	-0.52	-1.175/0.153
<i>EMG pico (μV)</i>							
<i>Hip</i>	210.90±205.30	193.20±175.90	0.07±0.12	1.62	0.14	0.51	-0.163/1.162
<i>Norm</i>	324.80±369.50	387.00±474.80	0.13±0.21	-1.69	0.13	-0.53	-1.185/0.146
<i>Tiempo hasta el pico de EMG (s)</i>							
<i>Hip</i>	2.38±1.47	1.21±1.47	0.15±1.45	1.69	0.13	0.53	-0.145/1.186
<i>Norm</i>	2.33±1.31	2.73±1.50	0.24±0.69	-1.18	0.27	-0.37	-1.007/0.279

CAR: Ratio de activación central; DE: Desviación estándar; EMG: electromiografía; Hip: Hipoxia; IC: Intervalo de confianza; MVIC: Fuerza voluntaria isométrica máxima; Norm: Normoxia.

Tabla 22. Comparación del efecto pre-post en las variables secundarias.

Variable	Pre	Post	$\Delta \pm \Delta DE$	t	p	ES	95% IC (d de Cohen)
Inf/Sup							
TUG (s)							
Hip	8.15 \pm 3.17	8.05 \pm 3.42	0.02 \pm 0.04	1.06	0.32	0.34	-0.311/0.966
Norm	8.20 \pm 3.58	8.10 \pm 3.70	0.02 \pm 0.05	0.74	0.48	0.23	-0.402/0.856
Velocidad de la marcha (m/s)							
Hip	1.67 \pm 0.64	1.63 \pm 0.69	0.04 \pm 0.09	1.31	0.22	0.41	-0.245/1.051
Norm	1.74 \pm 0.60	1.75 \pm 0.66	0.01 \pm 0.09	-0.11	0.92	-0.03	-0.653/0.587
RPE Pre-4							
Hip	8.40 \pm 2.95	9.60 \pm 2.17	0.20 \pm 0.23	-2.71	0.02	-0.86	-1.574/0.109
Norm	9.20 \pm 2.30	10.70 \pm 1.89	0.20 \pm 0.21	-3.14	0.01	0.99	-1.774/0.209
RPE Pre-8							
Hip	8.40 \pm 2.95	10.20 \pm 2.10	0.28 \pm 0.29	-3.25	0.01	-1.03	-0.787/0.234
Norm	9.20 \pm 2.30	10.60 \pm 1.90	0.20 \pm 0.26	-2.26	0.05	-0.72	-1.401/0.576
RPE Pre-Post							
Hip	8.40 \pm 2.95	10.70 \pm 2.26	0.34 \pm 0.32	-3.53	0.01	-1.12	-1.902/0.298
Norm	9.20 \pm 2.30	11.80 \pm 2.30	0.35 \pm 0.39	-3.28	0.01	-1.04	-1.800/0.242

DE: Desviación estándar; Hip: Hipoxia; IC: Intervalo de confianza; MVIC: Fuerza voluntaria isométrica máxima; Norm: Normoxia; RPE: Escala de esfuerzo percibido; TUG: *Timed up and Go test*.

Tabla 23. Comparación entre hipoxia y normoxia y efecto de la puntuación en la *Expanded Disability Status Scale* en las variables principales.

Variable	ANCOVA					
	Efecto de la condición			Efecto de la EDSS		
	F	p	ES η^2	F	p	ES η^2
CAR						
Hip-Norm	0.584	0.457	0.034	1.396	0.256	0.082
MVIC derecha						
Hip-Norm	0.151	0.702	0.009	0.039	0.845	0.002
MVIC izquierda						

<i>Hip-Norm</i>	0.008	0.930	0.001	0.870	0.364	0.049
<i>Tiempo hasta la MVIC derecha</i>						
<i>Hip-Norm</i>	0.183	0.674	0.010	0.466	0.504	0.026
<i>Tiempo hasta la MVIC izquierda</i>						
<i>Hip-Norm</i>	3.850	0.066	0.169	1.920	0.184	0.084
<i>EMG 0-30</i>						
<i>Hip-Norm</i>	3.597	0.075	0.170	0.579	0.457	0.027
<i>EMG 0-50</i>						
<i>Hip-Norm</i>	3.728	0.070	0.174	0.752	0.398	0.035
<i>EMG 0-100</i>						
<i>Hip-Norm</i>	5.330	0.034	0.224	1.500	0.237	0.063
<i>EMG 0-200</i>						
<i>Hip-Norm</i>	6.049	0.025	0.252	0.966	0.339	0.040
<i>EMG pico</i>						
<i>Hip-Norm</i>	6.652	0.020	0.277	0.377	0.547	0.016
<i>Tiempo hasta el pico de EMG</i>						
<i>Hip-Norm</i>	0.408	0.531	0.019	3.764	0.069	0.178

CAR: Ratio de activación central; EDSS: *Expanded disability status scale*; EMG: Electromiografía; ES: Tamaño del efecto; Hip: Hipoxia; MVIC: Fuerza voluntaria isométrica máxima; Norm: Normoxia.

Por último, no se encontraron diferencias pre-post en el TUG ni en la velocidad de la marcha tras la sesión de WBVT en normoxia ($t=0.737$, $p=0.48$; $t=-0.107$, $p=0.917$) ni en hipoxia ($t=1.064$, $p=0.315$; y $t=1.307$, $p=0.223$), respectivamente. Además, no hubo diferencias entre ambas condiciones en el TUG ($F=0.123$, $p=0.730$) ni en la velocidad de la marcha ($F=0.583$, $p=0.456$). Se observó un aumento de la RPE tanto en la sesión de WBVT en hipoxia como en la de normoxia ($p=0.006$ y $p=0.009$, respectivamente). La Tabla 24 muestra la comparación entre las condiciones y el efecto de la EDSS en las variables secundarias.

Tabla 24. Comparación entre hipoxia y normoxia y efecto de la puntuación en la *Expanded Disability Status Scale* en las variables secundarias.

Variable	ANCOVA					
	Efecto de la condición			Efecto de la EDSS		
	F	p	ES η^2	F	p	ES η^2
TUG						
<i>Hip-Norm</i>	0.123	0.730	0.007	0.281	0.603	0.016
Velocidad de la marcha						
<i>Hip-Norm</i>	0.583	0.456	0.033	0.097	0.760	0.005
RPE Pre-4						
<i>Hip-Norm</i>	0.001	0.973	0.001	0.076	0.787	0.004
RPE Pre-8						
<i>Hip-Norm</i>	0.491	0.493	0.027	0.569	0.461	0.031
RPE Pre-Post						
<i>Hip-Norm</i>	0.001	0.973	0.001	0.342	0.566	0.020

EDSS: Expanded disability status scale; ES: Tamaño del efecto; Hip: Hipoxia; Norm: Normoxia; RPE: Escala de esfuerzo percibido; TUG: Timed up and go test.

4.3.1.5 Discusión

El principal hallazgo del presente estudio fue que el impacto agudo del WBVT (12 series, 1 min de descanso, 35 Hz, 3 mm, posición estática de sentadilla) no produjo disminuciones en el rendimiento neuromuscular y la movilidad en personas con EM, excepto en la actividad de EMG, donde se observaron diferencias significativas entre las condiciones. La actividad de EMG tendió a disminuir después de una sesión de hipoxia de WBVT.

Cochrane et al. (170) no observaron cambios en el tiempo hasta la MVIC tras una única sesión de WBVT en normoxia (5 min de vibración, 26 Hz de frecuencia, 6 mm de amplitud, posición estática de sentadilla a 40° de flexión de rodilla) en población atleta. Sin embargo, sí encontraron cambios en otras variables neuromusculares, como en la RFD. Los autores sugieren que una única sesión de WBVT induce a una potenciación post-activación, lo que indica que esta modalidad de entrenamiento podría utilizarse como calentamiento. Este hallazgo

es consistente con nuestros resultados, ya que en nuestro estudio encontramos un ligero aumento de la MVIC, así como de la EMG en todos los intervalos de tiempo analizados, del EMG pico y una ligera disminución del tiempo hasta la MVIC tras la sesión en normoxia. Existen varias posibles explicaciones para los resultados de Cochrane et al. (170). La primera es que el WBVT podría aumentar la temperatura intramuscular debido a la propia actividad muscular (434). Además, otra posible explicación sería la anteriormente mencionada potenciación post-activación, que aumentaría el rendimiento debido a una mayor capacidad contráctil del músculo (441). En esta línea, Laudani et al. (442) investigaron los efectos agudos del WBVT en normoxia sobre la MVIC y la CAR en personas sanas utilizando un rango de frecuencias de vibración de 20 hasta 50 Hz (posición de 10° de flexión de rodilla, series de 1 min, 4 mm de amplitud). Ni la MVIC ni la CAR se vieron modificados tras el WBVT con ninguna de las condiciones de frecuencia. Jackson et al. (443) estudiaron los efectos agudos de una sesión de WBVT en normoxia con dos únicas frecuencias (2 y 26 Hz) sobre el torque muscular en personas con EM. Estos autores no encontraron diferencias significativas pre-post en la producción de fuerza del torque isométrico ni entre las diferentes frecuencias utilizadas (2 y 26 Hz, series de 30 s). La ausencia de cambios en estos estudios puede deberse a la baja dosis de entrenamiento (de 30 s hasta 1 min de vibración).

Curiosamente, en mujeres mayores con sarcopenia, Miller et al. (444) demostraron mejoras en la altura del salto y en la fuerza tras la utilización del WBVT (seis series de 60 s con periodos de descanso de 60 s) en comparación con un modo continuo de WBVT (una única serie de 6 min). Estos resultados sostienen la idea de que el WBVT intermitente podría tener una mayor capacidad de estimular la potenciación post-activación que el WBVT continuo. Las mejoras sobre el rendimiento neuromuscular después de una sesión de WBVT en normoxia se encuentra apoyada por investigaciones previas en población sana (445,446).

Sin embargo, la mejora en el rendimiento neuromuscular tras una sesión de WBVT en población con enfermedades que afecten al sistema neuromuscular no está clara (447). Los hallazgos del presente estudio podrían deberse a la incapacidad de los husos musculares de las personas con EM para adaptarse al

estímulo de la vibración y provocar el reflejo tónico. La disminución de la actividad de la EMG durante la MVIC tras la sesión de WBVT en condición de hipoxia muestra un interesante uso de la condición de hipoxia como variable de entrenamiento con capacidad para alterar el componente neuromuscular en la producción de fuerza, ya que podría indicar un mayor reclutamiento de las fibras musculares del vasto lateral durante el ejercicio en hipoxia, según una investigación previa de Scott et al. (190). Durante la sesión en normoxia hubo un ligero aumento en la MVIC en la pierna derecha, así como en el EMG pico y una ligera disminución en el tiempo hasta la MVIC en ambas piernas, lo que sugiere que el WBVT en condición de normoxia podría ser un estímulo eficaz como calentamiento, con el fin de preactivar una futura respuesta neuromuscular (es decir, activar el fenómeno de potenciación post-activación).

En un reciente estudio, Freitas et al. (447) no observaron cambios en el equilibrio, la estabilidad postural o la movilidad tras una sesión de WBVT (cinco series de 30 s de vibración, 30 Hz de frecuencia, 3 mm de amplitud, periodos de descanso de 1 min) en personas con EM. Sin embargo, Miller et al. (444) encontraron mejoras en el TUG en mujeres mayores con sarcopenia tras un WBVT intermitente y no continuo. Esto podría sugerir que el WBVT intermitente tendría un mayor potencial de mejora de la movilidad que el WBVT continuo. En esta línea, Dickin et al. (448) encontraron aumentos en la velocidad de la marcha tras una sola sesión de WBVT en adultos con parálisis cerebral, debido principalmente a una mejora en el rango de movimiento de la rodilla y el tobillo tras el entrenamiento. No obstante, Salmon et al. (449) no encontraron cambios en el TUG tras una sesión de WBVT (10 series de 60 s de vibración con 60 s descanso, 35 Hz de frecuencia, 4-6 mm de amplitud, posición de sentadilla estática con las rodillas ligeramente flexionadas) en personas con artrosis de rodilla. Por lo tanto, los resultados relacionados con la movilidad en diferentes poblaciones son, como se ha visto, inconsistentes, lo que puede deberse a las diferencias entre las muestras utilizadas. En cualquier caso, se necesita más investigación con el fin de comprender mejor los efectos agudos y crónicos del WBVT sobre estas variables. En el presente estudio no se encontraron diferencias significativas pre-post en las variables neuromusculares, lo que podría contribuir a la falta de diferencias en las variables de movilidad. Sin embargo, sí se observaron aumentos significativos en

la RPE durante y tras las sesiones de entrenamiento en ambas condiciones (hipoxia y normoxia). El RPE aumentó desde el inicio de la sesión, sin alcanzar valores muy elevados, lo que sugiere que los participantes experimentaron un ligero esfuerzo durante la sesión. Este hecho sostiene al WBVT como una carga de entrenamiento demandante a nivel neuromuscular para esta población.

Este estudio proporciona una comprensión preliminar de los efectos agudos de una única sesión de WBVT en condición tanto de hipoxia como de normoxia sobre el rendimiento neuromuscular en personas con EM. Este conocimiento es esencial a la hora de establecer programas de entrenamiento de WBVT a largo plazo en esta población. Una limitación de este estudio fue el pequeño tamaño de la muestra. Además, son necesarios más estudios que examinen los efectos del WBVT con dosis menores de vibración. En este contexto, es necesario aclarar que el entrenamiento en condición de hipoxia en personas con EM es un campo que necesita un estudio más a fondo con el objetivo de explorar sus posibles beneficios.

Basándonos en los resultados de este estudio, podemos concluir que el WBVT en condiciones tanto de hipoxia como de normoxia no produjo cambios significativos en la movilidad ni en el rendimiento neuromuscular en personas con EM, con la excepción de la actividad de la EMG durante la MVIC, la cual disminuyó tras el WBVT en hipoxia. Por lo tanto, no se observaron efectos negativos del uso del WBVT en hipoxia en personas con EM.

4.3.1.6 Conclusiones

La importancia de este estudio radica en comprender los cambios fisiológicos agudos que se producen con el WBVT en personas con EM, a partir de los cuales se pueda diseñar un mejor enfoque metodológico para los programas de WBVT a largo plazo en esta población. Además, también es necesario destacar que el WBVT puede disminuir la fatiga sintomática durante el esfuerzo en las personas con EM. Los investigadores de este estudio, expertos en el área de la hipoxia y del ejercicio físico, consideran que la hipoxia podría ser una variable de entrenamiento que potenciase los efectos del entrenamiento (194) sobre la fuerza. Así, el entrenamiento en hipoxia en personas con EM podría ser una alternativa

válida para mejorar la fuerza y la función física sin necesidad de una carga alta de ejercicio. Así, el entrenamiento hipóxico en personas con EM puede ser una buena alternativa para mejorar la fuerza y la función física sin necesidad de una alta carga de ejercicio.

4.3.2 Neuromuscular and mobility responses to a vibration session in hypoxia in Multiple Sclerosis.

Autores

Luis Andreu ^{1,2}

Linda H. Chung ³

Domingo J. Ramos-Campo ²

Elena Marín-Cascales ³

Alberto Encarnación-Martínez ⁴

Jacobo Á. Rubio-Arias ⁵

¹ Cátedra Internacional de Medicina del Deporte, Universidad Católica de Murcia. Murcia, España.

² Facultad de Deporte, Universidad Católica de Murcia. Murcia, España.

³ Centro de Investigación en Alto Rendimiento Deportivo, Universidad Católica de Murcia. Murcia, España.

⁴ Departamento de Educación Física y Deporte, Grupo de Investigación en Biomecánica Deportiva (GIBD), Universidad de Valencia. Valencia, España.

⁵ Grupo de Investigación LFE, Departamento de Salud y Rendimiento Humano, Universidad Politécnica de Madrid. Madrid, España.

Revista

International Journal of Sports Medicine

4.3.2.1 Resumen

Los objetivos de este estudio fueron investigar los efectos agudos de una sesión de WBVT bajo la condición de hipoxia y de normoxia sobre la RFD, el equilibrio y la saturación de O₂ muscular en personas con EM. Completaron el estudio un total de 10 participantes (30% hombres, edad: 44.4±7.7 años, talla: 164.3±8.9 cm, peso: 65.2±11.1 kg, EDSS: 2.5±1.3, IMC: 24.1±4.0 kg·m⁻²). La fuerza máxima, la RFD durante la extensión isométrica de rodilla, el equilibrio estático con ojos abiertos y cerrados y el *sit-to-stand* fueron evaluados tanto antes como inmediatamente después de una sesión de WBVT (12 series de 60 s de vibración; 35 Hz de frecuencia; 4 mm de amplitud; 1 min de descanso entre series) en condición de hipoxia y de normoxia. Además, la saturación de O₂ muscular del gastrocnemio lateral fue medida en cada una de las sesiones. No se encontraron cambios en la fuerza, en el equilibrio estático ni en el *sit-to stand*. El tiempo hasta la RFD incrementó en la pierna derecha (p=0.02) y tendió a incrementar en la pierna izquierda (p=0.06) tras la sesión de hipoxia. La saturación de O₂ muscular experimentó incrementos significativos a lo largo de la sesión en ambas condiciones (p<0.05). Los incrementos en la saturación de O₂ muscular durante la sesión de WBVT demuestran que se está produciendo un trabajo muscular que contribuiría a las adaptaciones musculares observadas en los programas de WBVT a largo plazo. Además, nuestros datos muestran que el WBVT no empeora la activación muscular, la función física o el equilibrio inmediatamente después de la sesión de entrenamiento.

4.3.2.2 *Introducción*

La EM es una de las principales causas de discapacidad tanto en jóvenes como en adultos (450), afectando aproximadamente a 1.3 millones de personas alrededor del mundo (16). Los síntomas de la EM incluyen varias disfunciones motoras y sensoriales, entre las que destaca el deterioro del control postural (451) debido, principalmente, a un empeoramiento de la fuerza muscular (20). La debilidad muscular (26), la espasticidad y la ataxia (23) son discapacidades físicas que conducen, consecuentemente, a que las personas con EM experimenten limitaciones al realizar las tareas de la vida diaria y a llevar una alta calidad de vida (33).

A pesar de que el tratamiento farmacológico puede mejorar los síntomas de forma moderada (70), ha sido demostrado que el ejercicio físico puede servir como un complemento al tratamiento médico que ayude a mejorar la capacidad funcional y la autonomía en las personas con EM (72). Se ha mostrado que el ejercicio inhibe la desmielinización en modelos animales (78) e incrementa la liberación del factor neurotrófico (452), sugiriendo un posible rol neuroprotectivo del ejercicio. Además, el ejercicio se ha mostrado eficaz para mejorar la fuerza muscular, el equilibrio y la capacidad aeróbica en esta población (83,167,178). En este contexto, se ha demostrado que el WBVT es efectivo a la hora de inducir adaptaciones sobre el sistema nervioso central, provocando rápidas contracciones y relajaciones musculares debido a las oscilaciones mecánicas multidimensionales de la plataforma de vibración. Se ha observado que el WBVT conduce a una inhibición espinal, a una disminución del reflejo H y a una mejora de la excitabilidad corticoespinal (453). La disminución de la excitabilidad del reflejo H tras el WBVT indica que existe una cierta inhibición de las vías Ia aferentes en los circuitos espinales, lo que facilitaría la conducción central (454) y mejoraría, consecuentemente, el control motor durante las tareas de equilibrio y coordinación muscular en pacientes con enfermedades neurológicas (455,456). El WBVT ha demostrado mejoras en el equilibrio tanto en personas sanas (171) como en población con EM (457,458) a través de incrementos en la fuerza máxima y en la RFD de las piernas (174,175).

El WBVT es una modalidad de ejercicio favorable para las personas con EM debido a su impacto sobre el componente neuromuscular y la baja percepción de fatiga sintomática que genera en los participantes (177,459). Además, investigaciones previas que han examinado los efectos agudos de una sesión de WBVT muestran que este entrenamiento mejora la RFD o la fuerza máxima en población sana (170). Sin embargo, todavía no está claro cómo se altera el componente neuromuscular tras una única sesión de WBVT en personas con EM.

Otro estímulo que podría beneficiar a las personas con EM es el entrenamiento en hipoxia. Debido a sus potenciales beneficios, el uso de la hipoxia en el entrenamiento de fuerza ha suscitado mucho interés en la última década (437). Este entrenamiento altera el ambiente intramuscular y, consecuentemente, mejora la producción de fuerza (185). La hipoxia induce a una respuesta molecular específica de las vías de detección de O₂ (186), lo que incrementa el transporte de O₂ y la producción de lactato, generando ATP vía metabolismo anaeróbico (187). Cuando se compara con la condición de normoxia, el ejercicio bajo hipoxia muestra un incremento en el flujo sanguíneo, una activación compensatoria de la vasodilatación, un incremento del consumo de O₂ basal (188) y una mayor dependencia del metabolismo anaeróbico (189). Además, también se ha observado un incremento en el reclutamiento de unidades motoras (190) debido al aumento de la capilarización y la vascularización del músculo esquelético (191). Hasta la fecha, solo un estudio llevado a cabo por Andreu-Caravaca et al. (459) ha investigado los efectos agudos del WBVT en hipoxia. En él se demuestra que una sesión de WBVT en esta condición no empeora la movilidad o la fuerza en personas con EM. Sin embargo, aún no se sabe cómo la hipoxia podría afectar a la activación neuromuscular, la RFD o el equilibrio tras una sesión de WBVT. Además, los efectos generales de la hipoxia y el WBVT podrían ser beneficiosos para las personas con EM, debido a la mejora de la activación neuromuscular junto con la baja percepción de fatiga incluso utilizando intensidades moderadas o altas (460).

Por lo tanto, los principales objetivos de este estudio fueron: 1) examinar los efectos agudos del WBVT sobre la RFD, la función física y el equilibrio en personas con EM tras una sesión de WBVT, y 2) comparar estos efectos entre la

condición de hipoxia y normoxia. Nuestra hipótesis fue que el WBVT empeoraría de forma aguda la RFD, la fuerza, el *sit-to-stand* y el equilibrio estático. Nuestra hipótesis secundaria fue que el WBVT en hipoxia disminuiría más los valores de estas variables en comparación con la normoxia debido al mayor reclutamiento de unidades motoras durante la sesión.

4.3.2.3 Material y métodos

Diseño: Este estudio siguió un diseño cruzado y fue desarrollado en el Centro de Investigación en Alto Rendimiento Deportivo UCAM (Murcia, España). Inicialmente, los sujetos fueron aleatoriamente asignados a la sesión de WBVT en normoxia ($FiO_2 = 20.9\%$) o en hipoxia ($FiO_2 = 15.0\%$). En la primera visita, los participantes se familiarizaron con todos los protocolos de las pruebas, así como con las características de la sesión de entrenamiento (diferentes frecuencias y amplitudes de vibración). Después de una semana (visita 2), los participantes volvieron al laboratorio a la misma hora del día para realizar la sesión de WBVT en hipoxia o en normoxia, de forma aleatoria. De nuevo, una semana más tarde (visita 3), los participantes volvían al laboratorio para repetir el mismo protocolo, pero esta vez en la condición en la que no habían entrenado en la visita 2. La hipoxia se simuló a través de una cámara normobárica (CAT-430, Colorado Altitude Training, Louisville, CO, EE. UU.) que reducía el contenido de O_2 hasta el 15 % con un generador CAT-12 (Colorado Altitude Training). Se siguieron las guías de CONSORT para ensayos clínicos aleatorizados. El estudio recibió el visto bueno del Comité de Ética de la Universidad Católica de Murcia, y estuvo en consonancia con la Declaración de Helsinki (218). Además, el estudio fue registrado en ClinicalTrials.gov (identificador: NCT03856801).

Participantes: Un total de 13 participantes fueron reclutados a través de la asociación local de EM. Los participantes (cinco hombres y siete mujeres, años: 42.3 ± 9.6 años, talla: 164.2 ± 8.5 cm, peso: 67.4 ± 12.8 kg, EDSS: 2.8 ± 1.5 , IMC: 29.6 ± 5.6 $kg \cdot m^{-2}$) tenían EMRR, no necesitaban ayudas para andar, y no estaban envueltos en ningún programa de ejercicio físico (ni de fuerza ni aeróbico). El diagnóstico de la enfermedad fue determinado por un neurólogo usando los criterios de McDonald (219). Los criterios de inclusión fueron: 1) tener media o moderada

discapacidad con problemas de la marcha espástica-atáxica, y 2) estar en la fase estable de la enfermedad. Las personas con EM fueron excluidas si: 1) tenían un EDSS > 6, 2) habían sufrido una recaída en los 12 meses previos, 3) estaban en tratamiento con corticoides en los dos meses anteriores, y 4) estaban participando en un programa de entrenamiento de fuerza en los seis meses anteriores. Antes del comienzo del estudio, los participantes leyeron y firmaron un consentimiento informado.

Procedimiento del WBVT: Todas las sesiones de WBVT se desarrollaron en una Power Plate Pro 5 (Power Plate International, Londres, Reino Unido). Los participantes se situaban en una posición de sentadilla isométrica con las rodillas flexionadas a 30° (177). Como se ha recomendado en previos estudios (167), la frecuencia de vibración y la amplitud fueron establecidos a 35 Hz y 4 mm, respectivamente. Por seguridad, se permitió que los participantes se agarraran ligeramente a las asas de la plataforma. El protocolo fue fijado con 12 series de 1 min de sentadilla isométrica. Los participantes se mantuvieron encima de la plataforma durante el minuto de descanso entre series. El RPE (6-20) fue consultado continuamente durante la sesión. Si los sujetos superaban una puntuación de 17 (muy duro), la sesión era detenida y dada por terminada.

Procedimiento de los test: Tanto antes como después de la sesión de WBVT, los test se desarrollaron en el laboratorio y siempre por el mismo investigador. Se comenzó con un calentamiento estandarizado de 5 min en cicloergómetro a 75 W (Technogym, Gambettola, Italia) y una rutina de estiramientos dinámicos. El orden de pruebas fue mantenido en todas las visitas. Las variables principales de rendimiento neuromuscular fueron la RFD (RFD temprana = RFD 0-50 ms; RFD tardía = RFD 0-200 ms; máximo RFD y tiempo hasta el máximo RFD). Las variables secundarias fueron la oxigenación muscular del gastrocnemio lateral y diferentes variables de equilibrio estático (media del desplazamiento anteroposterior [MAPD], media del desplazamiento mediolateral [MMLD], desplazamiento total del balanceo [TSD] y zona de balanceo [SA]) bajo dos condiciones: ojos abiertos y ojos cerrados.

Saturación de O₂ muscular: La saturación de O₂ muscular del gastrocnemio lateral fue monitorizada continuamente durante las sesiones a través de un sistema de espectroscopia de infrarrojo cercano: Moxy 3-Sensor Bundle (Fortiori Design LLC, Hutchinson, MN, EE. UU.). Se calculó la media de la saturación de O₂ muscular cada tres series (saturación de O₂ muscular de la serie uno a la tres, saturación de O₂ muscular de la serie cuatro a la seis, saturación de O₂ muscular de la serie siete a la nueve, saturación de O₂ muscular de la serie 10 a la 12) en ambas piernas al mismo tiempo. La saturación periférica de O₂ (MD300C2, ChoiceMMed, Pekín, China) fue también medida para asegurar que los participantes estuvieran en una situación de hipoxia. Las medidas fueron tomadas al comienzo (antes de la serie uno), a la mitad (antes de la serie seis) y al final (tras la serie 12) de la sesión de WBVT.

Pruebas neuromusculares (fuerza y RFD): Los participantes se sentaron en un asiento de dinamometría isocinética (Biodex Medical Systems, Shirley, NY, EE. UU.), con la pierna derecha e izquierda flexionadas a 90° y atadas mediante un aparato customizado a una célula de carga (Model SML500, Interface Inc., Scottsdale, AZ, EE. UU.). Los participantes ejecutaron tres intentos de MVIC, cada uno de 5 s. Se dejaron 3 min de descanso entre intentos. Para medir la RFD, se instruyó a los participantes a que aplicaran ‘tanta fuerza como fuese posible, tan rápido como fuese posible’, y fueron animados verbalmente para asegurar la máxima contracción. Tanto la fuerza como la RFD fueron evaluadas en ambas piernas en los intervalos de 0-50 ms, 0-200 ms, pico y tiempo hasta el pico. La pierna derecha fue evaluada siempre en primer lugar.

Test de equilibrio: El equilibrio estático fue analizado con los participantes estando de pie sobre una plataforma de fuerzas (Kistler 9268BA, Kistler Group, Winterthur, Suiza), descalzos, con los pies a la anchura de los hombros y los brazos a los dos lados del cuerpo. Cada participante completó un intento de 60 s con los ojos abiertos y otro intento de 60 s con los ojos cerrados, tanto antes como inmediatamente después de cada sesión. El MAPD, el MMLD, el TSD y el SA fueron analizados. Las variables fueron calculadas usando las siguientes fórmulas (461):

$$MAPD = \frac{\sum ABS \left(Y_i - \frac{\sum(Y_i)}{N} \right)}{N}$$

$$MMLD = \frac{\sum ABS \left(X_i - \frac{\sum(X_i)}{N} \right)}{N}$$

$$TSD = \sum \sqrt{(Y_{i+1} - Y_i)^2 + (X_{i+1} - X_i)^2}$$

Test *sit-to-stand*: El test *sit-to-stand* midió el tiempo que se necesitó para completar una repetición completa de levantarse lo más rápido posible desde una posición sentada. Los participantes comenzaban sentados en una silla, con los brazos cruzados en el pecho, la espalda recta, las rodillas flexionadas a 90° y ambos pies en contacto total con el suelo. La altura del asiento fue ajustada individualmente en base a la altura de las pacientes. El test terminó cuando el tronco y las rodillas estaban totalmente extendidas. Los participantes ejecutaron dos intentos, siendo el mejor intento el que se tuvo en cuenta para el análisis. La velocidad a la que los pacientes desarrollaron el test fue medida con la aplicación para móvil *sit-to-stand* (462).

Análisis estadístico: Tanto la recogida de datos como el tratamiento y el análisis se hizo usando el paquete estadístico IBM SPSS para Windows (versión 20.0, IBM Corp., Armonk, NY, EE. UU.). Se calculó la estadística descriptiva (media \pm DE). Antes de utilizar los test paramétricos, se confirmó la normalidad y homocedasticidad con el test de Shapiro-Wilks. Se usó la prueba t de Student para muestras emparejadas para analizar los cambios significativos pre y post entrenamiento para cada grupo, de forma separada. Se desarrolló una ANCOVA con la puntuación en la EDSS como covariable para evaluar las diferencias entre las sesiones de hipoxia y normoxia. Para todas las pruebas, una significación de $p \leq 0.05$ fue establecida.

4.3.2.4 Resultados

Al comienzo, 13 personas con EM se ofrecieron voluntarias para participar en este ensayo clínico. Finalmente, tres participantes no pudieron completar el

estudio (lesión fuera de la intervención de este estudio e incompatibilidad con los horarios de visita). Por lo tanto, un total de 10 participantes con EM completaron el estudio (30% hombres, edad: 44.4 ± 7.7 años, talla: 164.3 ± 8.9 cm, peso: 65.2 ± 11.1 kg, EDSS: 2.5 ± 1.3 , IMC: 24.1 ± 4.0 kg*m²), incluyendo todos los test de medición (más detalles en la Figura suplementaria aportada en el anexo 2). Ninguno de los participantes experimentó efectos adversos. Además, ningún entrenamiento tuvo que ser interrumpido debido a una alta percepción de la fatiga.

Durante la sesión de hipoxia, los participantes mostraron una saturación de O₂ periférica de $92.50 \pm 0.57\%$ (antes de la serie uno), $92.25 \pm 1.50\%$ (antes de la serie seis) y $92.00 \pm 1.63\%$ (tras la serie 12). Durante la sesión de normoxia, la saturación de O₂ muscular fue de $98.17 \pm 1.17\%$ (antes de la serie uno), $98.00 \pm 0.63\%$ (antes de la serie seis), y $96.67 \pm 1.21\%$ (tras la serie 12). Se observaron diferencias en todos los puntos de medición entre condiciones en la saturación de O₂ periférica ($p \leq 0.05$).

Para la saturación de O₂ muscular del gastrocnemio lateral, los participantes con EM mostraron valores de $74.39 \pm 11.77\%$ y $78.06 \pm 8.43\%$ en la pierna derecha, y de $63.82 \pm 19.91\%$ y $79.27 \pm 15.54\%$ en la pierna izquierda en la condición de hipoxia y normoxia, respectivamente, tras el final de la sesión (Figura 13).

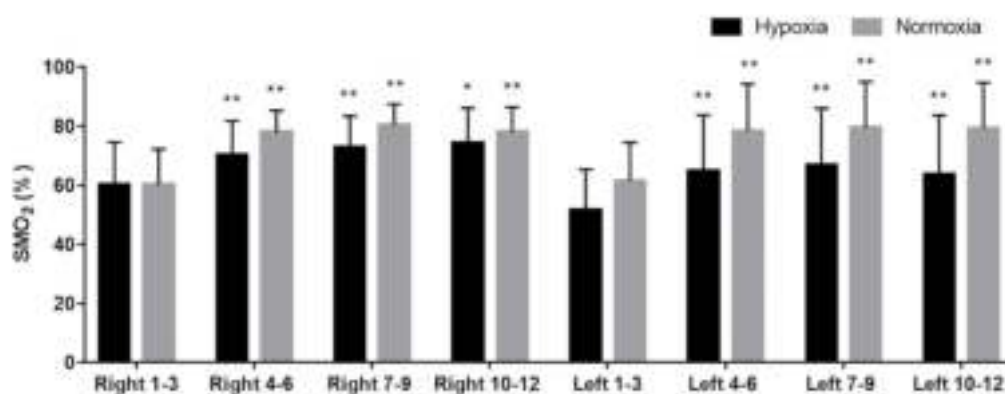


Figura 13. Efectos de una sesión de entrenamiento vibratorio de cuerpo completo sobre la saturación de oxígeno muscular.

SMO₂: Saturación de O₂ muscular.

Se encontraron diferencias significativas pre-post en la saturación de O₂ muscular desde el intervalo inicial respecto a los siguientes intervalos en las sesiones de hipoxia y de normoxia (más detalles en la Tabla suplementaria aportada en el anexo 2).

No se observaron diferencias pre-post en la fuerza de los intervalos 0-50 ms, 0-200 ms, RFD temprana, y máxima RFD ni en normoxia ni en hipoxia. En cuanto al tiempo hasta la RFD pico, se encontraron incrementos significativos pre-post en la pierna derecha ($t=2.66$, $p=0.02$), y una tendencia al incremento en la pierna izquierda ($t=2.13$, $p=0.06$). No se encontraron diferencias significativas en esta variable cuando la sesión se desarrolló bajo la condición de normoxia.

En cuanto al test *sit-to-stand*, no se observaron diferencias pre-post. Por otro lado, el TSD, el MMLD, el MAPD y el SA no mostraron cambios pre-post ni en el test de ojos cerrados ni en el de ojos abiertos en ninguna condición (más detalles en la Tabla suplementaria aportada en el anexo 2).

No se encontraron diferencias entre normoxia e hipoxia en la saturación de O₂ muscular en las primeras seis series ($F=1.901$, $ES=0.105$), en las primeras nueve series ($F=1.052$, $ES=0.061$), ni en las primeras 12 series ($F=0.402$, $ES=0.024$) en la pierna derecha ni en la pierna izquierda ($F=0.057$, $ES=0.003$; $F=0.010$, $ES=0.001$; $F=0.252$, $ES=0.014$). Tampoco se encontraron dichas diferencias en el *sit-to-stand* ($F=3.184$, $ES=0.150$). En las variables de equilibrio no se encontraron, de nuevo, diferencias entre condiciones.

Por último, tampoco se encontraron diferencias significativas entre normoxia e hipoxia en la fuerza o en la RFD. En la Tabla 25 se muestra la comparación entre condiciones, así como el efecto de la EDSS en las variables neuromusculares.

Tabla 25. Comparación entre hipoxia y normoxia y efecto de la puntuación en la *Expanded Disability Status Scale* en las variables neuromusculares.

Variable (Hip. vs Norm).	ANCOVA					
	Efecto de la condición			Efecto de la EDSS		
	F	p	ES η^2	F	p	ES η^2
<i>F 0-50 derecha (N *m)</i>	0.165	0.690	0.010	0.006	0.941	0.001
<i>F 0-50 izquierda (N *m)</i>	0.291	0.596	0.016	0.404	0.534	0.023
<i>F 0-200 derecha (N *m)</i>	0.238	0.632	0.014	0.305	0.588	0.017
<i>F 0-200 izquierda (N *m)</i>	0.241	0.630	0.014	0.194	0.666	0.011
<i>RFD temprana derecha (N *m *s⁻¹)</i>	0.005	0.944	0.001	0.397	0.537	0.023
<i>RFD temprana izquierda (N *m *s⁻¹)</i>	0.005	0.942	0.001	0.295	0.594	0.017
<i>RFD tardía derecha (N *m *s⁻¹)</i>	0.165	0.689	0.009	0.798	0.384	0.044
<i>RFD tardía izquierda (N *m *s⁻¹)</i>	0.496	0.491	0.028	0.204	0.657	0.012
<i>RFD máximo derecha (N *m *s⁻¹)</i>	1.052	0.319	0.057	0.330	0.573	0.018
<i>RFD máximo izquierda (N *m *s⁻¹)</i>	0.782	0.389	0.043	0.243	0.628	0.013
<i>Tiempo hasta el pico RFD derecha (s)</i>	0.071	0.793	0.004	0.271	0.609	0.016
<i>Tiempo hasta el pico RFD izquierda (s)</i>	0.184	0.674	0.010	1.673	0.213	0.089

EDSS: *Expanded disability status scale*; ES: Tamaño del efecto; F: Fuerza; Hip: Hipoxia; Norm: Normoxia; RFD: Ratio de fuerza desarrollado.

4.3.2.5 Discusión

El presente estudio demostró que el rendimiento neuromuscular y la capacidad funcional no empeora inmediatamente después de una única sesión de WBVT en personas con EM en normoxia ni en hipoxia, excepto para el tiempo

hasta la RFD pico, variable en la que se encontró una tendencia al incremento en la pierna derecha y un incremento significativo en la pierna izquierda en hipoxia. Además, la saturación de O₂ muscular del gastrocnemio lateral incrementó durante la sesión en las dos condiciones.

Saturación de O₂ muscular: Los niveles de saturación de O₂ muscular medidos en el gastrocnemio lateral incrementaron durante la sesión de WBVT en comparación con los niveles iniciales. Este hecho está en consonancia con un meta-análisis previo que estudió los efectos del WBVT sobre la oxigenación muscular en diferentes músculos, encontrando incrementos en esta variable en el gastrocnemio lateral y no en otros músculos como el recto femoral o el vasto lateral (463). Además, el mencionado meta-análisis indicó que la frecuencia de vibración afecta a la saturación de O₂ muscular. Se ha demostrado que frecuencias bajas (5-25 Hz) incrementan en mayor medida la saturación de O₂ muscular, principalmente debido a que el índice o tasa de contracción muscular permite una perfusión más efectiva entre contracciones en comparación con mayores frecuencias de vibración (463). Sin embargo, nuestro estudio utilizó frecuencias altas (35 Hz), basándonos en previos estudios que utilizaron esta vibración en poblaciones con movilidad reducida (464), y aun así encontramos un incremento significativo en la saturación de O₂ muscular durante el WBVT. Debido a que el metabolismo oxidativo del músculo esquelético y el flujo sanguíneo están relacionados con un incremento en las demandas de O₂, el incremento observado en la saturación de O₂ muscular sugieren que hubo un incremento en la actividad muscular (465). Este hecho permite sugerir que la repetición de estas sesiones de entrenamiento conduciría a adaptaciones musculares derivadas de programas de WBVT a largo plazo. Además, una prescripción individualizada de la frecuencia de vibración podría ser una vía de estudio que optimizase y maximizase las adaptaciones neuromusculares.

Estudios previos sobre el entrenamiento de fuerza en hipoxia han mostrado que la exposición a bajas presiones parciales de O₂ podría mejorar la respuesta de la hipertrofia muscular a través de la miogénesis y de la regeneración muscular dependiente de las células inmunitarias (460). Los efectos agudos de la hipoxia sobre la saturación de O₂ muscular parece ser similar a la condición de normoxia,

pero con menores intensidades de entrenamiento, produciendo una meseta a altas intensidades en la condición de hipoxia (466).

Rendimiento neuromuscular: Desde nuestro conocimiento, solo dos estudios han analizado previamente los efectos agudos del WBVT sobre el rendimiento muscular en esta población. El primer de ellos, Jackson et al. (443), estudió la fuerza isométrica de la flexión y extensión de rodilla tras 30 s de exposición; y Andreu-Caravaca et al. (459), autores que investigaron la MVIC tras una sesión de WBVT. En línea con los resultados del presente estudio, los investigadores mencionados no encontraron cambios tras la sesión en comparación con los valores iniciales. En nuestro estudio, ni la RFD temprana ni la RFD tardía se vieron alteradas con la sesión, lo que sugiere que las personas con EM no experimentaron fatiga central (la RFD temprana se hubiese visto alterada) ni periférica (la RFD tardía se hubiese visto disminuida) (467). Además, los valores de fuerza tampoco cambiaron en ningún intervalo de tiempo analizado, lo que apoya los hallazgos mencionados respecto a la RFD.

La RFD está estrechamente relacionada con las AVD (468), el equilibrio (469) y el riesgo de caídas (470). La capacidad funcional relacionada con las AVD (471), el control del equilibrio y las caídas (283) son algunos de los principales problemas que experimentan las personas con EM. En esta población, es importante destacar que la fatiga aguda que genera una sesión de entrenamiento físico debe no ser alta con el objetivo de evitar que se produzca un empeoramiento de la capacidad de producir fuerza explosiva, ya que este hecho podría conducir a una caída o a un descenso pronunciado de la capacidad funcional (incapacidad para levantarse de la silla, para subir escaleras, etc) (82). Por lo tanto, el WBVT se consolida como un método de entrenamiento seguro para las personas con EM, debido a las mejoras que se han demostrado tras varias semanas de entrenamiento (167), junto con la seguridad de los efectos agudos de esta modalidad de entrenamiento (443,447,459). Además, los incrementos en la saturación de O₂ muscular mostraron que se produce un estímulo muscular, aunque la fatiga neuromuscular sea baja.

Tanto para la RFD tardía como para la fuerza en los primeros 0-200 ms de contracción no se encontraron cambios con la sesión respecto a los valores iniciales ni en hipoxia ni en normoxia. Estos resultados se encuentran en consonancia con los encontrados por Andreu-Caravaca et al. (459), que no mostraron cambios en la CAR tras una sesión de WBVT. La RFD tardía y la fuerza máxima están relacionadas con el componente estructural de la fuerza, principalmente con el tamaño muscular (467). Como sucede con la RFD temprana, un descenso agudo de la RFD tardía podría ser un problema para las personas con EM, especialmente en tareas como la marcha (22). En la condición de hipoxia, el tiempo hasta la RFD pico tendió a disminuir en la pierna derecha, y mostró un incremento significativo en la pierna izquierda. Estos resultados son consistentes con los encontrados por Taylor et al. (472), estudio que mostró un mayor reclutamiento de unidades motoras, así como una mayor frecuencia de descarga en hipoxia respecto a la condición de normoxia para mantener una misma intensidad de ejercicio de fuerza. Cualquier incremento en el tiempo hasta alcanzar la RFD pico sugeriría una mayor fatiga central. Oliveira et al. (473) afirman que la RFD temprana está relacionado con los mecanismos centrales de la producción de fuerza, y que se deben tener en cuenta los primeros 0-100 ms. Por lo tanto, el tiempo hasta la RFD pico estaría relacionado con la RFD temprana, y podría estar afectado por la fatiga central, lo que fue observado bajo la condición de hipoxia.

No se observaron diferencias significativas en las variables neuromusculares entre la condición de hipoxia y normoxia. Bajo nuestro conocimiento, este es el primer estudio que evalúa los efectos agudos tras una sesión de WBVT en hipoxia. No obstante, algunos estudios han investigado los efectos agudos de una sesión de fuerza bajo condición de hipoxia. Previos estudios han encontrado incrementos en la concentración de lactato, descensos en la saturación de O₂ muscular, del pH y del rendimiento muscular en comparación con la misma sesión de entrenamiento de fuerza bajo condición de normoxia (189,474). Sin embargo, de acuerdo con otros autores, nuestros resultados muestran que el rendimiento físico, la saturación de O₂ muscular y la EMG no difirieron entre condiciones (190,475). Además, un meta-análisis realizado por Ramos-Campo et al. (437) que analizó la efectividad del entrenamiento en hipoxia

a largo plazo sobre la fuerza muscular concluyó que no existe evidencia de que la hipoxia favorezca las mejoras sobre la fuerza muscular respecto al entrenamiento en normoxia. Inness et al. (476) encontraron mejoras en la fuerza en un grupo que desarrolló entrenamiento de fuerza en hipoxia a pesar de que no se encontraron cambios en la masa magra, lo cual sugiere un mayor protagonismo de la adaptación del componente neural a la producción de fuerza durante el entrenamiento de fuerza en hipoxia.

Capacidad funcional: Freitas et al. (447) estudiaron los efectos agudos del WBVT sobre el equilibrio y la movilidad tras una sesión en mujeres con EM. Los autores utilizaron 5 series de 1 min de vibración con 1 min de descanso entre series, 30 Hz de frecuencia y 3 mm de amplitud (variables de entrenamiento similares a las utilizadas en nuestro estudio). En línea con nuestros resultados, los autores no encontraron cambios pre-post en la movilidad ni en el equilibrio analizados a través del TUG y de los 500 m marcha, respectivamente. En un reciente estudio desarrollado por Andreu-Caravaca et al. (459) tampoco se encontraron modificaciones en el equilibrio tras una sesión de WBVT. A pesar de que los efectos agudos de este tipo de entrenamiento no parecen generar un fuerte impacto sobre el equilibrio y la capacidad funcional en las personas con EM (443,447,459), el potencial del WBVT a largo plazo sí mejoraría la marcha (178), reduciría el riesgo de caídas (458) y mejoraría la movilidad, el equilibrio y el control postural.

En cuanto al equilibrio, se ha observado que las personas con EM presentan un mayor desplazamiento mediolateral cuando se encuentran de pie en comparación con personas sanas (477–479). Otros estudios han demostrado que las personas que padecen esta enfermedad tienen un menor desplazamiento del centro de presiones durante tareas tanto estáticas como dinámicas cuando se compara con individuos sin EM. Este hecho se debe, presumiblemente, a una estrategia adaptativa de las personas con EM para sobreponerse a las deficiencias en el control postural que desembocarían en una caída (480,481).

Un estudio previo de Morrison et al. (482) concluye que la MMLD es la variable más relacionada con el riesgo de caídas, por lo que resulta imprescindible

que no experimente descensos bruscos tras un estímulo de entrenamiento. Un incremento en la MMLD conduciría a un aumentado riesgo de caídas. Este estudio no encontró cambios pre-post en ninguna variable de equilibrio en el test de ojos abiertos ni tampoco en el de cerrados. Investigaciones previas han mostrado que las personas con EM, además de experimentar un equilibrio deficiente debido a los daños en el componente neuromuscular, también presentan un peor sistema propioceptivo, vestibular y visual (479,483,484). De forma añadida, la dependencia de cada uno de los sistemas con el objetivo de mantener el equilibrio es alta en las personas con EM (482). En este contexto, la ausencia de fatiga, empeoramiento de la fuerza o del equilibrio tras la sesión de WBVT es esencial debido a que, en consecuencia, no se incrementaría el riesgo de caídas en esta población.

Nuestro estudio también presenta ciertas limitaciones. La principal limitación es la baja muestra. Además, la no individualización de las variables de entrenamiento podría ser otra limitación a tener en cuenta.

Este estudio aporta importante información sobre cómo una sola sesión de WBVT afecta al rendimiento neuromuscular, al equilibrio y a la saturación de O₂ muscular en las personas con EM. Uno de los hallazgos más significativos reside en que el WBVT solicita una importante demanda al músculo durante la sesión sin causar altas tasas de fatiga al sistema neuromuscular.

4.4 ESTUDIO 4: VALIDACIÓN DE LA VELOCIDAD DE EJECUCIÓN COMO MÉTODO PARA CALCULAR LA INTENSIDAD EN EL ENTRENAMIENTO DE FUERZA EN PERSONAS CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE

De este estudio se deriva el siguiente artículo científico:

- Movement Velocity as A Measure of Exercise Intensity in Persons with Multiple Sclerosis: A Validity Study.

4.4.1 Movement velocity as a measure of exercise intensity in persons with Multiple Sclerosis: a validity study.

Autores

Luis Andreu-Caravaca ^{1,2}

Domingo J. Ramos-Campo ¹

Oriol Abellán-Aynés ^{1,2}

Jacobo Á. Rubio-Arias ³

¹ Facultad de Deporte, Universidad Católica de Murcia. Murcia, España.

² Cátedra Internacional de Medicina del Deporte, Universidad Católica de Murcia. Murcia, España.

³ Grupo de Investigación LFE, Departamento de Salud y Rendimiento Humano, Universidad Politécnica de Madrid. Madrid, España.

Revista

Journal of Clinical Medicine

4.4.1.1 Resumen

Objetivos: Este estudio tuvo como objetivo analizar la validez (acuerdo entre dos métodos) de la MPV como un indicador de la carga relativa en los ejercicios de prensa de piernas y *press* de banca en personas con EM.

Métodos: 18 personas con EM (sexo: 55% hombres; edad (media±DE) = 44.88±10.62 años; peso = 67.19±10.63 kg; altura = 1.66±0.07 m; EDSS = 3.12±1.73) ejecutaron un test incremental de carga en los ejercicios de *press* de banca y prensa de piernas en dos sesiones separadas. Se determinó para cada participante la 1-RM y el perfil completo de fuerza-velocidad.

Resultados: se observó una relación lineal significativa entre la carga del %1-RM y la MPV en el ejercicio de prensa de piernas (%1-RM = -133.58 x MPV + 117.44; $r^2 = 0.84$; error estándar de la estimación = 9.38 %1-RM) y para el ejercicio de *press* de banca (% 1-RM = -95.66 x MPV + 115.26; $r^2 = 0.86$; error estándar de la estimación = 9.82 %1-RM). Además, no se encontraron diferencias significativas entre el %1-RM conseguido de forma directa y el %1-RM obtenido a través de la ecuación calculado por la regresión lineal (prensa de piernas, $p=0.996$; *press* de banca=0.749).

Conclusiones: estos resultados indican que la velocidad de ejecución puede estimar la carga relativa en los ejercicios de *press* de banca y de prensa de piernas en personas con EM.

4.4.1.2 Introducción

Las personas que padecen EM, enfermedad autoinmune que conduce a una pérdida de mielina y degeneración de los axones, presentan una amplia variedad de síntomas entre los que destacan la paresia espástica (24), problemas con el equilibrio (30) o debilidad en los músculos ventilatorios (485). Además, las personas con EM tienen una fuerza muscular reducida, lo cual puede deberse a una menor activación neuromuscular (486), a una menor actividad física y (o) al sedentarismo (487). Sin embargo, se ha demostrado que estos problemas mencionados pueden mejorar con la práctica individualizada de actividad física y ejercicio (114).

El entrenamiento de fuerza ha demostrado no solo mejoras sobre la fuerza muscular o la capacidad funcional en personas con EM (115), sino también beneficios sobre la fatiga, el estado de ánimo y la calidad de vida (121). Además, estos incrementos en la fuerza muscular en las extremidades inferiores han sido asociados a mejoras en la calidad de vida de las personas con EM (121). Por ello, la optimización de los programas de entrenamiento de fuerza es primordial para conseguir las mejoras en la fuerza y en la potencia. En esta línea, la manipulación de las variables de entrenamiento de fuerza, en particular de la intensidad de las cargas de entrenamiento, es un factor clave para maximizar las ganancias de fuerza (150,151). Por este motivo, se suele utilizar la 1-RM para individualizar el entrenamiento en cuanto a intensidad se refiere (152,153). El problema con el cálculo directo del 1-RM radica en la gran cantidad de tiempo y energía que se necesita para su correcta medición (154), lo que sería un problema todavía mayor en la población con EM debido a sus altas tasas de fatiga y su debilidad en la fuerza y la potencia (20).

Además, las condiciones de los pacientes con EM experimentan numerosas variaciones tanto dentro del mismo día como entre diferentes días, debido a efectos ambientales como la temperatura (488,489). Este hecho sugiere que las intensidades de entrenamiento deberían ser medidas frecuentemente usando métodos que no causen unas altas tasas de fatiga ni requerimientos energéticos importantes en esta población. Por lo tanto, otros métodos diferentes al del

cálculo directo del 1-RM deberían ser utilizados para controlar las cargas de entrenamiento. Una medición directa del 1-RM puede presentar ciertos efectos adversos entre los que destaca la fatiga, principalmente debido al alto número de series que deben ser ejecutadas. Esto ocurre en personas sanas, por lo que parece lógico afirmar que, en EM, enfermedad en la que la fatiga es uno de los síntomas principales, una medición directa no estaría recomendada (155). Además, analizar de forma directa el 1-RM incrementa el riesgo de lesiones y el estrés de los músculos y articulaciones, principalmente en las personas no entrenadas (156) y en poblaciones clínicas (157). No obstante, el entrenamiento de fuerza provoca ganancias en la fuerza en las personas con EM (79), por lo que resulta imprescindible medir el 1-RM regularmente con el objetivo de adaptar las cargas de entrenamiento a las mejoras que se vayan produciendo en la fuerza.

La MPV ha sido usada para estimar el 1-RM debido a su fuerte correlación lineal con el 1-RM en diferentes ejercicios; por ejemplo, en el *press* de banca (158) o en la prensa de piernas (159) en personas entrenadas y en atletas. Esta relación lineal ha sido encontrada también en mujeres mayores para estos dos ejercicios (160). Este método de medición de la 1-RM sería interesante y recomendable en personas que sufren EM con el fin de obtener la 1-RM de manera indirecta. Ya que los pacientes con EM tienen menores valores de fuerza y potencia muscular en comparación con las personas sanas (20), es presumible que las ecuaciones validadas para la población en general no sean precisas para las personas con EM. Sin embargo, no existen investigaciones previas que evalúen la 1-RM en personas con EM. En este contexto, el principal objetivo de este estudio fue determinar la relación directa entre la MPV y la carga relativa de la 1-RM (% 1-RM) en dos diferentes ejercicios multiarticulares, uno de tren superior (*press* de banca) y una de tren inferior (prensa de piernas) en personas con EM. Nuestra hipótesis fue que la MPV sería un método válido y fiable para estimar la máxima fuerza (1-RM) en *press* de banca y prensa de piernas en personas con EM.

4.4.1.3 Métodos

Participantes: Un total de 18 personas con EM fueron reclutadas a través de la asociación local de EM (Tabla 26). Todos los participantes estaban diagnosticados con EM por un neurólogo a través de los criterios propuestos por

McDonald (219). Los criterios de inclusión fueron: a) estar diagnosticado con EMRR, b) tener una media o moderada discapacidad con problemas de la marcha espástica-atáxica; c) estar en la fase estable de la enfermedad, y d) tener experiencia previa con el *press* de banca y la prensa de piernas. Los criterios de exclusión fueron: a) tener una EDSS > 6, b) haber tenido una recaída en los previos seis meses, y c) haber sufrido una lesión musculoesquelética o limitación física que pudiera afectar al rendimiento en el test, y d) estar en tratamientos con corticoesteroides en los 28 días previos al comienzo del estudio. Un participante no ejecutó el test de *press* de banca y otro no desarrolló el de prensa de piernas. Por lo tanto, la relación carga-velocidad fue determinada para 17 personas en cada ejercicio. El presente estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad Católica de Murcia (CE071923) y estuvo en consonancia con la Declaración de Helsinki. Todos los participantes leyeron y firmaron un consentimiento informado con carácter previo al comienzo del estudio.

Tabla 26. Características de los participantes.

Características	Media \pm DE
Edad (años)	44.88 \pm 10.62
Sexo (hombres:mujeres)	10:9
EDSS	3.12 \pm 1.73
Peso (kg)	67.19 \pm 10.63
Altura (m)	1.66 \pm 0.07
IMC (kg*m ⁻²)	23.28 \pm 5.79

DE: Desviación estándar; EDSS: *Expanded disability status scale*; IMC: Índice de masa corporal.

Diseño del estudio: Todas las sesiones de medición fueron completadas en el UCAM Sports Center (Murcia, España). Se llevó a cabo un estudio transversal para analizar si la velocidad de ejecución podría ser un método válido y fiable para estimar el porcentaje del 1-RM (carga relativa) durante los ejercicios de *press* de banca y prensa de piernas en personas con EM. Se eligieron estos dos ejercicios ya que constituyen dos de los ejercicios más importantes para desarrollar la fuerza del tren superior e inferior, respectivamente (79,490). Los participantes

disfrutaron de tres sesiones de familiarización con cada uno de los ejercicios con el objetivo de que aprendieran correctamente la técnica. Una semana más tarde, los participantes volvieron al laboratorio para ejecutar la primera sesión de medición (*press* de banca o prensa de piernas, de forma aleatoria). 72 h más tarde, los participantes realizaban el ejercicio que no habían ejecutado en la sesión anterior. Las sesiones tuvieron lugar en la misma hora del día y bajo las mismas condiciones ambientales para cada participante. La relación carga-velocidad fue determinada en dos sesiones de medición utilizando un test incremental de la carga, como se ha descrito en otros estudios (159,491). Todas las sesiones fueron supervisadas por el mismo investigador experimentado en el entrenamiento de fuerza, el cual aseguró que todos los participantes se ejercitaban hasta el máximo esfuerzo.

Procedimiento de medición de la prensa de piernas: Antes de comenzar se realizó un calentamiento estandarizado que consistió en 5 min en cicloergómetro, seguido de estiramientos estáticos de las extremidades inferiores y de una serie de 10 repeticiones con 10 kg en la prensa de piernas. Los participantes comenzaron con una carga de 30 kg que se fue incrementando hasta que se alcanzó la máxima carga que eran capaces de movilizar una vez (1-RM). La carga se incrementó dependiendo de la MPV conseguida durante la serie, de acuerdo con las recomendaciones propuestas por previos estudios (160): la carga se incrementaba 20 kg si la MPV $> 0.80 \text{ m}\cdot\text{s}^{-1}$; la carga se incrementaba 10 kg si la MPV estaba entre $0.80 \text{ m}\cdot\text{s}^{-1}$ y $0.30 \text{ m}\cdot\text{s}^{-1}$; y la carga se incrementaba 5 kg si la MPV $< 0.30 \text{ m}\cdot\text{s}^{-1}$. Los participantes ejecutaban tres repeticiones si la carga era baja, dos repeticiones si la carga era media, y una repetición si la carga era alta. Se considera carga baja si la MPV $> 1.00 \text{ m}\cdot\text{s}^{-1}$, carga media si la MPV se encontraba entre $1.00 \text{ m}\cdot\text{s}^{-1}$ y $0.45 \text{ m}\cdot\text{s}^{-1}$, y carga alta si la MPV $> 0.45 \text{ m}\cdot\text{s}^{-1}$. Se dejó 5 min de descanso entre series. La MVP más alta para cada carga fue la que se tuvo en cuenta para el análisis. Para analizar de forma correcta la MPV, se controló con un metrónomo que la fase excéntrica del movimiento durase 2 s, hasta que el participante alcanzase los 90° de flexión de rodilla, posición en la que se ajustó un *stop* para que no se pudiese sobrepasar este punto. Desde esta posición comenzaba la fase concéntrica, que debía desarrollarse tan rápido como fuese posible. Los participantes consiguieron una media de 9.23 ± 4.54 series. Se utilizó para este

estudio la máquina de prensa de piernas horizontal (Technogym, Cesena, Italia). Para medir la MPV del movimiento se utilizó un transductor de posición lineal (Chronojump, Barcelona, España). El aparato fue fijado a las placas de la máquina.

Procedimiento de medición del *press* de banca: Antes de comenzar se realizó un calentamiento estandarizado que consistió en 5 min en un ergómetro de brazos, seguido de estiramientos estáticos de las extremidades superiores y de una serie de 10 repeticiones con 5 kg (peso de la barra sin carga) en el *press* de banca. Los participantes comenzaron sin carga externa (solo con la barra), y la carga se fue incrementando hasta que se alcanzó la 1-RM. La carga se incrementó dependiendo de la MPV conseguida durante la serie: la carga se incrementaba 5 kg si la MPV $> 0.80 \text{ m}\cdot\text{s}^{-1}$; la carga se incrementaba 2.5 kg si la MPV estaba entre $0.80 \text{ m}\cdot\text{s}^{-1}$ y $0.30 \text{ m}\cdot\text{s}^{-1}$; y la carga se incrementaba 1 kg si la MPV $< 0.30 \text{ m}\cdot\text{s}^{-1}$. Los participantes ejecutaban tres repeticiones si la carga era baja, dos repeticiones si la carga era media y una repetición si la carga era alta. Se considera carga baja si la MPV $> 1.00 \text{ m}\cdot\text{s}^{-1}$, carga media si la MPV se encontraba entre $1.00 \text{ m}\cdot\text{s}^{-1}$ y $0.45 \text{ m}\cdot\text{s}^{-1}$, y carga alta si la MPV $> 0.45 \text{ m}\cdot\text{s}^{-1}$. Se dejó 5 min de descanso entre series. La MVP más alta para cada carga fue la que se tuvo en cuenta para el análisis.

Para analizar de forma correcta la MPV, se controló la fase excéntrica hasta que la barra estaba en contacto con el pecho. Desde esta posición comenzaba la fase concéntrica, que debía desarrollarse tan rápido como fuese posible, hasta que la articulación del codo alcanzaba la máxima extensión. Los participantes consiguieron una media de 10.21 ± 4.56 series. Se utilizó para este estudio la máquina Smith (Technogym, Cesena, Italia). Para medir la MPV del movimiento se utilizó un transductor de posición lineal (Chronojump, Barcelona, España). El aparato fue fijado al extremo izquierdo de la barra.

Análisis estadístico: El análisis estadístico se llevó a cabo en Jamovi, disponible online: jamovi.org (acceso el día 15 de marzo de 2020), (Jamovi Project 2018, versión 0.9.1.7) y en el paquete estadístico SPSS (versión 22.0: SPSS, Inc. Chicago, IL, EE. UU.) para Windows. Antes del análisis de los datos, se utilizó el test de Kolmogorov-Smirnov para determinar la distribución normal de las

variables. La relación entre la carga relativa (% 1-RM) y la MPV fue determinada mediante un modelo de regresiones lineales (polinomios de primer orden). La relación se midió inicialmente mediante el coeficiente de correlación de Pearson. La magnitud de la correlación fue analizada de acuerdo con Hopkins et al. (224). La bondad de ajuste fue medida a través del coeficiente de determinación multivariante de Pearson (r^2), el estadístico F, y el error de estimación (492). A continuación, la MPV fue calculada usando las ecuaciones obtenidas para cada participante, y los resultados individuales se muestran para cada carga relativa del 1-RM. Además, para analizar el nivel de acuerdo (fiabilidad) entre el % 1-RM directo y el % 1-RM obtenido a través de la ecuación de regresión lineal se utilizó el coeficiente de correlación intraclase. Los valores de corte de este coeficiente fueron <0.5 (pequeño), entre 0.5 y 0.75 (moderado), entre 0.75 y 0.9 (bueno) y ≥ 0.9 (excelente) (493). Se utilizaron las comparaciones por pares de Bland-Altman para evaluar si existía una relación entre el % 1-RM directo y el % 1-RM obtenido por la ecuación de regresión lineal (494). Las diferencias entre los métodos (1-RM vs 1-RM a través de la ecuación) fueron también analizadas a través de una prueba T. La significación estadística fue fijada a un nivel de ≤ 0.05 .

4.4.1.4 Resultados

Se observó una relación lineal significativa entre la carga del % 1-RM y la MPV en ambos ejercicios (prensa de piernas, $n=156$, $r=-0.911$, $p<0.001$; *press* de banca, $n=195$, $r=-0.925$, $p<0.001$). Además, se encontró una regresión lineal estadísticamente significativa (prensa de piernas, $F=746.7$, $p<0.001$; *press* de banca, $F=1145.4$, $p<0.001$). El modelo de regresión lineal mostró la siguiente ecuación de estimación del % 1-RM a través de la MPV en las personas con EM (Figura 14):

$$\text{Prensa de piernas \% 1-RM} = -133.58 \times \text{MPV} + 117.44 \quad (r^2 = 0.84, \text{ error estándar} \\ = 9.38 \% \text{ 1-RM}).$$

$$\text{Press de banca \% 1-RM} = -95.66 \times \text{MPV} + 115.26 \quad (r^2 = 0.86, \text{ error estándar} = \\ 9.82 \% \text{ 1-RM}).$$

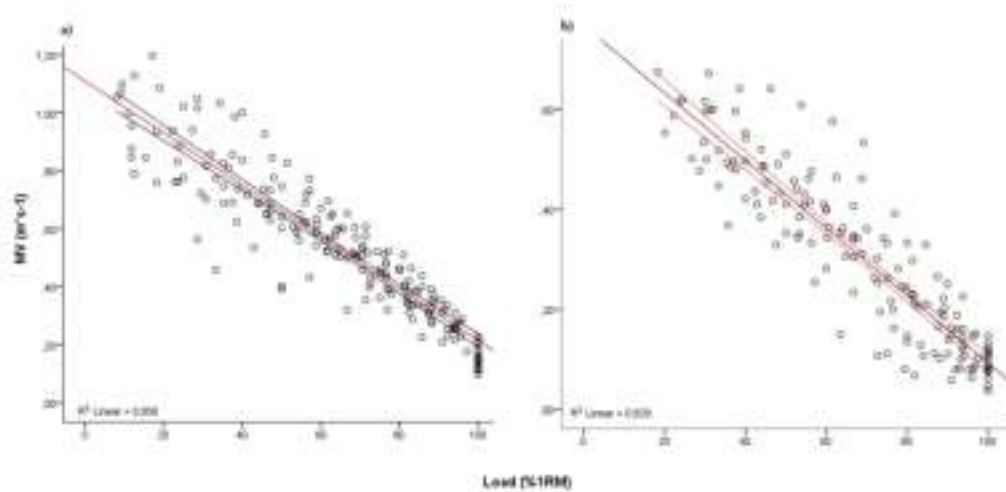


Figura 14. Relación entre la carga de entrenamiento (% de la repetición máxima) y la velocidad media propulsiva obtenida durante (a) *press* de banca y (b) prensa de piernas.

1-RM: repetición máxima; MPV: velocidad propulsiva media; MV: velocidad media; R^2 : coeficiente de determinación multivariante de Pearson.

Los valores de la MPV en cada incremento del 10% de carga tanto en la prensa de piernas como en el *press* de banca se muestran en la Tabla 27.

Tabla 27. Velocidad propulsiva media estimada ($m \cdot s^{-1}$) para la prensa de piernas y el *press* de banca para cada intensidad (% de la repetición máxima).

	<i>Press</i> de banca	Prensa de piernas
% 1-RM	MPV \pm DE	MPV \pm DE
20	0.90 \pm 0.16	0.68 \pm 0.10
30	0.82 \pm 0.15	0.62 \pm 0.09
40	0.73 \pm 0.13	0.55 \pm 0.08
50	0.64 \pm 0.11	0.48 \pm 0.07
60	0.55 \pm 0.09	0.42 \pm 0.06
70	0.46 \pm 0.08	0.35 \pm 0.05
80	0.37 \pm 0.06	0.29 \pm 0.05

90	0.29 ± 0.05	0.22 ± 0.04
100	0.20 ± 0.04	0.15 ± 0.05

1-RM: repetición máxima; DE: Desviación estándar; MPV: Velocidad media propulsiva.

No se encontraron diferencias significativas entre el % 1-RM obtenido directamente y el % 1-RM obtenido a través de la ecuación mediante la regresión lineal (Tabla 28).

Tabla 28. Prueba t para muestras emparejadas para las diferencias entre métodos.

a)

	%1-RM	Ecuación %1-RM	Statistic	Df	<i>p</i>
Prensa de piernas	68.1±23.61	68.1±21.7	0.005	153	0.996
<i>Press</i> de banca	63.7±25.8	63.5±23.7	0.320	194	0.749

1-RM: repetición máxima.

b)

	Diferencia de medias	Diferencias de EE	Superior	Inferior	<i>d</i> de Cohen
Prensa de piernas	0.004	0.754	-1.485	1.493	0.001
<i>Press</i> de banca	0.229	0.714	-1.179	1.636	0.023

EE: Error estándar.

Los gráficos de Bland-Altman mostraron acuerdo entre los dos métodos comparados (Figura 15 y Tabla 29).

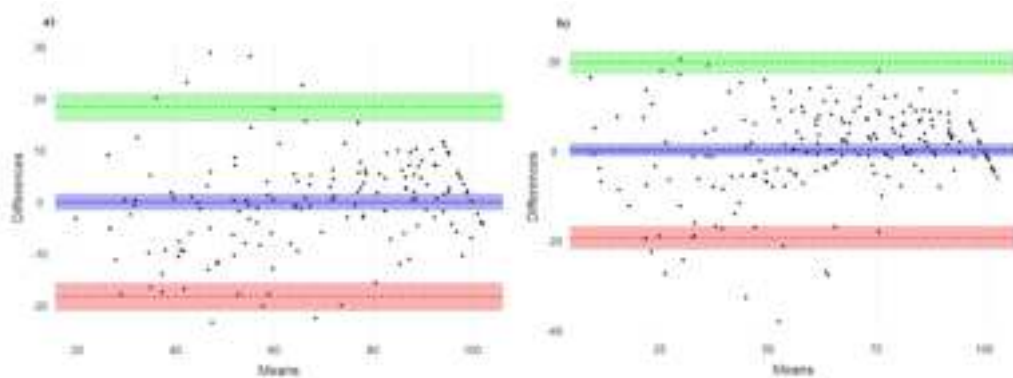


Figura 15. Gráficos de Bland-Altman representando la línea central y el 95% de los límites de concordancia entre los dos métodos. (a) prensa de piernas; (b) *press* de banca.

Tabla 29. Diferencias Bland-Altman entre métodos.

	Prensa de piernas (n=156)			Press de banca (n=195)		
	95% IC			95% IC		
	Estimado	Inferior	Superior	Estimado	Inferior	Superior
Bias	-0.004	-1.493	1.485	0.229	-1.179	1.636
Limite inferior de concordancia	-18.335	-20.885	-15.785	-19.305	-21.715	-16.895
Limite superior de concordancia	18.327	15.777	20.877	19.762	17.353	22.172

IC: Intervalo de confianza.

Además, las diferencias medias entre los dos métodos no fueron estadísticamente diferentes de 0 (prensa de piernas: $t=-0.005$, $df=153$, $p=0.996$; *press* de banca: $t=0.320$, $p=0.749$). Además, el coeficiente de correlación intraclase mostró un excelente acuerdo medio absoluto (prensa de piernas: coeficiente de correlación intraclase = 0.915, IC = 0.886-0.938; *press* de banca: coeficiente de correlación intraclase = 0.919, IC = 0.894-0.938).

4.4.1.5 Discusión

Este estudio tuvo como objetivo determinar la relación directa entre la MPV y la carga relativa de 1-RM en ejercicios de fuerza de tren superior e inferior en

pacientes con EM. Investigaciones previas han mostrado que la MPV es un método válido y fiable que estima con precisión el % 1-RM sin la necesidad de medir directamente el 1-RM (158,159), evitando así los problemas que se derivan de la medición directa. Sin embargo, estas conclusiones habían sido demostradas en individuos jóvenes sanos (495,496) o mujeres mayores (160), pero no en población que sufre enfermedad neurológica.

El principal hallazgo de este estudio fue que existe una fuerte relación lineal entre la carga externa y la velocidad de ejecución en los ejercicios de fuerza, confirmando la hipótesis del estudio. Además, la MPV directa tanto en el ejercicio de tren superior como en el de tren inferior, y los resultados calculados a través de la ecuación son extremadamente similares a la medición directa, lo que convierte este método en válido y fiable. Resulta interesante que nuestros resultados indican que los resultados de la MPV asociados con cada % 1-RM son más bajos que los reportados previamente por individuos jóvenes, siendo mayor dicha diferencia en el ejercicio de tren inferior (prensa de piernas).

En cuanto a la precisión de la relación carga-velocidad, previos estudios en jóvenes reportaron una fuerte asociación tanto en el *press* de banca como en la prensa de piernas ($r^2 \geq 0.94$) (158,159,491,496). Sin embargo, la relación reportada en nuestro estudio fue ligeramente más baja ($r^2 = 0.84$ y error estándar (EE) = 9.4 % 1-RM en la prensa de piernas; $r^2 = 0.86$ y EE = 9.8 % 1-RM en el *press* de banca) que la encontrada en previos estudios en jóvenes. Marcos-Pardo et al. (160) observó una asociación más débil en la carga-velocidad en el *press* de banca ($r^2 = 0.83$) y en la prensa de piernas ($r^2 = 0.91$), así como una menor MPV asociada con un % 1-RM determinado en mujeres mayores en comparación con personas jóvenes. Este hecho podría estar relacionado con los problemas en la producción de potencia en las personas mayores (497). Además, la relación observada en este estudio es similar a la descrita por Marcos-Pardo et al. (160), indicando que la velocidad de ejecución aporta información útil para monitorizar y diseñar programas de entrenamiento de fuerza en pacientes con EM. Sin embargo, se debe alertar a los entrenadores, fisioterapeutas y a los propios pacientes que los resultados de la MPV asociados con cada % 1-RM reportados previamente en población joven y mayor no pueden ser extrapolados a las personas con EM. Por lo tanto, la

estimación del % 1-RM a partir del MPV en pacientes con EM sugiere que es necesario un entrenamiento individualizado utilizando la relación carga-velocidad.

La gran mayoría de los programas de entrenamiento en población con EM involucran las extremidades inferiores (114). Este hecho se explica, en gran parte, por el protagonismo de los miembros inferiores en la marcha y la calidad de vida en esta población (274,422), así como por la pronunciada debilidad en el tren inferior en comparación con el superior (20). Esta fue la razón por la que se incluyó la prensa de piernas en este estudio. Estudios previos que analizaron ejercicios de tren inferior encontraron una fuerte asociación de la carga-velocidad en atletas (159) ($r^2 = 0.96$) y en mujeres mayores (160) ($r^2 = 0.91$). En este sentido, la relación reportada aquí fue más débil ($r^2 = 0.84$, $ee = 9.4\%$) que la de los estudios mencionados.

Por otro lado, el *press* de banca es otro de los ejercicios más comunes en todas las rutinas de entrenamiento de fuerza tanto en población sana (498) como en personas con enfermedades neurológicas (499). Además, el análisis de la carga-velocidad para el control y la monitorización de la intensidad en este ejercicio ha mostrado una fuerte relación entre la velocidad de ejecución y el % 1-RM ($r^2 = 0.94-0.97$) en población joven (158,491,495,500). La potencia de la relación de la carga-velocidad reportada en este estudio fue más baja ($r^2 = 0.86$) que la encontrada en población sana previamente. No obstante, nuestros resultados están en consonancia con un reciente estudio llevado a cabo en mujeres mayores ($r^2 = 0.83$) (160). Un posible factor que podría afectar a la precisión de la relación en la carga-velocidad es el número de sesiones de familiarización realizadas antes de la intervención (501). Por ello, se recomienda incluir algunas sesiones de familiarización para obtener una asociación precisa, especialmente en pacientes con escasa experiencia en este tipo de ejercicio.

Además, los resultados de la MPV con cada % 1-RM fueron más bajos que aquellos que se reportaron previamente en individuos sanos (159) y más cercanos a los de la población mayor (160). Es interesante que las diferencias entre la carga relativa y la velocidad fueron más altas (menores velocidades) en el ejercicio de

prensa de piernas. De esta manera, un posible factor que podría modificar la MPV asociada con cada carga relativa (% 1-RM) son los síntomas de la enfermedad, ya que los pacientes con EM presentan una capacidad disminuida de ejecutar contracciones musculares tanto isométricas como dinámicas (260). Debido a la propia enfermedad, los miembros inferiores son más débiles a la hora de desarrollar fuerza en comparación con la extremidad superior (502). Los mecanismos subyacentes que explican este déficit tienen un origen tanto neural como periférico, principalmente debido a la menor masa muscular (260), a las diferencias en la distribución de fibras musculares en comparación con controles sanos (286) o a la reducida capacidad de activar unidades motoras. Estos factores aparecen, principalmente, en los músculos de los miembros inferiores (28). Además, la capacidad de producir fuerza en cortos periodos de tiempo está empeorada en esta población, debido a los déficits de origen neural (27). Las menores velocidades para cada carga relativa observadas en nuestro estudio para pacientes con EM podrían explicarse por los efectos de la enfermedad, sugiriendo que los pacientes experimentan importantes problemas para la producción de fuerza y fuerza máxima, afectando en consecuencia a la relación carga-velocidad.

4.4.1.6 Limitaciones y fortalezas del estudio

Es necesario reconocer algunas limitaciones que deberían ser consideradas para una correcta interpretación de los datos. La principal limitación fue la pequeña muestra que realizó la investigación. Otra limitación es que el EE de la estimación fue mayor que el ideal en ambos ejercicios. Además, otra limitación fue que el estudio incluyó ambos sexos (hombres y mujeres), mientras que previas investigaciones sugieren que el sexo es un factor que podría alterar la precisión de la estimación del % 1-RM (500). Otra limitación es que este estudio solo incluyó personas con EMRR y EDSS < 6, por lo que los resultados pueden ser generalizados únicamente para este subgrupo específico. Además, nuestra muestra obtuvo menores velocidades en el ejercicio de tren inferior (prensa de piernas) para cada carga relativa (% 1-RM) que las descritas previamente en jóvenes. Finalmente, las recomendaciones prácticas deberían ser específicas para los pacientes con EM que presenten una EDSS < 6. Sin embargo, se requiere más información sobre las respuestas al entrenamiento y a la monitorización del entrenamiento de fuerza en población con EM.

4.4.1.7 Conclusiones

La MPV puede ser usada para planificar y controlar la carga (% 1-RM) durante las sesiones de entrenamiento de fuerza en las personas con EM con un nivel de discapacidad < 6. Además, la MPV es un método válido y fiable. Estos hallazgos pueden ayudar tanto a entrenadores como a investigadores que busquen monitorizar la carga de entrenamiento en esta población. Por otro lado, la principal fortaleza del presente estudio es la novedad y la aplicación práctica de los resultados para el campo de la clínica real. Médicos y entrenadores deberían tener en cuenta la estrecha relación entre la velocidad de ejecución y el % 1-RM para que esta pueda ser usada como una estrategia de control de los entrenamientos en las personas con EM, evitando así los problemas asociados con la medición directa de la 1-RM (por ejemplo, la fatiga y la exacerbación de los síntomas asociados, así como el tiempo).

4.5 ESTUDIO 5: EFECTOS DEL ENTRENAMIENTO DE FUERZA CON LA FASE CONCÉNTRICA A MÁXIMA VELOCIDAD EN LAS PERSONAS CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE

De este estudio se derivan los siguientes artículos científicos:

- 10-Weeks of resistance training improves sleep quality and cardiac autonomic control in persons with multiple sclerosis.
- Fast-velocity Resistance Training Improves Force Development and Mobility in Multiple Sclerosis.
- Effects of fast-velocity concentric training in people with Multiple Sclerosis: a randomized controlled trial.
- Can a strength training program modify voluntary activation, contractile properties and spasticity in people with Multiple Sclerosis?: a randomized controlled trial study.
- The impact of resistance training program on static balance in Multiple Sclerosis population: a randomized controlled trial study.

4.5.1 10-weeks of resistance training improves sleep quality and cardiac autonomic control in persons with Multiple Sclerosis.

Autores

Luis Andreu-Caravaca ^{1,2}

Domingo J. Ramos-Campo ²

Oriol Abellán-Aynés ^{1,2}

Vicente Ávila-Gandía ³

Linda H. Chung ^{2,4}

Pedro Manonelles ¹

Jacobo Á. Rubio-Arias ^{5,6}

¹ Cátedra Internacional de Medicina del Deporte, Universidad Católica de Murcia. Murcia, España.

² Facultad de Deporte, Universidad Católica de Murcia. Murcia, España.

³ Departamento de Fisiología del Ejercicio, Universidad Católica de Murcia. Murcia, España.

⁴ Centro de Investigación en Alto Rendimiento Deportivo, Universidad Católica de Murcia. Murcia, España.

⁵ LFE Grupo de Investigación, Departamento de Salud y Rendimiento Humano, Facultad de Ciencias de la Actividad Física y Deporte, INEF, Universidad Politécnica de Madrid. Madrid, España.

⁶ Departamento de Educación, Universidad de Almería. Almería, España.

Revista

Disability and Rehabilitation

4.5.1.1 Resumen

Objetivo: Examinar los efectos agudos y crónicos de 10 semanas de entrenamiento progresivo de fuerza sobre la calidad del sueño y la VFC durante el sueño en personas con EM.

Métodos: 18 personas con EM (edad=44.8±10.6 años; EDSS=3.1±1.7) completaron 10 semanas de entrenamiento de fuerza, con tres sesiones por semana. Cada sesión consistió en cuatro ejercicios de tren inferior, con 2-4 series para cada ejercicio, 8-15 repeticiones por serie y una intensidad de 60-75% de la 1-RM. La calidad del sueño subjetiva y la calidad del sueño a través de actigrafía, así como la VFC durante el sueño se midieron en cuatro momentos temporales diferentes: (1) antes de comenzar la intervención en un día de descanso (RNw1); (2) la noche después del primer entrenamiento (TNw1); (3) la noche después del último entrenamiento de la semana 10 (TNw10); (4) tras completar el programa completo de entrenamiento en un día de descanso (RNw10).

Resultados: En cuanto a la calidad del sueño subjetiva, se observaron efectos principales significativos en las variables de calidad del sueño, confort del sueño, facilidad para quedarse dormido, facilidad para despertarse y sensación de descanso. La calidad del sueño, el confort del sueño y la facilidad para quedarse dormido fueron mayores en la RNw1 respecto a la RNw10. La calidad del sueño a través de actigrafía también mejoró tras el programa de entrenamiento (RNw1 respecto a la RNw10). En la comparación por pares se encontró un efecto agudo en las sesiones tras el programa de entrenamiento (RNw10 < TNw10) en la HF, pNN50 y RMMSD.

Conclusiones: El entrenamiento de fuerza es un tratamiento no farmacológico que tiene la capacidad de mejorar la regulación del sistema autónomo y, consecuentemente, la calidad del sueño en las personas con EM.

4.5.1.2 Introducción

La EM es una enfermedad degenerativa que afecta al sistema nervioso central y que está caracterizada por un ataque autoinmune a la mielina, los axones y los oligodendrocitos (503). Aunque hay varios síntomas físicos de la EM como el equilibrio, el control postural, la coordinación y la marcha, las personas con EM también pueden tener lesiones en otras áreas cerebrales como son los centros de control autónomo, que pueden provocar una disfunción autonómica (8). Así, las alteraciones del SNS y del SNP pueden afectar a la función cardiovascular. Recientemente se ha estudiado la VFC para ayudar a controlar la función cardiovascular mediante la evaluación de los cambios en la actividad del SNS y del SNP (39). Los estudios han sugerido que la desregulación autonómica puede manifestarse como una alteración de la VFC, provocando un aumento de la actividad del SNS (38), lo que puede conducir a un riesgo de muerte súbita, arritmias o hipertrofia ventricular izquierda (40). Los efectos de la EM sobre la actividad del SNP no están del todo claros debido, principalmente, al limitado número de estudios en esta línea. Aun así, Monge-Argilés et al. (8) mostró que la actividad del SNP es menor en las personas con EM en comparación con individuos sin esta enfermedad. En este contexto, las personas con EM pueden sufrir alteraciones significativas relacionadas con el control autonómico cardíaco, lo que conduce a un descenso en la calidad del sueño (41). Algunas investigaciones han indicado que el entrenamiento de fuerza podría ser una herramienta válida para mejorar la VFC en población con y sin patologías (123). Sin embargo, no hay suficientes estudios que arrojen luz sobre el conocimiento de los efectos del entrenamiento de fuerza sobre la VFC en la EM, así como su relación con otras variables como la calidad del sueño.

Los problemas del sueño son comunes en las personas con EM, y afectan alrededor del 70% de estos pacientes (42). La ausencia de un buen descanso puede contribuir a exacerbar otros síntomas característicos de la enfermedad como el dolor o la fatiga, además de tener un efecto negativo sobre las medicaciones y la inmunoterapia (43). Los pacientes con EM con un sueño deficiente muestran un riesgo aumentado de desarrollar comorbilidades (por ejemplo, obesidad, diabetes, o enfermedad cardíaca), lo cual podría tener un impacto significativo sobre el

estado de salud (504). Actualmente, los problemas con el sueño son habitualmente tratados con terapias cognitivo-conductuales como tratamiento de primera línea (84,85). Sin embargo, otras estrategias no farmacológicas como el entrenamiento de fuerza han mostrado resultados prometedores para tratar los problemas del sueño en adultos mayores (128) y en enfermedades neurológicas (86,87). Además, se ha demostrado que el entrenamiento de fuerza incrementa la actividad de sistema nervioso central (124). Estudios recientes muestran que el entrenamiento de fuerza puede incrementar la actividad del SNP y disminuir la actividad del SNS (125). La VFC nocturna (donde la frecuencia cardíaca está principalmente controlada por el SNP) es un indicador fiable de la función autónoma (126). La mejora de la VFC nocturna representa beneficios en la interacción del SNS y SNP (126). Por lo tanto, una mejora en estas variables podría conducir a una mejor calidad del sueño (127).

La mejora de la calidad del sueño en los pacientes con EM es un gran reto debido a la estrecha relación que tiene una deficiencia en esta variable con la fatiga sintomática, que a su vez supone una gran limitación a la hora de que el individuo realice sus AVD y, en consecuencia, empeore su calidad de vida (505). Tradicionalmente, el ejercicio físico y concretamente el EA han sido utilizados para mejorar la fuerza y la capacidad funcional (261,506), así como para disminuir los síntomas de la propia enfermedad como, por ejemplo, los problemas del sueño. Sin embargo, en los últimos años, el entrenamiento de fuerza se ha mostrado más eficaz para mejorar estas variables en pacientes con EM, así como en población mayor (507).

Estudios previos han informado de mejoras en la fuerza, la capacidad funcional, el equilibrio, la fatiga sintomática y la cinemática de la marcha tras entrenamientos de fuerza en personas con EM (152,406). En otros trastornos neurológicos como el Parkinson, 12 semanas de entrenamiento de fuerza mejoran la disfunción autonómica cardiovascular (508). Además, se ha demostrado que la calidad del sueño mejora tras un periodo de entrenamiento de fuerza en adultos mayores (128). Una revisión reciente ha establecido que el ejercicio puede tener el potencial de mejorar los trastornos del sueño y atenuar la neurodegeneración, principalmente en enfermedades como el Alzheimer o el Parkinson (509). Estos

hallazgos en poblaciones con una sintomatología similar a la de la EM indican que el entrenamiento de fuerza podría mejorar las modulaciones simpáticas y parasimpáticas cardíacas, la hipotensión ortostática y, en consecuencia, la calidad del sueño. Una mejora de la calidad del sueño llevaría a una reducción de la fatiga sintomática y, como resultado, a una mayor calidad de vida en los pacientes (206,510). Aunque algunas investigaciones demuestran un empeoramiento del sueño y del control autonómico cardíaco después de sesiones agudas de entrenamiento de alta intensidad (129), se sugiere que los programas de entrenamiento de fuerza podrían proporcionar mejoras a largo plazo. Sin embargo, los efectos agudos y crónicos del entrenamiento de fuerza sobre la regulación autonómica cardíaca y su impacto en la calidad del sueño en las personas con EM son todavía desconocidos e inciertos.

Por lo tanto, los principales objetivos de este estudio fueron: 1) examinar las adaptaciones de 10 semanas de entrenamiento de fuerza sobre la calidad del sueño y la VFC nocturna en las personas con EM, y 2) analizar los efectos agudos de una sesión de entrenamiento de fuerza antes y después de 10 semanas de entrenamiento de fuerza sobre las variables mencionadas. Nuestra hipótesis fue que 1) la calidad del sueño y la VFC nocturna empeorarían de forma aguda tras una sesión de entrenamiento de fuerza, y 2) la calidad del sueño y la VFC nocturna mejorarían tras las 10 semanas de entrenamiento en las personas con EM.

4.5.1.3 Materiales y métodos

Diseño y procedimiento de evaluación: Todas las sesiones de entrenamiento y de evaluación se llevaron a cabo en el UCAM Sport Center (Murcia, España). Todos los participantes fueron evaluados en el mismo periodo del día para minimizar las diferentes respuestas debidas a los cambios en los ritmos circadianos. La temperatura (21-22° C) y la humedad (55-60%) de la habitación fueron controladas durante las sesiones de evaluación. Con el objetivo de analizar los efectos agudos y crónicos del entrenamiento de fuerza sobre la actividad cardíaca autonómica nocturna, la calidad del sueño a través de actigrafía, y la calidad del sueño subjetivo, se llevaron a cabo mediciones en cuatro momentos diferentes: (1) antes del comienzo del programa de

entrenamiento (RNw1); (2) la noche después del primer entrenamiento de la semana uno (TNw1); (3) la noche después del último entrenamiento de la semana 10 (TNw10); (4) tras completar el programa de entrenamiento en un día de descanso (RNw10). El Comité de Ética de la Universidad Católica de Murcia aprobó el estudio. Además, estuvo en consonancia con la Declaración de Helsinki. El diseño del estudio siguió la guía CONSORT para los ensayos clínicos aleatorizados. Este estudio fue registrado en ClinicalTrials.gov (identificador: NCT04452760).

Participantes: Se reclutaron 18 pacientes con EM (hombres: 55.5%; edad: 44.88±10.62 años; altura: 166.44±7.32 cm; peso: 67.19±10.63 kg; IMC: 24.17±3.10 kg·m⁻²; EDSS: 3.12±1.74) de la asociación local de EM y se ofrecieron a participar en el estudio. Todos los participantes fueron diagnosticados previamente por un neurólogo que utilizó los criterios de McDonald (219). Los criterios de inclusión fueron los siguientes: 1) tener una discapacidad leve o moderada con un trastorno clínico de la marcha espástica-atáxica, y 2) estar en la fase estable de la enfermedad. Se excluyó a los participantes si: 1) tenían una EDSS <1 o >6; 2) tenían una recaída en los 12 meses anteriores; 3) estaban en tratamiento con corticosteroides en los últimos dos meses antes de la inclusión en el estudio; y 4) participaron en un programa de entrenamiento de fuerza en los seis meses anteriores. Todos los participantes leyeron y firmaron el consentimiento informado antes de comenzar el estudio.

Protocolo del entrenamiento: Los participantes completaron un entrenamiento de fuerza progresivo supervisado, tres veces por semana, en días alternos durante 10 semanas, con al menos 48 h de descanso entre sesiones. Todas las sesiones de entrenamiento se realizaron en el UCAM Sport Center, Murcia, España. El programa de entrenamiento incluyó un protocolo de calentamiento estandarizado (5 min en bicicleta estática, movilidad de miembros inferiores y cinco repeticiones al 40% de la 1-RM en cada máquina). A continuación, los participantes realizaron cuatro ejercicios de extremidades inferiores: prensa de piernas, extensión de piernas, extensión de cadera y flexoextensión de tobillo sentado. La extensión de piernas y la extensión de cadera se realizaron unilateralmente para tener en cuenta las variaciones de fuerza de las

extremidades. La intensidad, las series, las repeticiones y el descanso entre series se establecieron siguiendo las recomendaciones anteriormente publicadas (144) (Tabla 30). Se instruyó a los sujetos para que evitasen el fallo muscular, dejando dos repeticiones en reserva (RIR). Todos los ejercicios se realizaron en máquinas de pesas convencionales (Technogym, Cesena, Italia). Se hizo hincapié en que el peso debía bajarse de forma controlada con una breve pausa al final, seguida de una producción de fuerza máxima en la fase concéntrica para maximizar las ganancias en la RFD (144). Para individualizar la carga de entrenamiento, se calculó la 1-RM de cada ejercicio antes del inicio del estudio y se ajustó cada dos semanas. La carga se aumentaba entre un 2 y un 5% cuando los participantes eran capaces de completar dos repeticiones más de las estipuladas, siempre con un RIR-2 (511). Todas las sesiones fueron controladas y supervisadas por el mismo investigador, especializado en entrenamiento de fuerza y acondicionamiento y certificado por la NSCA-CPT.

Tabla 30. Características del programa de entrenamiento.

Semana	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Intensidad (% 1-RM)	60	65	70	75	60	65	70	75	75	60
Series por ejercicio	2	3	3	4	2	3	3	3	4	2
Repeticiones	15	13	9	8	15	13	9	8	8	15
Descanso entre series (s)	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120

1-RM: Repetición máxima.

Variabes de resultado: Todas las variables fueron medidas por un investigador no envuelto en la implementación del programa de entrenamiento. Las variables principales fueron la calidad del sueño actigráfica y subjetiva. La variable secundaria fue la VFC durante el sueño.

Calidad del sueño actigráfica y calidad del sueño subjetiva: La calidad del sueño actigráfica y la calidad del sueño subjetiva se midieron en las mismas

cuatro noches mencionadas anteriormente. La calidad del sueño actigráfica se registró utilizando un sistema de monitorización de la actividad Actiwatch wGT3X-BT (Cambridge Neurotechnology, Cambridge, Reino Unido), que mide la actividad mediante un acelerómetro piezoeléctrico. El Actiwatch se llevaba en la muñeca no dominante. El umbral bajo de sensibilidad actigráfica se seleccionó para 80 recuentos por momento. Se utilizó el software de análisis del sueño Actiwatch para analizar los datos registrados por el monitor. El análisis de los datos comenzó con el inicio del descanso nocturno (hora de acostarse) y terminó con el inicio de la actividad diurna (hora de levantarse). Se midió la eficiencia del sueño (%), el porcentaje de tiempo que se dormía, el tiempo en la cama (min), el tiempo real de sueño (min), el tiempo real de vigilia (min), el número de despertares y el tiempo medio de cada despertar (min).

Los participantes también completaron el KSD para evaluar la calidad del sueño subjetiva por la mañana después de despertarse. El KSD contenía los siguientes ítems (a) calidad del sueño (muy mala [1] - muy buena [5]); (b) confort del sueño (muy inquieto [1] - muy tranquilo/relajado [5]); (c) facilidad para quedarse dormido (muy difícil [1] - muy fácil [5]); (d) despertar (se despertó demasiado pronto [1] - se despertó tarde [3]); (e) facilidad para despertarse (muy difícil [1] - muy fácil [5]); (f) sensación de descanso (no descansó en absoluto [1] - descansó completamente [3]); y (g) ¿Durmió lo suficiente? (No, definitivamente muy poco [1] - Sí, definitivamente suficiente [5]).

Análisis de la VFC: Las mediciones de la VFC se realizaron con un sensor de frecuencia cardíaca Polar H7 (Kempele, Finlandia) para evaluar los registros de latidos durante el sueño en cuatro noches diferentes. La primera fue una medición basal en la noche de un día de descanso, y la misma medición se realizó una semana después del final de la última sesión de entrenamiento para analizar las adaptaciones crónicas de la VFC. Se realizaron dos mediciones nocturnas adicionales. Una fue la noche después de la primera sesión de entrenamiento, mientras que la otra medición se realizó la noche después de la última sesión de entrenamiento, con el fin de estudiar el impacto del ejercicio en la calidad del sueño. Ambas sesiones de entrenamiento tuvieron la misma carga de trabajo.

El análisis de las variables de VFC se llevó a cabo con el software Kubios HRV versión 3.0. Este software también se utilizó para aplicar filtros de umbral muy bajo, bajo o medio para la eliminación de artefactos, si era necesario. Se analizó el dominio del tiempo, el dominio de la frecuencia y el gráfico de Poincare. Las variables del dominio temporal analizadas fueron: la frecuencia cardíaca media, el tiempo medio del intervalo R (RR; ms), la desviación estándar de los intervalos R consecutivos (SDNN), la raíz cuadrada media de las diferencias sucesivas de los intervalos R consecutivos (RMSSD; ms) y el valor relativo de los intervalos consecutivos que difieren en más de 50 ms (pNN50). En segundo lugar, se utilizó la transformada rápida de Fourier para calcular los componentes espectrales del dominio de la frecuencia. Los componentes de alta frecuencia (HF; 0.15-1.0 Hz) y de baja frecuencia (LF; 0.04-0.15 Hz) se calcularon como integrales de la respectiva curva de densidad espectral de potencia. Estas variables se expresaron como valores transformados en logaritmos naturales (HFln y LFln, respectivamente). Por último, se calcularon las variables del diagrama de Poincare, como la DE de la variabilidad instantánea del intervalo RR entre latidos (SD1) y la DE de la variabilidad continua del intervalo R-R a largo plazo (SD2). La puntuación de estrés (SS) se analizó mediante la ecuación $1000 \cdot 1/SD2$, y la relación simpático/parasimpático (S/PS) se calculó mediante $SS/SD1$.

Análisis estadístico: El análisis estadístico se llevó a cabo con el programa Jamovi (versión 1.1.9, software informático, extraído de <https://jamovi.org>). Los resultados se presentaron como media y DE. Antes de realizar los análisis, se verificó la distribución normal de las variables dependientes mediante la prueba de Shapiro-Wilk, y la prueba W de Mauchly analizó la esfericidad entre las medidas. Se utilizó la ANCOVA para medidas repetidas con el fin de analizar los efectos agudos y crónicos del programa de entrenamiento de fuerza sobre la calidad del sueño y la VFC. La puntuación de la EDSS se incluyó como covariable con el fin de ajustar las diferencias potenciales de control de la discapacidad en las variables dependientes. El ES se calculó utilizando el eta-cuadrado parcial (η^2_p) para el análisis de la varianza. Cuando faltaba más del 1% de los puntos de datos en cualquiera de las variables del Actigraph, se realizó una imputación de regresión para sustituir los datos que faltaban por valores sustitutivos. Cuando la ANCOVA mostró una interacción significativa o un efecto principal se realizó la

prueba de Bonferroni como análisis post-hoc para encontrar dónde se producían las diferencias, y se calcularon las diferencias medias estandarizadas (tamaño del efecto de Cohen; d). Los valores umbral para el ES fueron 0.1 (pequeño), 0.3 (moderado), 1.2 (grande) y 2.0 (muy grande) (224). El nivel de significación se fijó en $p < 0.05$.

4.5.1.4 Resultados

Todos los participantes ($n=18$) completaron satisfactoriamente el programa de entrenamiento. Dos participantes padecían EMSP y 16 EMRR.

Efectos del entrenamiento sobre el sueño: En cuanto al KSD (Tabla 31), se observaron efectos principales significativos en las variables de calidad del sueño ($F=2.96$, $p=0.042$), confort del sueño ($F=3.85$, $p=0.033$), facilidad para quedarse dormido ($F=4.27$, $p=0.009$), facilidad para despertarse ($F=4.30$, $p=0.009$), y sensación de haber descansado ($F=10.38$, $p < 0.001$). El test de Bonferroni mostró una mayor percepción de calidad del sueño ($d=0.884$), confort del sueño ($d=0.869$), y facilidad para quedarse dormido ($d=0.965$) tras el programa de entrenamiento en los días de descanso (RN_{w1} vs RN_{w10}), así como también en la noche que los participantes realizaban la sesión de entrenamiento (TN_{w1} vs TN_{w10}; calidad del sueño, confort del sueño, facilidad para despertarse y sensación de haber descansado). Además, los participantes reportaron que habían dormido lo suficiente cuando comparamos la noche en la que no entrenaron en la semana uno con la noche en la que realizaron una sesión de entrenamiento en la semana 10.

Tabla 31. Efectos agudos y crónicos del entrenamiento sobre la calidad subjetiva del sueño.

a)

KSD	Medición	Media±DE	ANOVA (Factor)			
			df	F	p	η^2_p
Calidad del sueño	RN _{w1}	3.5±0.9	3	2.96	0.042	0.156
	TN _{w1}	3.3±0.8				
	RN _{w10}	3.9±0.6				

	TN _{w10}	3.9±0.6				
Confort del sueño	RN _{w1}	3.3±0.8	3	3.85	0.033	0.194
	TN _{w1}	3.3±0.8				
	RN _{w10}	4.1±0.6				
	TN _{w10}	3.9±0.5				
Facilidad para dormirse	RN _{w1}	3.4±1.0	3	4.27	0.009	0.211
	TN _{w1}	3.4±1.1				
	RN _{w10}	3.9±0.8				
	TN _{w10}	3.6±1.0				
Despertar	RN _{w1}	2.0±0.5	3	2.45	0.074	0.133
	TN _{w1}	1.6±0.5				
	RN _{w10}	1.9±0.5				
	TN _{w10}	2.1±0.5				
Facilidad para despertar	RN _{w1}	3.8±1.2	3	4.3	0.009	0.212
	TN _{w1}	3.6±0.6				
	RN _{w10}	4.2±0.9				
	TN _{w10}	4.1±0.6				
Sensación de descanso	RN _{w1}	2.1±0.6				
	TN _{w1}	2.2±0.4				
	RN _{w10}	2.6±0.5				
	TN _{w10}	2.5±0.5				
¿Has dormido lo suficiente?	RN _{w1}	3.3±1.0	3	2.11	0.112	0.116
	TN _{w1}	3.3±0.9				
	RN _{w10}	3.7±0.8				
	TN _{w10}	4.1±0.8				

b)

KSD	Comparación (Bonferroni)	df	t	p	ES (muestras emparejadas)
Calidad del sueño	RN _{w1} vs RN _{w10}	48	-3.063	0.042	0.495
	TN _{w1} vs TN _{w10}	48	-3.688	0.011	0.770
	RN _{w10} vs TN _{w1}	48	1.000	1.000	0.247
	TN _{w10} vs TN _{w10}	48	0.000	1.000	0.000
Confort del	RN _{w1} vs RN _{w10}	48	-3.010	0.047	0.822

sueño	TN _{w1} vs TN _{w10}	48	-3.716	0.010	0.707
	RN _{w10} vs TN _{w1}	48	0.212	1.000	0.063
	TN _{w10} vs TN _{w10}	48	1.374	1.000	0.250
Facilidad para dormirse	RN _{w1} vs RN _{w10}	48	-3.344	0.023	0.542
	TN _{w1} vs TN _{w10}	48	-1.288	1.000	0.194
	RN _{w10} vs TN _{w1}	48	0.000	1.000	0.000
Despertar	TN _{w10} vs TN _{w10}	48	1.558	0.825	0.397
	RN _{w1} vs RN _{w10}	48	0.890	1.000	0.219
	TN _{w1} vs TN _{w10}	48	-3.828	0.008	1.037
Facilidad para despertar	RN _{w10} vs TN _{w1}	48	3.063	0.042	0.874
	TN _{w10} vs TN _{w10}	48	-1.458	0.979	0.450
	RN _{w1} vs RN _{w10}	48	2.675	0.096	0.364
Sensación de descanso	TN _{w1} vs TN _{w10}	48	-3.431	0.019	0.786
	RN _{w10} vs TN _{w1}	48	0.766	1.000	0.137
	TN _{w10} vs TN _{w10}	48	0.809	1.000	0.121
¿Has dormido lo suficiente?	RN _{w1} vs RN _{w10}	48	-3.431	0.019	0.747
	TN _{w1} vs TN _{w10}	48	-2.557	0.122	0.620
	RN _{w10} vs TN _{w1}	48	-1.374	1.000	0.248
	TN _{w10} vs TN _{w10}	48	0.437	1.000	0.105
	RN _{w1} vs RN _{w10}	48	-1.511	0.895	0.383
	TN _{w1} vs TN _{w10}	48	-3.757	0.009	0.830
	RN _{w10} vs TN _{w1}	48	0.252	1.000	0.054
	TN _{w10} vs TN _{w10}	48	-1.458	0.979	0.424

ES: Tamaño del efecto; KSD: Cuestionario *Karolinska Sleep Diary*; RN_{w1}: Noche de descanso en la semana 1; RN_{w10}: Noche de descanso en la semana 10; TN_{w1}: Noche de entrenamiento en la semana 1; TN_{w10}: Noche de descanso en la semana 10.

Además, el análisis de la calidad del sueño actigráfica mostró una interacción significativa en la eficiencia del sueño ($F=4.99$, $p=0.017$, $d=1.74$), encontrándose un incremento significativo en la TN_{w1} en comparación con la eficiencia en la RN_{w1} (Figura 16 y Tabla 32).

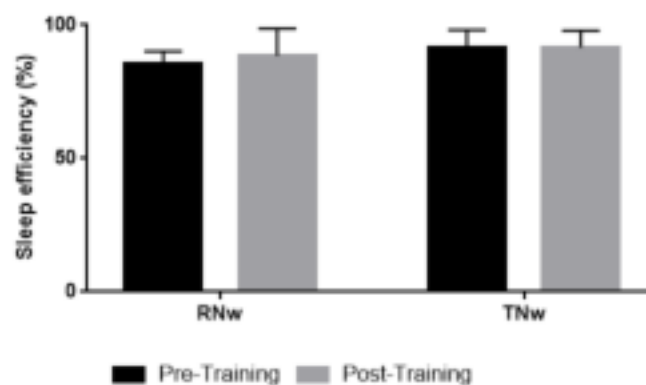


Figura 16. Efectos del entrenamiento de fuerza progresivo sobre la eficiencia del sueño.

RNw: Noche de descanso; TNw: Noche de entrenamiento.

Tabla 32. Efectos agudos y crónicos del entrenamiento sobre la calidad del sueño actigráfica.

Calidad del sueño actigráfica	Medición	Media±DE	ANOVA (Factor)			
			df	F	p	η^2_p
Latencia	RN _{w1}	12.8±8.6	1.32	0.180	0.744	0.012
	TN _{w1}	5.9±1.6				
	RN _{w10}	13.6±18.7				
	TN _{w10}	7.3±5.0				
Eficiencia del sueño (%)	RN _{w1}	85.7±4.5	1.74	4.990	0.017	0.238
	TN _{w1}	91.6±6.6				
	RN _{w10}	88.5±10.2				
	TN _{w10}	91.6±6.3				
Tiempo en cama (min)	RN _{w1}	463.0±83.8	2.33	0.457	0.657	0.028
	TN _{w1}	472.0±106.0				
	RN _{w10}	483.0±78.6				
	TN _{w10}	470.0±54.6				
Tiempo real de	RN _{w1}	405.0±74.8	2.24	1.705	0.193	0.096

sueño (min)	TN _{w1}	434.0±90.3				
	RN _{w10}	413.0±46.2				
	TN _{w10}	452.0±54.7				
Tiempo real de los despertares (min)	RN _{w1}	41.4±25.1	1.32	0.372	0.606	0.024
	TN _{w1}	36.4±38.8				
	RN _{w10}	45.1±47.2				
	TN _{w10}	35.5±35.6				
Despertares (n)	RN _{w1}	16.7±7.1	1.89	1.356	0.272	0.078
	TN _{w1}	11.9±4.1				
	RN _{w10}	13.8±5.2				
	TN _{w10}	10.8±3.9				
Tiempo medio de cada despertar	RN _{w1}	2.4±1.0	1.56	0.261	0.718	0.018
	TN _{w1}	3.8±4.6				
	RN _{w10}	3.4±2.7				
	TN _{w10}	3.4±2.4				

DE: Desviación estándar; RN_{w1}: Noche de descanso en la semana 1; RN_{w10}: Noche de descanso en la semana 10; TN_{w1}: Noche de entrenamiento en la semana 1; TN_{w10}: Noche de descanso en la semana 10.

Efectos del entrenamiento en la VFC: Respecto a las variables de la VFC (Tabla 33), se observaron efectos principales significativos en la HF (F=6.66, p=0.008), HFln (F=8.25, p=0.001), LF (F=3.34, p=0.030), pNN50 (F=5.86, p=0.002), RMMSD (F=12.05, p<0.001), SDNN (F=7.64, p<0.001), SS (F=8.98, p=0.001) y TP (F=13.97, p<0.001). La comparación por pares mostró un efecto agudo en la sesión posterior al programa de entrenamiento (RN_{w10} < TN_{w10}; HF: d=1.148, pNN50: d=0.555, RMMSD: d=0.918). Además, RN_{w1} mostró valores más bajos que RN_{w10} (RN_{w1}<RN_{w10}; HF: d=0.469, pNN50: d=0.131, RMMSD: d=0.507 y SDNN: d=0.867), y se observaron valores más altos en SS en RN_{w1} en comparación con RN_{w10} (d=1.322). Además, cuando se analizaron los efectos después de las sesiones de entrenamiento, se observaron valores más altos en la semana 10 en comparación con la semana uno (TN_{w1}<TN_{w10}; LF: d=2.353, pNN50: d=2.224, RMSSD: d=2.736 y SDNN: d=1.457) y valores más bajos en SS en la semana 10 en comparación con la semana uno (d=0.999).

Tabla 33. Efectos agudos y crónicos del entrenamiento sobre la variabilidad de la frecuencia cardíaca.

a)

VFC	Medición	Media±DE	ANOVA (Factor)			
			df	F	p	η^2_p
HF (ms ²)	RN _{w1}	270.0±272.0	1.66	6.66	0.008	0.339
	TN _{w1}	147.0±107.0				
	RN _{w10}	405.0±421.0				
	TN _{w10}	916.0±785.0				
HFln	RN _{w1}	4.9±1.5	2.03	8.25	0.001	0.340
	TN _{w1}	4.7±0.8				
	RN _{w10}	5.3±1.1				
	TN _{w10}	6.1±1.5				
LF (ms ²)	RN _{w1}	578.0±499.0	3	3.34	0.03	0.218
	TN _{w1}	393.0±394.0				
	RN _{w10}	968.0±764.0				
	TN _{w10}	1378.0±1570.0				
LF/HF	RN _{w1}	3.1±2.3	1.18	0.07	0.824	0.005
	TN _{w1}	4.0±4.9				
	RN _{w10}	4.2±3.9				
	TN _{w10}	2.4±2.2				
pNN50 (%)	RN _{w1}	8.8±12.2	3.00	5.86	0.002	0.308
	TN _{w1}	3.6±5.3				
	RN _{w10}	10.5±9.2				
	TN _{w10}	15.9±13.4				
RMMSD (ms)	RN _{w1}	22.3±13.9	2.14	12.05	0.001	0.430
	TN _{w1}	19.2±8.3				
	RN _{w10}	29.7±13.9				
	TN _{w10}	43.1±19.4				
RR	RN _{w1}	997.0±170.0	1.54	0.24	0.730	0.014
	TN _{w1}	996.0±152.0				
	RN _{w10}	1004.0±133.0				
	TN _{w10}	967.0±148.0				

S/PS	RN _{w1}	1.5±1.0	1.91	2.17	0.135	0.134
	TN _{w1}	1.9±1.2				
	RN _{w10}	0.7±0.6				
	TN _{w10}	0.7±0.5				
SDNN (ms)	RN _{w1}	47.7±23.7	3.00	7.64	0.001	0.323
	TN _{w1}	46.7±21.9				
	RN _{w10}	69.2±26.5				
	TN _{w10}	80.1±23.0				
SS	RN _{w1}	19.2±5.7	1.73	8.98	0.001	0.360
	TN _{w1}	19.9±9.1				
	RN _{w10}	11.3±4.4				
	TN _{w10}	10.4±3.5				

b)

VFC	Comparación (Bonferroni)	df	t	p	ES (muestras emparejadas)
HF (ms ²)	RN _{w1} vs RN _{w10}	39	-4.129	0.001	0.469
	TN _{w1} vs TN _{w10}	39	-1.831	0.448	6,795
	RN _{w10} vs TN _{w1}	39	0.950	1.000	0.428
	TN _{w10} vs TN _{w10}	39	3.247	0.014	1.148
HFln	RN _{w1} vs RN _{w10}	48	-6.300	0.001	0.240
	TN _{w1} vs TN _{w10}	48	-3.580	0.005	1.696
	RN _{w10} vs TN _{w1}	48	1.500	0.836	0.175
	TN _{w10} vs TN _{w10}	48	4.220	0.001	0.675
LF (ms ²)	RN _{w1} vs RN _{w10}	36	-1.889	0.394	0.736
	TN _{w1} vs TN _{w10}	36	-3.250	0.015	2.353
	RN _{w10} vs TN _{w1}	36	1.246	1.000	0.349
	TN _{w10} vs TN _{w10}	36	-0.105	1.000	0.505
LF/HF	RN _{w1} vs RN _{w10}				
	TN _{w1} vs TN _{w10}				
	RN _{w10} vs TN _{w1}				
	TN _{w10} vs TN _{w10}				
pNN50 (%)	RN _{w1} vs RN _{w10}	39	-3.980	0.002	0.131
	TN _{w1} vs TN _{w10}	39	-3.510	0.007	2.224

	RN _{w10} vs TN _{w1}	39	2.270	0.174	0.408
	TN _{w10} vs TN _{w10}	39	2.730	0.057	0.555
RMMSD (ms)	RN _{w1} vs RN _{w10}	48	-7.420	0.001	0.507
	TN _{w1} vs TN _{w10}	48	-3.760	0.003	2.736
	RN _{w10} vs TN _{w1}	48	1.120	1.000	0.212
	TN _{w10} vs TN _{w10}	48	4.780	0.001	0.918
RR	RN _{w1} vs RN _{w10}				
	TN _{w1} vs TN _{w10}				
	RN _{w10} vs TN _{w1}				
	TN _{w10} vs TN _{w10}				
S/PS	RN _{w1} vs RN _{w10}				
	TN _{w1} vs TN _{w10}				
	RN _{w10} vs TN _{w1}				
	TN _{w10} vs TN _{w10}				
SDNN (ms)	RN _{w1} vs RN _{w10}	48	-4.660	0.001	0.867
	TN _{w1} vs TN _{w10}	48	-3.240	0.013	1.457
	RN _{w10} vs TN _{w1}	48	0.148	1.000	0.040
	TN _{w10} vs TN _{w10}	48	1.568	0.741	0.393
SS	RN _{w1} vs RN _{w10}	48	5.080	0.001	1.322
	TN _{w1} vs TN _{w10}	48	4.977	0.001	0.999
	RN _{w10} vs TN _{w1}	48	-0.390	1.000	0.117
	TN _{w10} vs TN _{w10}	48	-0.493	1.000	0.195

DE: Desviación estándar; ES: Tamaño del efecto; HFln: Logaritmo natural de la potencia de alta frecuencia; LF/HF: Ratio alta frecuencia/baja frecuencia; pNN50: Porcentaje de los intervalos consecutivos que difieren en más de 50 ms; RMSSD: Media de la raíz cuadrada de la diferencia de los intervalos R-R consecutivos; RR: Media de los intervalos R-R; SDNN: Desviación estándar de los intervalos RR consecutivos; S/PS: Ratio simpático/parasimpático; SS: Puntuación de estrés; VFC: Variabilidad de la frecuencia cardíaca.

4.5.1.5 Discusión

Los principales hallazgos de este estudio fueron que 10 semanas de entrenamiento de fuerza mejoran, tanto de forma aguda como crónica, la calidad

del sueño actigráfica y subjetiva en las personas con EM. Además, el entrenamiento de fuerza moduló el sistema simpático-parasimpático, generando un descenso en la actividad simpática post-entrenamiento, así como un incremento en la actividad parasimpática.

Calidad del sueño: Las personas con EM experimentan una mala calidad del sueño (512). En nuestra investigación encontramos que variables como la calidad del sueño, el confort del sueño, la facilidad para conciliar el sueño y la sensación de descanso ($p < 0.05$) en la noche sin entrenamiento (RNw1 vs. RNw10) mejoraron significativamente después de 10 semanas de entrenamiento de fuerza. En general, se ha demostrado que el entrenamiento de fuerza puede tener un efecto positivo sobre la calidad del sueño en adultos mayores y en pacientes con Parkinson (86,128,513). En pacientes con EM, Al-Sharman et al. (241) encontraron mejoras en la calidad del sueño subjetiva y objetiva tras un programa de entrenamiento aeróbico de seis meses. Estos resultados apoyan la evidencia de que el ejercicio físico, especialmente cuando el programa de entrenamiento incluye entrenamiento de fuerza, es un método eficaz para mejorar la calidad del sueño y la eficiencia del sueño en diferentes poblaciones (87,510,514). Los incrementos observados en las variables de la VFC relacionadas con la actividad parasimpática (RMSSD, SDNN, pNN50 y HF) durante el sueño tras el programa de entrenamiento de fuerza podrían explicar la mejora de la calidad del sueño. La relación entre la activación parasimpática-simpática y la calidad del sueño ha sido ampliamente establecida en diferentes poblaciones (515), y puede ser el factor crucial en el aumento de la calidad del sueño en los pacientes de este estudio.

En general, el aumento de la actividad simpática provoca diferentes disfunciones, como la disminución de los niveles plasmáticos de norepinefrina, el aumento de la sensibilidad de los receptores adrenérgicos y la hipotensión ortostática (516), lo que conduce a una mala calidad del sueño. Una disminución de los niveles de noradrenalina es sustancial porque esta hormona es responsable de regular la síntesis y la liberación de melatonina en la glándula pineal. Para ello, debe unirse a sus receptores en la membrana celular. Los receptores de noradrenalina no actúan individualmente, sino que forman heterómeros con otras proteínas, como los receptores de dopamina. Por lo tanto, la dopamina, que es un

importante neurotransmisor, puede interactuar con sus receptores, inhibir los efectos de la noradrenalina y disminuir la producción y liberación de melatonina durante la noche (517). La relación entre esta hormona y la actividad simpática puede ser la causa de la mejora de la calidad del sueño tras el programa de entrenamiento.

Por otra parte, nuestros datos muestran que la calidad del sueño, el confort del sueño, la facilidad para despertarse y la sensación de haber dormido suficiente medidos con el KSD fueron significativamente mejores durante la TNw10 que durante la TNw1. Existe cierta controversia en la literatura sobre el impacto agudo que el ejercicio físico, y en particular el entrenamiento de fuerza, tiene sobre la calidad del sueño (518). Algunos autores han llegado a la conclusión de que una sesión de entrenamiento de fuerza puede empeorar la calidad del sueño (519), mientras que otros no han encontrado ningún cambio en esta variable o incluso han encontrado un impacto positivo en la calidad del sueño tras una sesión de entrenamiento de fuerza (520). Estos desacuerdos pueden explicarse por los diferentes protocolos de entrenamiento (por ejemplo, intensidad, volumen de entrenamiento, tiempo de recuperación, tipo de ejercicio, etc.), así como por las diferentes características de la población de la muestra (por ejemplo, nivel de entrenamiento, edad, patologías, etc.). Además, una sesión de entrenamiento de fuerza de forma aguda modifica la relación entre el SNS y el SNP hasta 72 h después del entrenamiento y, en consecuencia, la calidad del sueño durante esos días. El impacto en la relación SNS-SNP y la calidad del sueño puede diferir entre los diseños de los programas de entrenamiento (principalmente por la intensidad) (129,521). Para tener en cuenta este factor de confusión, nuestro estudio mantuvo el mismo estímulo de entrenamiento (intensidad: 60% 1-RM, series: 2; repeticiones: 15; tiempo de recuperación: 120 s) desde la semana 1 hasta la 10. Por lo tanto, nuestros resultados demuestran los beneficios de la adaptación del entrenamiento sobre las variables relacionadas con la calidad del sueño y puede explicarse por el cambio en S/PS (aumento del SNP y disminuyendo el SNS).

En cuanto a la eficiencia del sueño, los datos de la actigrafía mostraron que fue mejor el día que realizaron la sesión de entrenamiento de fuerza (TNw1) que

en el día sin sesión de entrenamiento (RNw1) en la semana 1. Aunque existe controversia (mencionada anteriormente), el ejercicio físico agudo puede mejorar la calidad del sueño (520). Esto puede deberse a una mejora en la plasticidad del corticoestriado, así como a un aumento en la liberación de dopamina (522), lo que indica una mejora en la regulación del sueño (517). Las mejoras en la eficiencia del sueño conducen a una mejor percepción subjetiva de la calidad del sueño (87). Sin embargo, en la semana 10 no hubo diferencias significativas en la calidad del sueño entre el día de entrenamiento (TNw10) y el día de descanso (RNw10). Esto puede explicarse por la adaptación a las sesiones de entrenamiento de fuerza (intensidad, volumen, tipo de ejercicios...) y, por tanto, su impacto en la calidad puede haber sido menor.

VFC: Tras 10 semanas de entrenamiento de fuerza, nuestros datos mostraron incrementos significativos de las variables relacionadas con la actividad parasimpática (RMSSD, SDNN, pNN50 y HF) durante el sueño. Curiosamente, los pacientes con EM presentaron valores basales de SDNN inferiores a 50 ms, que se relacionan con una mayor probabilidad de padecer enfermedades cardiovasculares (523), alcanzando valores superiores a 60 ms tras 10 semanas de entrenamiento de fuerza. En concordancia con los presentes resultados, estudios previos han demostrado que en otras patologías como la fibromialgia (524) se incrementa la VFC tras el entrenamiento de fuerza, mejorando el equilibrio simpático-vagal. Además, las mejoras de la VFC en personas con patologías parecen ser mayores que en sujetos sanos (525), aunque esto puede explicarse en parte porque este tipo de población es menos activa físicamente, por lo que parte inicialmente de valores de la VFC más bajos durante el sueño (526). Así pues, es probable que estos resultados estén relacionados con la mejora del equilibrio autonómico y, por tanto, de la salud cardiovascular, ya que estos cambios en la VFC están relacionados con una mejor aptitud física que acompaña a las adaptaciones al ejercicio físico (527).

Además, en el presente estudio se observó que no había diferencias agudas entre una noche de control y una noche después del entrenamiento en las variables de la VFC en la primera semana del protocolo de entrenamiento (RNw1 frente a TNw1), lo que también coincide con investigaciones anteriores que

demonstraron que la modulación parasimpática durante la noche permanece invariable tras la práctica del ejercicio (528,529), ya que se necesitan sesiones de entrenamiento más largas para producir adaptaciones en la modulación autonómica cardíaca (528). Este estudio apoya la evidencia de estudios anteriores (530) que demostraron que la VFC recupera completamente sus valores de referencia en menos de cuatro horas después del ejercicio (531). Sin embargo, los efectos agudos observados en pacientes con EM tras un protocolo de entrenamiento de fuerza muestran que la modulación parasimpática fue mayor el día del entrenamiento, por lo que el ejercicio parece presentar un impacto positivo facilitando la actividad parasimpática durante el sueño. Este hecho puede deberse en parte a una reducción del efecto nocivo sobre el locus cerúleo en el tronco cerebral, que puede conducir a una disfunción autonómica (532). Así, nuestros resultados sugieren que los pacientes con EM entrenados pueden responder mejor a la actividad física de intensidad moderada, ya que puede mitigar la disfunción del tono cardiovascular parasimpático (38). Además, el ejercicio parece ser una herramienta interesante para acortar las diferencias entre los pacientes con EM y los sujetos sanos (38).

Por otra parte, en los resultados actuales se observó que la actividad simpática no cambió después del ejercicio, a diferencia de la actividad parasimpática. Además, el análisis de la interacción entre ambas ramas mostró que las ratios S/PS y LF/HF no mostraron ningún cambio a lo largo del tiempo en las diferentes condiciones, lo que sugiere que la modulación autonómica no se ve afectada por el estrés producido por la sesión de entrenamiento. Aunque la actividad simpática también disminuyó después de 10 semanas de entrenamiento de fuerza, la ratio simpático-parasimpático no cambió como adaptación al ejercicio de fuerza. Esta reducción de la actividad simpática durante el sueño puede deberse a la reducción del estímulo estresante gracias a las mejoras en el estado de salud como consecuencia de la adaptación al ejercicio físico en poblaciones con patologías (533). Estos datos proporcionan una evidencia preliminar del ejercicio sobre la VFC en pacientes con EM, ya que ningún estudio ha examinado esta variable como herramienta de seguimiento de las adaptaciones del entrenamiento en esta población.

4.5.1.6 Limitaciones y fortalezas

Una de las principales limitaciones del estudio es el pequeño tamaño de la muestra. Además, hubo una gran heterogeneidad entre los participantes debido a la variabilidad en las características, así como a la evolución de la enfermedad (por ejemplo, diferentes fenotipos de la enfermedad, diferentes EDSS). Además, los hallazgos del estudio deberían tomarse con cautela ya que no hubo GC, a pesar de que se realizaron mediciones que se tomaron como control (noche de descanso en la semana uno y en la semana 10) para ayudar a compensar este hecho. La principal fortaleza del estudio es que, bajo nuestro conocimiento, este es el primer estudio que aporta evidencia en cuanto a los efectos del entrenamiento de fuerza en la modulación del control autonómico cardíaco y la calidad del sueño en población con EM.

4.5.1.7 Conclusiones

Concluimos que el entrenamiento de fuerza tiene el potencial para mejorar la calidad del sueño y la VFC durante el sueño, tanto de forma aguda como crónica, en pacientes con EM. Debido a la estrecha relación entre la calidad del sueño y la función autónoma cardiovascular (y, consecuentemente, la calidad de vida), el entrenamiento de fuerza en esta población es una herramienta prometedora para aliviar algunos de los síntomas de la EM.

4.5.2 Fast-velocity resistance training improves force development and mobility in Multiple Sclerosis.

Autores

Luis Andreu-Caravaca ^{1,2}

Domingo J. Ramos-Campo ³

Linda H. Chung ⁴

Pedro Manonelles ¹

João Paulo Vilas Boas ⁵

Jacobo Á. Rubio-Arias ⁶

¹ Cátedra Internacional de Medicina del Deporte, Universidad Católica de Murcia. Murcia, España.

² Facultad de Deporte, Universidad Católica de Murcia. Murcia, España.

³ Departamento de Educación, Universidad de Alcalá de Henares. Madrid, España.

⁴ Centro de Investigación en Alto Rendimiento Deportivo, Universidad Católica de Murcia. Murcia, España.

⁵ LABIOMEPE, Universidad de Oporto. Oporto, Portugal.

⁶ Departamento de Educación, Universidad de Almería. Almería, España.

Revista

International Journal of Sports Medicine

4.5.2.1 Resumen

Este estudio tuvo como objetivo analizar los beneficios de un programa de entrenamiento de fuerza de tren inferior con la fase concéntrica a máxima velocidad sobre la RFD, la movilidad y la calidad de vida en personas con EM. Se llevó a cabo un ensayo clínico aleatorizado en 30 personas con EM, las cuales fueron asignadas aleatoriamente a un GE (n=18) y a un GC (n=12). El GE realizó 10 semanas de entrenamiento de fuerza con la fase concéntrica a máxima velocidad, mientras que el GC no desarrolló ninguna intervención. La RFD temprana y tardía durante la extensión de rodilla en ambas piernas, el *sit-to-stand*, el TUG, y la calidad de vida a través de cuestionarios fueron evaluados antes y después de la intervención. El programa de entrenamiento provocó un incremento en la RFD temprana en el GE (0-30 ms; pierna derecha, 63.9%, $p<0.001$; ES=-1.4; pierna izquierda, 52.7%; $p<0.001$; ES=-1.0) respecto al GC, el cual mostró un incremento pequeño. Además, el GE mejoró la movilidad tras el entrenamiento (*sit-to-stand*: 22.2%, $p<0.001$, ES=1.0; TUG: 10.1%, $p<0.001$, ES=1.1). También incrementó la percepción de calidad de vida tras el entrenamiento, mientras que el GC no experimentó cambios. Por lo tanto, el FVCRT tiene el potencial de mejorar la RFD temprana y la movilidad tras 10 semanas de entrenamiento. Además, el incremento en la autopercepción de calidad de vida tras el entrenamiento muestra los prometedores resultados de este entrenamiento en población con EM.

4.5.2.2 *Introducción*

La EM es una enfermedad progresiva neurodegenerativa que afecta a más de dos millones de personas alrededor del mundo, y que requiere una aproximación multidisciplinar donde el ejercicio físico aporta beneficios significativos (46). Hasta finales del S. XX el ejercicio fue desaconsejado para las personas con EM, teniendo un rol controvertido en el proceso de rehabilitación de esta población. Hoy en día, es evidente que el ejercicio es beneficioso para las personas con EM, siendo elevado el número de estudios que apoyan esta estrategia no farmacológica como válida a la hora de mejorar la calidad de vida de los pacientes con esta enfermedad (195,261).

Es conocido que la implementación de diferentes modalidades de entrenamiento, como el EA, yoga, pilates o entrenamiento de fuerza, tiene un impacto en diferentes variables fisiológicas. El entrenamiento de fuerza posee una gran capacidad para mejorar el sistema neuromuscular sin causar efectos adversos, lo que lo convierte en un tipo apropiado de ejercicio para las personas con EM (139). Además, el entrenamiento de fuerza se ha mostrado eficaz a la hora de ganar fuerza muscular y movilidad, dos de las capacidades más dañadas en los pacientes con EM (20). Recientemente, se ha sugerido que el entrenamiento de fuerza con la fase concéntrica a la máxima velocidad voluntaria podría mejorar en mayor medida el componente neuromuscular, como la RFD, en la población general (144). En este contexto, un reciente meta-análisis llevado a cabo por Blazeovich et al. (144) indica que uno de los factores más importantes a la hora de mejorar la RFD durante el entrenamiento de fuerza es el hecho de realizar la fase concéntrica de los ejercicios a la máxima velocidad voluntaria. Siguiendo estas recomendaciones, otros autores han aplicado esta modalidad de entrenamiento en personas mayores, observando una mejora en las adaptaciones neurales (145). No obstante, más investigación es necesaria para confirmar estos hallazgos (534). En las personas con EM, la habilidad de producir fuerza en cortos periodos de tiempo está debilitada debido a la desmielinización y a las lesiones o placas en el sistema nervioso central, lo que impide la transmisión de impulsos nerviosos de alta velocidad (20). Por lo tanto, el entrenamiento de fuerza con fase concéntrica a

máxima velocidad podría adquirir protagonismo a la hora de mejorar la RFD en personas con esta patología.

Estudios previos han mostrado una estrecha relación entre la RFD y diferentes tareas de la vida diaria (22,147) como levantarse de una silla o mantener el equilibrio estando de pie, lo que subraya la importancia de aplicar un programa de entrenamiento específico que mejore la RFD. Además, el ejercicio físico, y más específicamente el entrenamiento de fuerza, mejora el perfil psicosocial (por ejemplo, ansiedad, depresión o calidad de vida relacionada con la salud) de las personas con enfermedades progresivas crónicas, incluyendo la EM (121,122). Sin embargo, no todos los estudios han reportado dichos cambios (138). Por lo tanto, bajo nuestro conocimiento, no existen estudios que hayan examinado el impacto del entrenamiento de fuerza basado en la mejora de la RFD en las personas con EM.

Se realizó un ensayo clínico aleatorizado con los siguientes objetivos: 1) analizar los beneficios de 10 semanas de entrenamiento de fuerza del tren inferior con la fase concéntrica a máxima velocidad sobre la RFD en personas con EM y 2) examinar el impacto de esta modalidad de entrenamiento sobre la movilidad y la calidad de vida. Nuestra hipótesis fue que esta intervención mejoraría la RFD y la movilidad en las personas con EM, lo que se traduciría en una mejor calidad de vida.

4.5.2.3 *Materiales y métodos*

Diseño del estudio y procedimiento de evaluación: Se llevó a cabo un ensayo clínico aleatorizado simple ciego con una intervención de 10 semanas. Todas las evaluaciones se realizaron en el mismo momento del día con el objetivo de minimizar las diferencias en las respuestas debidas a los ritmos circadianos. Se controlaron la temperatura (21-22° C) y la humedad (55-60%) de la habitación. El estudio siguió las directrices de CONSORT (identificador: NCT04452760).

Participantes: Se reclutaron 30 personas con EM a través de la asociación local de EM. Un neurólogo diagnóstico a los pacientes con EMRR o EMSP, basándose en los criterios propuestos por McDonald. Utilizando una tabla de

aleatorización 3:2 (tres participantes al GE, dos participantes al GC), los participantes fueron aleatorizados a uno de los dos grupos. Para participar, las personas con EM tenían que ser capaces de andar independientemente por más de 100 metros, y no haber tenido una recaída o exacerbación de la enfermedad en los 12 meses previos al comienzo del estudio. Los criterios de exclusión fueron: 1) presentar una EDSS <1 o >6; 2) estar en tratamiento con corticoesteroides en los dos meses previos, y 3) estar envuelto en un programa de entrenamiento en los cuatro meses previos al estudio. Además, los voluntarios se excluyeron si tuvieron una exacerbación de la enfermedad que afectase a la función piramidal durante el estudio. Además, para incluirlos en el análisis tenían que haber acudido, al menos, a un 90% de las sesiones de entrenamiento programadas. Los participantes firmaron un consentimiento informado antes de comenzar el estudio.

Procedimientos: Mientras que el GC no llevó a cabo ninguna intervención, el GE realizó 10 semanas de intervención del programa de entrenamiento de fuerza con la fase concéntrica a máxima velocidad en el UCAM Sport Center (3 veces por semana en días alternos; al menos 48 h de descanso entre sesiones). Antes de comenzar cada sesión, los participantes ejecutaban un calentamiento estandarizado que consistía en 5 min de ejercicio aeróbico en cicloergómetro, ejercicios de movilidad del tren inferior, y cinco repeticiones al 40% 1-RM en cada uno de los ejercicios. Los cuatro ejercicios de tren inferior que compusieron el programa fueron: prensa de pierna bilateral, extensión de rodilla unilateral, extensión de cadera unilateral y flexo-extensión de tobillo. Los ejercicios se realizaron en máquinas de gimnasio convencionales (Technogym, Cesena, Italia). La intensidad, las series, las repeticiones y el descanso entre series se determinaron de acuerdo con recomendaciones previamente publicadas (intensidad: 60-75% 1-RM, series: 2-4, repeticiones: 8-15, descanso entre series: 120 s) (144). Más detalles sobre el programa de entrenamiento en la Tabla 34. La carga de entrenamiento se individualizó en base al 1-RM para cada ejercicio antes del comienzo del estudio. Se enfatizó en que el peso debía ser controlado en la fase excéntrica, con una corta pausa al final del movimiento, seguido de una fase concéntrica a la máxima velocidad voluntaria, con el objetivo de maximizar los beneficios sobre el componente neural (144). La carga 1-RM se estimó realizando

tres series de cada ejercicio, siguiendo este protocolo: una serie de 10 repeticiones al 50% del 1-RM percibido, una serie de cinco repeticiones al 75% del 1-RM percibido, una serie de una repetición al 100% de 1-RM, con descansos de 5 min entre descansos. Si en la última serie el participante era capaz de ejecutar más de una repetición, se estimó la 1-RM utilizando previas recomendaciones (535). Durante el programa de entrenamiento, los investigadores incrementaron la carga un 2-5% si el participante podía ejecutar dos o más repeticiones respecto al número predeterminado, siempre contando con las dos RIR. Los investigadores completaron un diario de entrenamiento para cada participante en el que se anotaba el peso levantado, el número de repeticiones y el número de series completadas.

Tabla 34. Características del programa de entrenamiento.

Semana	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Intensidad (% 1-RM)	60	65	70	75	60	65	70	75	75	60
Series	2	3	3	4	2	3	3	3	4	2
Repeticiones	15	13	9	8	15	13	9	8	8	15
Descanso entre series	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120

1-RM: Repetición máxima.

Variables de resultado: Un investigador no envuelto en el programa de entrenamiento y cegado a la asignación de cada grupo evaluó la fuerza, la movilidad y la calidad de vida de los participantes. Los participantes, sin embargo, no estaban cegados a la intervención debido al propio diseño de la intervención (entrenamiento de fuerza vs. no ejercicio). Se invitó a los participantes que compusieron el GC a que realizasen el programa de entrenamiento una vez terminadas las 10 semanas de intervención.

RFD: Para evaluar la RFD se utilizó el mismo protocolo descrito previamente (536). Se consideraron los intervalos de tiempo 0-30 ms y 0-50 ms (RFD temprana) y 0-100 ms y 0-200 ms (RFD tardía).

Sit-to-stand: Los participantes se sentaron en una silla ajustable, manteniendo los 90° de flexión de rodilla cuando el participante se sentaba, y con los brazos cruzados en el pecho. El test consistía en levantarse, desde esta posición, de la forma más rápida posible. Se grabó la prueba para determinar el tiempo que los participantes tardaban en ponerse totalmente de pie, posición que se consideró cuando tanto el tronco como las rodillas estaban totalmente extendidas. El test se repitió en dos ocasiones, considerándose para análisis aquel que presentó mejores resultados.

TUG: Los participantes, desde una posición sentada, debían levantarse lo más rápido posible, andar 3 m en línea recta, dar la vuelta y volver a sentarse en el sillón desde el que se había comenzado el test. Se ejecutaron dos intentos para cada participante. Se grabó el test para analizar el tiempo. Se tuvo en cuenta para el análisis el intento que presentó mejores resultados.

MSQOL-54: Los participantes completaron el cuestionario MSQOL-54. El MSQOL-54 es un cuestionario estructurado de autoinforme que contiene 14 subescalas: función física, limitaciones de rol por problemas físicos, limitaciones de rol por problemas emocionales, dolor, bienestar emocional, energía, percepción de salud, función social, función cognitiva, problemas de salud, función sexual, satisfacción con la función sexual, cambios en la salud y calidad de vida general. Del cuestionario se obtuvieron dos escalas de resumen: salud física y salud mental. Puntuaciones más altas en cada escala corresponden a una mejor calidad de vida.

Análisis estadístico: El análisis estadístico se desarrolló a través del *software* SPSS (v.24.0). El análisis descriptivo se calculó como media y DE. Se utilizó el test de Shapiro-Wilk para verificar la normalidad antes de utilizar los test paramétricos, y el test de Levene para determinar la homogeneidad de la varianza. Un análisis de varianza de medidas repetidas de dos vías analizó los efectos del programa de entrenamiento de fuerza (modelo lineal general; dos momentos temporales (pre y post intervención) x dos grupos (GE y GC). Se aplicó el test de Post-hoc de Bonferroni cuando se observaron efectos principales significativos. Además, los ES se determinaron a través de la eta cuadrado parcial

(η^2_p) para el análisis de la varianza y la *d* de Cohen para calcular la diferencia estandarizada entre dos medias. Una η^2_p de 0-1-0.24, 0-25-0.36 y ≥ 0.37 representó un ES pequeño, moderado y grande, respectivamente. La *d* de Cohen de 0.2, 0.5 y 0.8 representó un efecto pequeño, moderado y grande, respectivamente. La significación estadística se estableció a $p < 0.05$.

4.5.2.4 Resultados

Las características de los participantes se presentan en la Tabla 35. Todos los participantes completaron la intervención y fueron incluidos en el análisis de los datos. Ningún participante mostró efectos adversos relacionados con la intervención. Además, no se observaron diferencias entre grupos en las mediciones pre-intervención.

Tabla 35. Características de los participantes.

Características	Todos (n=30)	Grupo de entrenamiento de fuerza (n=18)	Grupo control	<i>p</i>
Sexo (hombre:mujer)	15:15	10:8	5:7	
Fenotipo EM (RR:SP)	27:3	16:2	11:1	
Edad (años)	46.21±10.43	44.89±10.62	48.36±10.23	0.394
EDSS	3.21±1.51	3.17±1.65	3.27±1.33	0.858
Peso (kg)	68.51±11.55	67.19±10.63	70.67±13.17	0.442
Altura (cm)	166.86±6.95	166.44±7.32	167.54±6.58	0.687
IMC (kg*m ⁻²)	24.56±3.29	24.26±3.12	25.06±3.64	0.534
Masa grasa (%)	26.47±8.72	25.92±8.28	27.34±9.69	0.680

Los datos son presentados como media \pm DE.

DE: Desviación estándar; EDSS: *Expanded disability status scale*; EM: Esclerosis múltiple; IMC: Índice de masa corporal; RR: Remitente recurrente; SP: Secundaria progresiva.

La Tabla 36 muestra los resultados neuromusculares. Se observó una interacción grupo x tiempo en la RFD 0-20 ms y en la RFD 0-50 ms en ambas piernas (RFD 0-30 en la pierna derecha: $F=22.8$, pierna izquierda: $F=4.9$; RFD 0-50

en la pierna derecha: $F=29.0$; pierna izquierda: $F=6.3$) con una mejora significativa en el post respecto al pre en el GE (RFD 0-30 en la pierna derecha: $ES=1.43$, pierna izquierda: $ES=0.98$; RFD 0-50 en la pierna derecha: $ES=1.68$; pierna izquierda: $ES=1.08$), y con diferencias significativas entre grupos al final del programa de entrenamiento en la RFD 0-30 ms en la pierna izquierda ($ES=0.98$). No se observaron efectos de grupo x tiempo en ninguna de las otras variables de RFD.

En cuanto a la movilidad (Tabla 36 y Figura Suplementaria en anexo 2), se observó una interacción de grupo x tiempo en el *sit-to-stand* ($F=11.23$) y en el TUG ($F=17.39$). Además, hubo un efecto principal en el *sit-to-stand* ($F=6.25$) y en el TUG ($F=6.37$) y un efecto principal de grupo en el *sit-to-stand* ($F=6.37$) y en el TUG (12.27). La comparación por pares mostró una mejora significativa en el GE en el post-entrenamiento respecto al pre (*sit-to-stand*: $ES=1.0$; TUG: $ES=1.0$). De forma añadida, se observaron diferencias significativas al final del programa en el *sit-to-stand* ($ES=1.1$) y en el TUG ($ES=1.1$).

Tabla 36. Rendimiento neuromuscular y test de movilidad.

a)

Variable	Grupo	Pre Media±DE	Post Media±DE	Post Hoc				
				Intra		Inter		
				<i>p</i>	ES	Tiempo	<i>p</i>	ES
<i>Rendimiento neuromuscular en la pierna derecha e izquierda</i>								
<u>Pierna derecha</u>								
RFD 0-30	GC	53.9±28.5	54.4±31.1	0.903	-0.1	Pre	0.192	0.620
(N/s)	GE	41.0±21.5	67.2±24.9	<0.001	-1.4	Post	0.247	0.291
RFD 0-50	GC	88.6±38.9	90.1±42.0	0.769	-0.1	Pre	0.435	0.414
(N/s)	GE	77.6±32.9	113.8±34.3	<0.001	-1.7	Post	0.120	0.441
RFD 0-100	GC	119.3±48.0	130.4±52.5	0.335	-0.5	Pre	0.254	0.309
(N/s)	GE	140.0±43.7	162.2±46.3	<0.001	-0.8	Post	0.109	0.446
RFD 0-200	GC	188.4±85.0	208.9±94.5	0.390	-0.5	Pre	0.265	0.302
(N/s)	GE	225.9±83.5	267.2±87.8	<0.001	-0.8	Post	0.113	0.448
<u>Pierna izquierda</u>								
RFD 0-30	GC	29.6±30.0	34.2±28.2	0.445	-0.3	Pre	0.217	0.442

(N/s)	GE	42.5±23.3	64.9±28.1	<0.001	-1.0	Post	0.010	0.983
RFD 0-50	GC	79.9±40.5	86.8±44.2	0.294	-0.5	Pre	0.981	0.063
(N/s)	GE	80.2±38.5	108.7±38.9	<0.001	-1.1	Post	0.186	0.427
RFD 0-100	GC	114.5±51.8	119.0±57.6	0.381	-0.3	Pre	0.283	0.324
(N/s)	GE	137.7±55.3	156.6±53.0	<0.001	-0.7	Post	0.093	0.537
RFD 0-200	GC	181.3±99.2	184.3±110.7	0.458	-0.1	Pre	0.232	0.369
(N/s)	GE	228.2±96.9	250.4±94.4	0.003	-0.4	Post	0.108	0.510
<i>Test de movilidad</i>								
<i>Sit-to-stand</i>	GC	1.2±0.7	1.3±0.7	1.000	0.3	Pre	0.367	0.723
(s)	GE	0.9±0.3	0.7±0.2	<0.001	1.0	Post	0.028	1.187
TUG (s)	GC	15.0±10.4	15.3±10.7	1.000	0.6	Pre	0.019	0.910
	GE	7.9±3.7	7.1±3.6	<0.001	1.1	Post	0.005	1.102

b)

Variable	ANOVA								
	Efecto del tiempo			Efecto del grupo			Tiempo x Grupo		
	F	P	η^2_p	F	P	η^2_p	F	P	η^2_p
<i>Rendimiento neuromuscular</i>									
<u>Pierna derecha</u>									
RFD 0-30	24.7	<0.001	0.50	0.1	0.995	0.01	22.8	<0.01	0.48
RFD 0-50	34.4	<0.001	0.58	0.2	0.652	0.01	29.0	<0.001	0.54
RFD 0-100	12.1	0.002	0.33	2.2	0.153	0.08	1.3	0.259	0.05
RFD 0-200	13.3	0.001	0.35	2.1	0.161	0.08	1.5	0.233	0.06
<u>Pierna izquierda</u>									
RFD 0-30	11.5	0.002	0.31	4.9	0.036	0.16	4.9	0.036	0.16
RFD 0-50	17.0	<0.001	0.40	0.5	0.469	0.02	6.3	0.019	0.20
RFD 0-100	7.0	0.014	0.22	2.1	0.157	0.08	2.7	0.115	0.10
RFD 0-200	2.4	0.132	0.09	2.2	0.151	0.08	1.4	0.247	0.05
<i>Test de movilidad</i>									
<i>Sit-to-stand</i>	6.6	0.019	0.19	6.3	0.018	0.19	11.2	0.002	0.29
TUG	6.4	0.018	0.19	12.3	0.002	0.32	17.4	<0.001	0.40

Los datos son presentados como media \pm DE.

GC: Grupo control; GE: Grupo experimental; DE: Desviación estándar; ES: Tamaño del efecto; RFD: Ratio de fuerza desarrollado; TUG: *Timed up and go test*.

La Figura 17 muestra los resultados de la percepción de la calidad de vida medida con el MSQOL-54. Se encontró una interacción de grupo x tiempo en la salud física ($F=9.349$, $p=0.005$), limitación de rol por problemas emocionales ($F=5.07$, $p=0.033$), bienestar emocional ($F=14.63$, $p<0.001$), percepción de salud ($F=16.95$, $p<0.001$), función social ($F=12.48$, $p=0.002$), función cognitiva ($F=11.62$, $p=0.002$), problemas de salud ($F=4.216$, $p=0.050$) y cambios en la salud ($F=10.812$, $p=0.003$). Además, se observó un efecto principal en el tiempo en el dolor, la energía, la percepción de salud y la calidad de vida general. Por lo tanto, los participantes que completaron el entrenamiento de fuerza mostraron una mejora en la percepción de la calidad de vida para todas las dimensiones en el cuestionario MSQOL-54, excepto para la satisfacción con la función sexual (Figura 17). Sin embargo, no se encontraron diferencias entre grupos en ninguna dimensión del MSQOL-54.

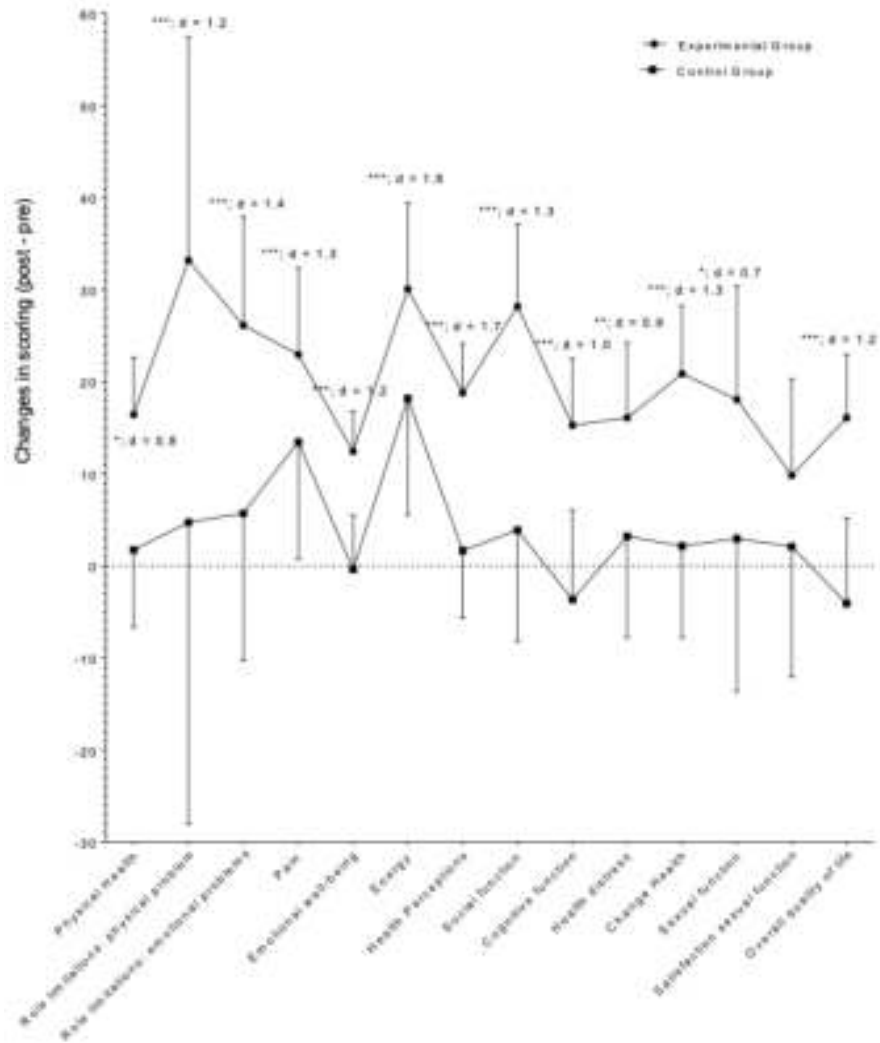


Figura 17. Cambios (post vs. pre-entrenamiento) tras el entrenamiento de fuerza con la fase concéntrica a máxima velocidad sobre el cuestionario *Multiple Sclerosis Quality of Life-54*.

*=p<0.05 pre-post entrenamiento; ***=p<0.001 pre-post entrenamiento.

4.5.2.5 Discusión

El presente ensayo clínico aleatorizado investigó los efectos de un programa de entrenamiento de fuerza con la fase concéntrica a máxima velocidad sobre la

RFD, la movilidad y la calidad de vida en personas con EM. Encontramos que 10 semanas de este entrenamiento podrían ser efectivas a la hora de mejorar la RFD temprana y la movilidad en una muestra de personas con EM. Además, la calidad de vida incrementó tras completar este programa de entrenamiento.

RFD: La RFD temprana mostró una mejora significativa tras la intervención en el GE respecto al GC. Para la RFD tardía, a pesar de que se encontraron diferencias pre-post en el GE, no se observaron diferencias entre grupos. Recientemente se ha sugerido que la RFD podría tener un mayor impacto en la marcha, la capacidad funcional, y el riesgo de caídas (419,537) que los valores de fuerza máxima. Desde nuestro conocimiento, hasta la fecha solo un estudio ha investigado la RFD en las personas con EM tras un programa de entrenamiento de fuerza, encontrando mejoras (139) en esta variable. En nuestro estudio, una tendencia al incremento se encontró en la RFD tardía tras la intervención. Una posible explicación para la ausencia de cambios podría ser la corta duración del programa. Futuros estudios deberían examinar si este tipo de entrenamiento con mayores duración podría provocar cambios en la RFD tardía.

De acuerdo con un estudio previo, un incremento en la RFD temprana está más relacionado con los mecanismos neurales, mientras que la RFD tardía está más afectada por mecanismos estructurales (467). En nuestro estudio, la RFD temprana mejoró en el GE, por lo que es presumible que las ganancias en la fuerza pudieran deberse a los mecanismos neurales, principalmente debido a un incremento en la sincronización, en el reclutamiento de unidades motoras, cambios en la excitabilidad de las neuronas motoras, alteración en la coactivación de los músculos antagonistas o en las frecuencias de descarga (294,538). Futuros estudios deberían explorar los mecanismos neuromusculares con el objetivo de mejorar la RFD tras este tipo de entrenamiento de fuerza.

Estudios previos han establecido que cuando el sistema nervioso central solicita máxima fuerza y velocidad, consigue grandes tasas de reclutamiento de unidades motoras en comparación con contracciones sostenidas (539), por lo que el estrés neuromuscular crónico durante este entrenamiento de fuerza a máxima velocidad podría conducir a un incremento en la habilidad de reclutar unidades

motoras durante esfuerzos máximos y submáximos. Se ha especulado que la frecuencia de descarga de las unidades motoras durante un movimiento a máxima velocidad es mayor que durante un movimiento controlado y moderado (540). Por lo tanto, estas adaptaciones podrían estar detrás de las mejoras en la RFD encontradas en nuestra muestra. Sin embargo, el curso de las adaptaciones en la frecuencia de descarga durante una contracción a velocidad máxima no fue medida, por lo que son desconocidos sus cambios. Mejorar la RFD en las personas con EM es crucial debido a los beneficios obtenidos en algunos de los síntomas más recurrentes de la enfermedad como son el equilibrio (147), el riesgo de caídas (541), la movilidad (22), la marcha (537) o la espasticidad (542).

Movilidad: La movilidad, medida a través del *sit-to-stand* y el TUG, mejoró tras las 10 semanas de entrenamiento en el GE respecto al GC, el cual no mostró cambios. En cuanto al TUG, estudios previos han mostrado beneficios tras la implementación de programas de entrenamientos de fuerza (142,149,399,400). Los cambios reportados por los autores varían desde el 9% (142) hasta el 26% (149). Aquellos estudios en los que se encontraron mayores mejoras, como en el estudio desarrollado por Aidar et al. (149), presentaron valores iniciales muy bajos (12.9 s) en comparación con el de otros estudios, como el de de Oliveira et al. (400) o Sabapathy et al. (142) (9.3 s y 7.5 s, respectivamente). En nuestro estudio encontramos un cambio del 11% en el GE, con unos valores iniciales de 7.9 s. Las mejoras en el rendimiento en el TUG en las personas con EM sugieren una posible mejora en la marcha y la habilidad para desarrollar AVD, como levantarse de la silla, lo cual es uno de los objetivos principales en el proceso de rehabilitación de estos pacientes. Bajo nuestro conocimiento, solo un ensayo clínico aleatorizado (139) ha analizado el efecto del entrenamiento de fuerza sobre el *sit-to-stand*, encontrando mejoras del 21% en el grupo de intervención (24 semanas de entrenamiento de fuerza de cuerpo completo al 65-85% 1-RM). De forma similar, el rendimiento en el *sit-to-stand* en nuestro estudio mejoró en un 22%, lo cual puede ser considerado como clínicamente relevante (543). La efectividad de los entrenamientos de fuerza sobre las variables de movilidad es prometedora y subraya la importancia de implementar este tipo de ejercicio físico en población con EM.

Calidad de vida: La calidad de vida autopercebida (MSQOL-54) mejoró significativa en todos los dominios para el GE, pero no en el GC. Una disminuida calidad de vida es uno de los principales problemas en la EM, por lo que estos resultados son prometedores e indican que el FVCRT puede revertir los citados problemas en la calidad de vida. Las mejoras en el componente físico en el MSQOL-54 en nuestra muestra de estudio pueden ser explicadas por los incrementos observados en los test de movilidad en el GE (544). Además, se observaron mejoras en el componente cognitivo en el cuestionario. Un reciente meta-análisis desarrollado por Ruiz-González et al. (77) sugiere que el ejercicio físico tiene un efecto positivo sobre el factor neurotrófico derivado del cerebro en enfermedades neurodegenerativas, como la EM, lo que puede explicar parcialmente las mejoras en la cognición en nuestro estudio.

Hasta la fecha, solo seis estudios han investigado los efectos del entrenamiento de fuerza sobre la calidad de vida en pacientes con EM (121,122,135,394,395,405). Los valores basales de estos estudios son similares a nuestros datos. Sin embargo, los resultados difieren entre ellos. Algunos autores encontraron mejoras (121,122,394,405), mientras que otros estudios no encontraron cambios (135,395) tras los programas de entrenamiento. Esta discrepancia puede deberse a la amplia variedad en el manejo de las variables de entrenamiento (por ejemplo, la intensidad, la carga, la frecuencia, las series, etc.) usadas en las intervenciones. En línea con nuestros resultados, los estudios que encontraron mejoras en la calidad de vida usaron intensidades de entrenamiento similares a las nuestras (moderadas o altas; 60-85% 1-RM) (121,122,394,405). Sin embargo, los dos estudios que no observaron cambios en la calidad de vida utilizaron intensidades bajas. Por ejemplo, Romberg et al. (135) usaron bandas elásticas y Frevel et al. (395) desarrollaron un programa de entrenamiento en casa por internet en el que los ejercicios en los que consistía el programa se ejecutaban únicamente con el peso corporal (sentadillas o zancadas, por ejemplo) o con pequeñas sobrecargas (bandas elásticas). Por todo ello, son necesarios más intervenciones con entrenamiento de fuerza a moderada y alta intensidad en personas con EM para confirmar nuestros resultados.

4.5.2.6 Limitaciones

El presente estudio contiene algunas limitaciones. Hubo heterogeneidad en la muestra (sexo, fenotipo de enfermedad y edad). Sin embargo, para contrarrestar este hecho, se desarrolló un análisis de covarianza con los niveles de EDSS, y no cambió la dirección y la potencia de los resultados. La muestra de este estudio presentó una EDSS entre 1 y 6, por lo que los resultados deberían ser tomados con cautela para las personas con EDSS > 6. Finalmente, los participantes no fueron cegados a la intervención. Sin embargo, debido a las características del estudio (ejercicio vs. no ejercicio), no fue posible el cegamiento de los participantes. Como futuras líneas de investigación proponemos el uso de la descomposición de la EMG de superficie para analizar los posibles cambios en el reclutamiento de unidades motoras y en la frecuencia de descarga durante las acciones máximas tras el programa de entrenamiento de fuerza en esta población. A pesar de las limitaciones, el estudio presenta algunas fortalezas que nos gustaría subrayar. Primero, el diseño del estudio fue un ensayo clínico aleatorizado, lo que añade valor a los resultados encontrados. En segundo lugar, el tamaño de la muestra fue considerablemente alto, teniendo en cuenta la dificultad en el reclutamiento de estos pacientes. Finalmente, las mediciones de la RFD en tan cortos periodos de tiempo (0-30 ms, 0-50 ms, 0-100 ms y 0-200 ms) nos permite ser más precisos en la dirección de las adaptaciones.

4.5.2.7 Conclusiones

10 semanas de entrenamiento de fuerza con la fase concéntrica a máxima velocidad voluntaria tiene el potencial de mejorar la RFD temprana y la calidad de vida autopercibida en las personas con EM. Por lo tanto, este tipo de entrenamiento podría ser una herramienta novedosa para optimizar los resultados del entrenamiento de fuerza en las personas con EM. Encontrar modos de ejercicio, como este tipo de entrenamiento, que tengan la capacidad de mejorar las variables neuromusculares y funcionales, dos de las capacidades más empeoradas en esta población, es un reto mayor en este campo de investigación. En este contexto, son necesarios más estudios que nos permitan entender mejor los efectos neuromusculares a diferentes tipos de entrenamiento en las personas

con EM con el objetivo de encontrar la modalidad que aporte más beneficios a esta población.

4.5.3 Effects of fast-velocity concentric training in people with Multiple Sclerosis: a randomized controlled trial.

Autores

Luis Andreu-Caravaca ^{1,2}

Domingo J. Ramos-Campo ³

Linda H. Chung ⁴

Pedro Manonelles ¹

Oriol Abellán-Aynés ^{1,2}

Jacobo Á. Rubio-Arias ⁵

¹ Cátedra Internacional de Medicina del Deporte, Universidad Católica de Murcia. Murcia, España.

² Facultad de Deporte, Universidad Católica de Murcia. Murcia, España.

³ Departamento de Educación, Universidad de Alcalá de Henares. Madrid, España.

⁴ Centro de Investigación en Alto Rendimiento Deportivo, Universidad Católica de Murcia. Murcia, España.

⁵ Departamento de Educación, Universidad de Almería. Almería, España.

Revista

Acta Neurologica Scandinavica

4.5.3.1 Resumen

Objetivo: Analizar los efectos del FVCRT sobre la fuerza, la marcha, la fatiga, la autopercepción física y el dolor en personas con EM.

Métodos: 30 personas con EM fueron aleatorizadas a un GE (n=18) o GC (n=12). El GE desarrolló 10 semanas de FVCRT de miembros inferiores. La MVIC durante la extensión de rodilla y la fuerza de agarre fueron evaluadas en ambos lados. La velocidad de la marcha, la resistencia de la marcha, la fatiga, la autopercepción física y el catastrofismo ante el dolor también se analizaron.

Resultados: Se encontraron diferencias inter-grupo en el lado derecho e izquierdo en la MVIC ($p=0.032$; $ES=-0.7$ y $p=0.009$; $ES=-0.9$) y en la fuerza de agarre ($p=0.003$; $ES=-1.0$ y $p=0.029$; $ES=-0.7$). Tras el FVCRT se encontró un incremento en la MVIC ($p<0.001$; $ES=-1.7$ y $p<0.001$; $ES=-1.3$) y en la fuerza de agarre ($p<0.001$; $ES=-1.3$ y $p<0.001$; $ES=-1.3$) en el lado derecho e izquierdo, respectivamente. La velocidad de la marcha ($p=0.023$; $ES=1.306$), resistencia de la marcha ($p<0.001$; $ES=1.123$), fatiga sintomática ($p=0.004$; $ES=0.610$) y percepción del dolor ($p<0.001$; $ES=1.018$) mejoraron en el GE.

Conclusiones: El FVCRT de miembro inferior mejora la fuerza de los miembros superiores e inferiores, la marcha, la fatiga sintomática y la percepción de dolor en personas con EM.

4.5.3.2 *Introducción*

La EM es una enfermedad crónica desmielinizante del sistema nervioso central, la cual es comúnmente diagnosticada en jóvenes adultos. La prevalencia mundial de la EM se estima alrededor de 2.2 millones de personas (545). Durante el curso de la enfermedad se produce una degeneración de la mielina que recubre los axones (546), dando lugar a una dificultad en la transmisión nerviosa (547). Consecuentemente, las personas con EM desarrollan problemas motores y sensoriales. La severidad de estos problemas depende del progreso de la enfermedad, variando desde problemas menores hasta importantes deficiencias que incrementan significativamente el estado de discapacidad de estos pacientes (219). Entre los muchos síntomas de la enfermedad, la debilidad muscular es uno de los más prevalentes (20,27,260). Una explicación para esto es que las personas con EM tienen una menor capacidad de activar las unidades motoras de los músculos de los miembros inferiores (27,28). De forma similar, la máxima fuerza voluntaria está disminuida en esta población (20,27,548), lo cual implica importantes problemas clínicos como un pobre equilibrio (31) o una empeorada capacidad funcional (22,274). Por tanto, la discapacidad neuromuscular puede afectar gravemente la marcha y la movilidad en estas personas (32). Los efectos negativos en la cinemática de la marcha, la velocidad de la marcha y la resistencia de la marcha pueden conducir a un descenso significativo en la calidad de vida (344). Por esta razón, la mejora de la marcha en las personas con EM es un objetivo prioritario para rehabilitadores y profesionales del ejercicio. Junto con los problemas neurales y motores, las personas con EM presentan diferentes problemas psicofisiológicos como una alta percepción de fatiga sintomática (36), alta percepción de dolor (37) o una baja autopercepción física (549).

En un esfuerzo para revertir la sintomatología de la EM, el entrenamiento de fuerza se ha erigido como una herramienta capaz de mejorar la activación de los músculos de los miembros inferiores (134). Diferentes meta-análisis han demostrado mejoras en la MVIC tras entrenamientos de fuerza tradicionales (20,195,427). Además, se han encontrado importantes beneficios neuromusculares (por ejemplo, la conducción neural) tras tres semanas de entrenamiento de fuerza máxima (134), así como mejoras en la resistencia de la marcha o la velocidad de la

marcha (427). De forma específica, un meta-análisis llevado a cabo por Pearson et al. (550) demostró que el entrenamiento de fuerza mejora la resistencia de la marcha y la velocidad de la marcha en participantes con EM. Además, estudios previos concluyen que existe una relación estrecha entre la fuerza de los miembros inferiores y la marcha, lo que sugiere la necesidad de mejorar el rendimiento neuromuscular para conseguir beneficios en la movilidad general y en la calidad de vida (274).

Recientemente, algunos estudios han examinado los beneficios del entrenamiento de fuerza usando contracciones a máxima velocidad durante la fase concéntrica del movimiento, llamado FVCRT, sobre la fuerza y la capacidad funcional en adultos sanos (143) y en población mayor (145,534). Además, estos autores sugieren que el FVCRT conduce a importantes adaptaciones neuromusculares (143,145,534) que podrían ser beneficiosas para población con EM. La intención de producir fuerza a la máxima velocidad durante la fase concéntrica solicita importantes demandas neurales (428). Además, estas adaptaciones neuromusculares conducen a mayores ganancias en la capacidad funcional y el equilibrio, entre otros (145). En este contexto, estudios previos como los desarrollados por el grupo de Dalgas et al. (79,121,146) han desarrollado programas de entrenamiento utilizando la fase concéntrica a la máxima velocidad voluntaria en sus intervenciones de entrenamiento de fuerza, resultando en mejoras en la fuerza máxima tras los programas en las personas con EM. Sin embargo, los estudios en esta línea son todavía escasos.

Junto con los beneficios del entrenamiento de fuerza sobre el control motor, el ejercicio físico en general también aporta mejoras en el estado psicológico y la percepción de la fatiga en poblaciones con y sin patologías (551–553). El entrenamiento de fuerza, en particular, tiene un impacto positivo sobre la autopercepción física en personas con EM (121). Además, la fatiga sintomática (121,554) puede también verse disminuida tras un programa de entrenamiento de fuerza en población con esta enfermedad. En esta línea, un estudio desarrollado por Vincent et al. (555) también muestra que el ejercicio de fuerza puede disminuir tanto el dolor como el catastrofismo ante el dolor en personas obesas con dolor de espalda.

Las adaptaciones estructurales que se derivan del entrenamiento de fuerza han sido demostradas y son las responsables de parte de las ganancias en fuerza. Sin embargo, las adaptaciones neurales (incrementos en la frecuencia de descarga o mayores reclutamientos de unidades motoras (556)) son importantes y determinan los incrementos en la fuerza y podrían explicar las mejoras en los miembros no entrenados tras periodos de entrenamiento de fuerza. A pesar de que algunos recientes estudios han analizado los beneficios del entrenamiento de fuerza tradicional sobre la fuerza muscular de los miembros entrenados, no existen estudios que hayan examinado directamente las mejoras en el miembro superior tras entrenamientos de fuerza de miembro inferior. Además, las mejoras neurales que se derivan del FVCRT han sido estudiadas en otras poblaciones (145), pero no en EM. A pesar de que el entrenamiento de fuerza tradicional reporta interesantes beneficios, el FVCRT podría ser un tipo de entrenamiento más apropiado a la hora de generar mayores adaptaciones neuromusculares (557), las cuales conducirían a mejoras sustanciales en la marcha y el equilibrio.

Por lo tanto, los principales objetivos de este ensayo clínico aleatorizado fueron: 1) analizar los beneficios de 10 semanas de FVCRT sobre la fuerza del miembro superior e inferior; 2) conocer el impacto de este entrenamiento sobre la velocidad de la marcha y la resistencia de la marcha; 3) analizar el beneficio del FVCRT sobre la percepción de la fatiga, el catastrofismo ante el dolor y la autopercepción física medida a través de cuestionarios en personas con EM. Nuestra hipótesis fue que el FVCRT provocará mejoras en la fuerza de los miembros inferiores y también en el de los superiores (debido a las ganancias neurales) (556). Además, la segunda hipótesis es que el FVCRT conducirá a un incremento en el rendimiento de la marcha y la autopercepción física, así como a una disminución de la fatiga sintomática y el catastrofismo ante el dolor.

4.5.3.3 Métodos

Diseño del estudio y procedimiento de evaluación: Se llevó a cabo un ensayo controlado aleatorizado simple ciego, con dos brazos (GE y GC) y que consistió en una intervención de 10 semanas. Todas las sesiones de entrenamiento y evaluaciones se llevaron a cabo en el Centro Deportivo de la UCAM (Murcia,

España). Para analizar los beneficios del FVCRT sobre la fuerza máxima, la velocidad de la marcha, la resistencia de la marcha, la percepción de la fatiga, la autopercepción física y el catastrofismo ante el dolor se realizaron mediciones antes y después de las 10 semanas de FVCRT en los GE y GC. El ensayo fue aprobado por el Comité de Ética Científica de la Universidad Católica de Murcia y se ajustó a la Declaración de Helsinki (218). El diseño del ensayo siguió las directrices del Consort para los ensayos clínicos aleatorizados y se registró en ClinicalTrials.gov (identificador: NCT04452760).

Participantes: 30 individuos con EMRR o EMSP participaron en el estudio. Siguiendo a Kim y Shin (558), se creó una secuencia de aleatorización utilizando Excel 2016 (Microsoft, Redmond, WA, EE.UU.) con una asignación 3:2 utilizando una tabla de números aleatorios por uno de los miembros del personal de investigación que se especializó en el análisis estadístico. Las personas con EM tenían que estar en la fase estable de la enfermedad y ser capaces de andar más de 100 metros. Los criterios de exclusión fueron los siguientes: 1) EDSS <1 o >6, 2) haber experimentado una recaída en los 12 meses anteriores, 3) estar en tratamiento con corticosteroides en los dos meses antes de la inclusión en el estudio y 4) haber realizado entrenamiento de fuerza en los cuatro meses anteriores. Los participantes leyeron y firmaron el documento de consentimiento informado antes de participar en el estudio. Se excluyó a los participantes que no cumplieron >10% de las sesiones de entrenamiento previstas.

Procedimientos: El FVCRT de las extremidades inferiores, de 10 semanas de duración, se realizó tres veces por semana con al menos 48 h de descanso entre sesiones. Antes de cada sesión de ejercicios, los participantes realizaron un protocolo de calentamiento estandarizado que consistía en 5 min de cicloergómetro, ejercicios de movilidad de las extremidades inferiores y cinco repeticiones al 40% de 1-RM para cada ejercicio. Los cuatro ejercicios para las extremidades inferiores eran: prensa de piernas, extensión unilateral de piernas, extensión bilateral de caderas y flexión plantar sentada. Los ejercicios se realizaron en máquinas de pesas convencionales (Technogym, Cesena, Italia). La intensidad, las series, las repeticiones y el descanso entre series se determinaron según las recomendaciones publicadas (144) (Tabla 37). La carga de

entrenamiento se individualizó y se basó en la 1-RM para cada ejercicio antes del inicio del estudio. Se enfatizó en que el peso debía bajarse de forma controlada con una breve pausa al final, seguida de una producción de fuerza máxima en la fase concéntrica para maximizar el componente neural (144). La carga 1-RM se estimó realizando cuatro series de cada ejercicio, con el siguiente protocolo: una serie de 10 repeticiones al 50% de la 1-RM percibida, una serie de cinco repeticiones al 75% de la 1-RM percibida y una serie de una repetición al 100% de la 1-RM. Los participantes descansaron durante 5 min entre las series. Si el participante podía realizar más de una repetición en la cuarta serie, la 1-RM se estimó en base a recomendaciones anteriores (535). Durante el FVCRT, el investigador aumentaba la carga en un 2-5% si el voluntario podía realizar ≥ 2 repeticiones más que el número predeterminado, pero siempre con la consideración de tener dos repeticiones en reserva. El investigador registró un diario detallado al final de cada sesión en el que se apuntaba el ejercicio, el peso levantado, el número de repeticiones y el número de series completadas para cada participante.

Tabla 37. Programa de entrenamiento de fuerza con la fase concéntrica a la máxima velocidad voluntaria.

Semana	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Intensidad (% 1-RM)	60	65	70	75	60	65	70	75	75	60
Series por ejercicio	2	3	3	4	2	3	3	3	4	2
Repeticiones	15	13	9	8	15	13	9	8	8	15
Descanso entre series (s)	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120

1-RM: Repetición máxima; FVCRT: *Fast-velocity concentric resistance training*.

Evaluación de las variables: El mismo evaluar llevó a cabo las mediciones pre y post intervención. Un investigador no involucrado en la intervención ni en la asignación de los grupos analizó todas las variables.

Fuerza máxima de miembro inferior y superior: Los participantes se sentaron en la silla dinamométrica isocinética (Biodex Medical System, NY) con ambas piernas flexionadas a 90° y el tobillo de la pierna de medición sujeto

directamente a un aparato personalizado con una célula de carga (Modelo SML500, Interface Scottsdale, AZ, EE.UU.). Para evaluar la MVIC en cada pierna se animó verbalmente a los participantes a aplicar "toda la fuerza posible" durante dos contracciones máximas. Los participantes realizaron dos MVIC de 5 s con 3 min de descanso entre las contracciones. Siempre se evaluó primero la pierna derecha y se utilizó para el análisis el ensayo con la mayor MVIC.

Para evaluar el miembro superior, los participantes se colocaron con los codos totalmente extendidos y separados del tronco. En esta posición se midió la fuerza isométrica de agarre de la mano durante 5 s utilizando el dinamómetro electrónico de mano (TL-LSC100, Trailite, Ahaus, Alemania). Los participantes realizaron tres ensayos con cada mano (derecha e izquierda) y se dio un intervalo de descanso de 60 s entre los intentos. Se registró el valor más alto. Se consideró que el lado fuerte era el que presentaba un valor más alto en las mediciones anteriores a la intervención.

Variabes de marcha: La velocidad de la marcha se midió con el 10-MWT. Para ello, se colocaron dos fotocélulas (Witty, Microgate, Italia) en los metros 6 y 10. Los participantes ejecutaron el test tan rápido como pudieron sin correr. Se realizaron dos intentos con 2 min de descanso. El menor tiempo conseguido fue utilizado para el análisis.

Para evaluar la resistencia de la marcha, los participantes ejecutaron el 6-MWT utilizando una velocidad auto-seleccionada. La pista de pruebas era rectangular (40 x 20 m), y los conos definían las esquinas. Se permitía descansar durante la prueba si el participante lo necesitaba, pero el tiempo no se detenía durante el periodo de descanso. Se registró la distancia total recorrida en metros.

Autopercepción física: La autopercepción física, validada por Grandmontagne et al. (262), constaba de seis subescalas que evaluaban la autopercepción en competencia deportiva, condición física, atractivo físico, fuerza física, autopercepción física general y autopercepción general.

Escala de catastrofismo ante el dolor: Se utilizó la Escala de Catastrofismo ante el dolor para evaluar los sentimientos catastróficos relacionados con el dolor (por ejemplo, las experiencias dolorosas) (559). Las puntuaciones de las tres subescalas examinaban la rumiación y la impotencia. Cada una de las 13 preguntas tenía una escala de cinco puntos cuyos puntos finales eran <0> nada y <4> todo el tiempo. Una puntuación más baja indicaba un catastrofismo ante el dolor bajo o nulo.

Escala de severidad de la fatiga: La percepción de la fatiga se midió con la escala unidimensional de severidad de la fatiga (FSS) (560), un cuestionario validado para la población con EM. La reproducibilidad test-retest de la FSS es alta (560). Una puntuación más alta en FSS indica un alto nivel de fatiga.

Análisis estadístico: El análisis estadístico se realizó con el programa informático SPSS (v.24.0). Se calcularon los análisis descriptivos (media y DE). La prueba de Shapiro Wilks verificó el supuesto de normalidad antes de utilizar las pruebas paramétricas, y la prueba de Levene determinó la homogeneidad de la varianza. Un análisis de varianza (ANOVA) de dos vías y medidas repetidas analizó los efectos del programa de entrenamiento de fuerza de las extremidades inferiores (modelo lineal general; dos puntos temporales (pre y post intervención) y dos grupos (GE y GC). Se realizaron pruebas post hoc (Bonferroni) cuando se observaron efectos de interacción significativos (grupo x tiempo). La Eta cuadrada parcial (η^2_p) para el análisis de la varianza calculó el tamaño del efecto, y la *d* de Cohen (ES) evaluó la diferencia estandarizada entre dos medias. Un nivel de $p < 0.05$ estableció la significación estadística.

4.5.3.4 Resultados

El diagrama de flujo de inclusión y las características de los participantes se presentan en la Tabla 38 y la Figura 18, respectivamente. Todos los participantes completaron la intervención y fueron incluidos en el análisis de los datos. Ningún participante mostró efectos adversos relacionados con el entrenamiento de fuerza. Además, no se observaron diferencias entre grupos al inicio de la intervención.

Tabla 38. Características de los participantes.

Características	Todos (n=30)	GE (n=18)	GC (n=12)	<i>p</i>
Sexo (hombre:mujer)	15:15	10:8	5:7	
Fenotipo (RR:SP)	27:3	16:2	11:1	
Edad (años)	46.21±10.43	44.89±10.62	48.36±10.23	0.394
EDSS	3.21±1.51	3.17±1.65	3.27±1.33	0.858
Peso (kg)	68.51±11.55	67.19±10.63	70.67±13.17	0.442
Altura (cm)	166.86±6.95	166.44±7.32	167.54±6.58	0.687
IMC (kg*m ⁻²)	24.56±3.29	24.26±3.12	25.06±3.64	0.534
Masa grasa (%)	26.47±8.72	25.92±8.28	27.34±9.69	0.680

Los datos se presentan como media ± DE.

GC: Grupo control; GE: Grupo experimental; EDSS: *Expanded disability status scale*; IMC: Índice de masa corporal; RR: Remitente recurrente; SP: Secundaria progresiva.

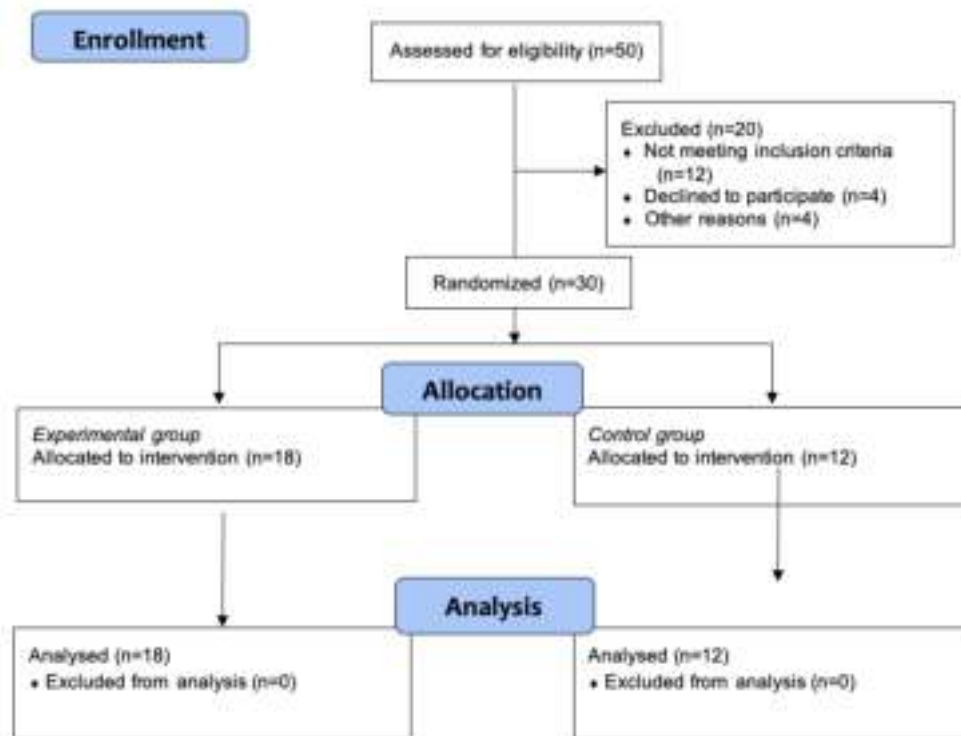


Figura 18. Diagrama de flujo de inclusión, asignación y análisis de los participantes.

La Tabla 39 muestra los resultados de la fuerza. Hubo un efecto de interacción grupo x tiempo en la MVIC en ambas piernas (derecha: $p < 0.001$; izquierda: $p < 0.001$), mostrando una mejora significativa de antes a después del entrenamiento en el GE (derecha: $p < 0.001$; izquierda: $p < 0.001$) y diferencias significativas entre grupos al final de la intervención (derecha: $p = 0.032$; izquierda: $p = 0.009$). Además, hubo un efecto de interacción grupo x tiempo en la fuerza de agarre en ambos lados (derecho: $p = 0.004$; izquierdo: $p = 0.004$) con una mejora significativa en el GE debido al programa de entrenamiento (derecho: $p < 0.001$; izquierdo: $p < 0.001$) y diferencias significativas entre grupos al final de la intervención (derecho: $p = 0.003$; izquierdo: $p = 0.029$).

Tabla 39. Fuerza máxima del miembro superior e inferior en el lado derecho e izquierdo.

a)

Variable	Grupo	Pre Media±DE	Post Media±DE	Post Hoc				
				Intra		Inter		
				<i>p</i>	ES	<i>p</i>	ES	
<i>Lado derecho</i>								
MVIC (N)	GC	366.9±125.0	373.6±131.5	0.711	-0.20	Pre	0.580	-0.07
	GE	395.6±134.3	519.3±182.1	0.001	-1.70	Post	0.032	-0.72
Fuerza de agarre (N)	GC	26.3±8.6	26.9±8.3	0.436	-0.30	Pre	0.043	-0.70
	GE	33.5±8.7	37.7±8.6	0.001	-1.30	Post	0.003	-1.07
<i>Lado izquierdo</i>								
MVIC (N)	GC	283.5±143.6	284.1±143.6	0.973	0.01	Pre	0.106	-0.53
	GE	376.6±140.5	480.1±195.5	0.001	-1.30	Post	0.01	-0.94
Fuerza de agarre (N)	GC	25.2±7.8	30.6±9.3	0.823	-0.10	Pre	0.12	-0.47
	GE	25.3±7.7	33.5±9.7	0.001	-1.30	Post	0.03	-0.74

b)

Variable	ANOVA								
	Efecto del tiempo			Efecto del grupo			Tiempo x Grupo		
	F	P	η^2_p	F	P	η^2_p	F	P	η^2_p
<i>Lado derecho</i>									
MVIC	29.7	<0.001	0.54	2.4	0.137	0.09	23.9	0.001	0.49

Fuerza de agarre	18.8	<0.001	0.43	7.4	0.012	0.23	9.9	0.004	0.28
<i>Lado izquierdo</i>									
MVIC	20.5	<0.001	0.45	5.5	0.027	0.18	20.0	<0.001	0.44
Fuerza de agarre	12.3	0.002	0.33	3.9	0.059	0.14	10.0	0.004	0.29

Los datos son presentados como media \pm DE.

GC: Grupo control; GE: Grupo experimental; DE: Desviación estándar; ES: Tamaño del efecto; MVIC: Fuerza voluntaria isométrica máxima.

En cuanto a la velocidad de la marcha y la resistencia de la marcha (Tabla 40), no se observó ningún efecto de interacción grupo \times tiempo en ninguna de las variables. Hubo un efecto principal del tiempo en las pruebas de marcha de 10-MWT ($p=0.010$) y 6-MWT ($p<0.001$), mostrando una mejora significativa del GE desde antes hasta después del programa de entrenamiento (10-MWT: $p=0.023$; 6-MWT: $p<0,001$). Además, se observaron diferencias significativas al final del programa en el 10-MWT en el GE ($p=0.041$).

Tabla 40. Velocidad y resistencia de la marcha.

a)

Variable	Grupo	Pre	Post	Post Hoc				
				Intra		Inter		
				Media \pm DE	Media \pm DE	<i>p</i>	ES	<i>p</i>
10-MWT (s)	GC	8.7 \pm 7.7	7.96 \pm 7.2	0.071	0.376	Pre	0.056	0.774
	GE	4.5 \pm 3.0	3.8 \pm 2.8	0.023	1.306	Post	0.041	0.834
6-MWT (m)	GC	356.2 \pm 246.7	393.9 \pm 310.6	0.248	0.324	Pre	0.324	0.389
	GE	445.7 \pm 218.8	559.3 \pm 237.5	0.001	1.123	Post	0.123	0.617

b)

Variable	ANOVA								
	Efecto del tiempo			Efecto del grupo			Tiempo \times Grupo		
	F	P	η^2_p	F	P	η^2_p	F	P	η^2_p
10-MWT	8.9	0.010	0.26	4.36	0.05	0.14	0.0	0.97	0.0
6-MWT	13.7	0.010	0.35	1.82	0.19	0.07	3.45	0.08	0.12

Los datos son presentados como media \pm DE.

6-MWT: Test de 6 min marcha; 10-MWT: Test de 10 m marcha; GC: Grupo control; GE: Grupo experimental; DE: Desviación estándar; ES: Tamaño del efecto.

Por último, la Tabla 41 muestra los resultados de la autopercepción física, la fatiga y la percepción del dolor. Los ítems del cuestionario de autopercepción física que mostraron un efecto de interacción grupo x tiempo fueron la condición física ($p=0.010$) y la autopercepción física general ($p=0.030$). Los ítems del cuestionario de catastrofismo ante el dolor que revelaron una interacción grupo x tiempo fueron la impotencia ($p=0.003$), la magnificación ($p=0.020$) y la escala total de catastrofismo ante el dolor ($p=0.010$). Se observó un deterioro significativo de la condición física en el GC ($p=0.043$), mientras que en el GE se observó una mejora de la indefensión ($p=0.001$), la magnificación ($p<0.001$) y la escala total de catastrofismo ante el dolor ($p<0.001$) al final del programa. No se observó ningún otro efecto de interacción grupo x tiempo en ninguna de las variables analizadas.

Tabla 41. Cuestionarios de autopercepción física, severidad de la fatiga y catastrofismo ante el dolor.

a)

Variable	Grupo	Pre Media \pm DE	Post Media \pm DE	Post Hoc				
				Intra		Inter		
				<i>p</i>	ES	<i>p</i>	ES	
<i>Autopercepción física</i>								
Competencia deportiva	GC	16.9 \pm 1.7	15.8 \pm 2.3	0.391	0.449	Pre	0.671	0.164
	GE	17.9 \pm 7.8	18.2 \pm 6.7	0.778	0.057	Post	0.264	0.437
Condición física	GC	16.3 \pm 3.3	14.4 \pm 2.5	0.043	1.052	Pre	0.209	0.492
	GE	13.6 \pm 6.5	14.7 \pm 7.4	0.108	0.335	Post	0.878	0.059
Atractivo físico	GC	18.9 \pm 3.1	18.0 \pm 3.4	0.404	0.292	Pre	0.516	0.252
	GE	20.4 \pm 7.0	20.4 \pm 6.8	0.948	0.015	Post	0.218	0.421
Fuerza física	GC	16.2 \pm 3.3	15.6 \pm 3.4	0.538	0.399	Pre	0.993	0.004
	GE	16.2 \pm 4.7	16.2 \pm 4.6	1.000	0.000	Post	0.746	0.125
Autoperc.	GC	16.5 \pm 2.8	15.3 \pm 2.9	0.756	0.609	Pre	0.207	0.495

Fís. Gen.	GE	19.1±6.3	20.1±6.3	0.591	0.359	Post	0.026	0.898
Autoperc.	GC	16.1±2.2	16.4±2.2	0.745	0.140	Pre	0.024	0.915
Gen.	GE	19.6±4.5	19.9±5.1	0.554	0.124	Post	0.035	0.848
<i>FSS</i>								
Percepción	GC	42.9±10.9	42.1±10.0	0.811	0.162	Pre	0.568	0.221
fatiga	GE	39.4±17.9	31.1±16.1	0.004	0.610	Post	0.053	0.774
<i>Catastrofismo ante el dolor</i>								
Rumiación	GC	5.6±4.4	5.4±4.8	0.552	0.183	Pre	0.659	0.171
	GE	4.9±4.4	3.3±3.5	0.001	0.775	Post	0.198	0.505
Impotencia	GC	6.0±5.3	6.8±5.5	0.254	0.302	Pre	0.949	0.024
	GE	5.9±4.0	3.8±2.6	0.001	0.992	Post	0.057	0.760
Magnificación	GC	3.8±3.0	3.8±3.3	1.000	0.000	Pre	0.600	0.203
	GE	3.2±2.9	1.9±2.0	0.001	0.972	Post	0.057	0.761
Total	GC	15.5±12.4	16.0±13.2	0.706	1.200	Pre	0.738	0.129
	GE	14.0±10.5	9.1±6.9	0.001	1.018	Post	0.073	0.715

b)

Variable	ANOVA								
	Efecto del tiempo			Efecto del grupo			Tiempo x Grupo		
	F	P	η^2_p	F	P	η^2_p	F	P	η^2_p
<i>Autopercepción física</i>									
Competencia deportiva	0.3	0.610	0.01	0.7	0.420	0.02	0.7	0.400	0.03
Condición física	0.4	0.520	0.02	0.3	0.590	0.01	7.3	0.010	0.21
Atractivo físico	0.4	0.540	0.01	0.9	0.370	0.03	0.5	0.490	0.02
Fuerza física	0.2	0.630	0.01	0.1	0.870	0.01	0.2	0.630	0.01
Autoperc. Fís. Gen.	0.1	0.850	0.01	3.5	0.070	0.12	5.2	0.030	0.16
Autoperc. Gen.	0.4	0.540	0.01	6.0	0.020	0.18	0.1	0.910	0.01
<i>FSS</i>									
Percepción de	0.8	0.040	0.14	1.9	0.180	0.06	3.0	0.090	0.10

la fatiga									
<i>Catastrofismo ante el dolor</i>									
Rumiación	6.8	0.020	0.2	0.8	0.380	0.03	3.4	0.080	0.11
Impotencia	1.9	0.180	0.07	1.0	0.330	0.04	10.4	0.010	0.28
Magnificación	6.6	0.020	0.20	1.5	0.230	0.05	6.6	0.020	0.20
Total	5.9	0.020	0.18	1.2	0.290	0.04	9.1	0.010	0.25

Los datos son presentados como media \pm DE.

GC: Grupo control; GE: Grupo experimental; DE: Desviación estándar; ES: Tamaño del efecto; FSS: Escala de severidad de la fatiga.

4.5.3.5 *Discusión*

El presente ensayo clínico aleatorizado demuestra que el FVCRT de miembros inferiores mejora no sólo la fuerza de los miembros inferiores, sino también la de los superiores. Además, la velocidad de la marcha y la resistencia de la marcha, y hasta cierto punto la fatiga sintomática y la percepción del dolor, mejoraron después del FVCRT.

Fuerza máxima: Nuestro programa de entrenamiento se centró en los ejercicios de las extremidades inferiores principalmente por dos razones. La primera se basa en el mayor déficit neuromuscular que presentan las personas con EM en las extremidades inferiores en comparación con las superiores (20). La segunda razón es la relación entre la fuerza de los miembros inferiores y otras variables deterioradas en esta población, como la marcha y el equilibrio (274,283). Nuestro estudio demostró que 10 semanas de FVCRT de las extremidades inferiores mejoran la fuerza máxima de los extensores de la rodilla en un 31.7% en comparación con el pre en la pierna derecha y en un 26.7% en la pierna izquierda. Curiosamente, la fuerza de agarre de la mano también aumentó en un 12.53% para la mano derecha y en un 32.41% para la mano izquierda. En consonancia con nuestros resultados, estudios anteriores han demostrado aumentos en la fuerza máxima, principalmente en los músculos de las extremidades inferiores, después de 8-12 semanas de programas de entrenamiento de fuerza tradicional en población con EM (115,271). Una reciente revisión sistemática con meta-análisis ha demostrado la eficacia del entrenamiento de fuerza para mejorar la fuerza de

los miembros inferiores en personas con EM (561). El déficit de fuerza máxima de las extremidades inferiores es uno de los principales problemas de las personas con EM, por lo que mejorarla es un aspecto crucial en la rehabilitación de esta población (20). Además, la mejora de la fuerza máxima se ha asociado a un aumento de la movilidad (274) y a una reducción del riesgo de caídas (562) en esta población.

Curiosamente, la fuerza máxima del agarre de la mano aumentó significativamente en ambas manos después de las 10 semanas de FVCRT en el GE, a pesar de que el programa de entrenamiento solo se dirigía a los músculos de las extremidades inferiores. Las mejoras en la fuerza de la parte superior del cuerpo (miembro no entrenado) reflejan adaptaciones a nivel neural. Las mejoras en las extremidades no entrenadas en nuestro estudio sugieren que hubo incrementos en el reclutamiento y la sincronización de las unidades motoras, mayores frecuencias de descarga, mayor excitabilidad motoneuronal espinal y un aumento en el impulso motor eferente (428,540). Se observó un gran ES en la fuerza del agarre de la mano, lo que sugiere una posible adaptación neuromuscular en los miembros superiores no entrenados. La fuerza de agarre de la mano es un indicador de la fuerza general y se asocia con numerosos resultados de salud clínicamente relevantes (563). Investigaciones anteriores han demostrado una estrecha relación de los valores de agarre de la mano con la mortalidad (564), la calidad de vida (565), la capacidad funcional (566) y el menor riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares (567). Incluso se ha establecido una relación entre la fuerza de las extremidades superiores y el rendimiento en la marcha en las personas con EM (421).

Se sugiere que el FVCRT provoca mayores adaptaciones neuronales que el entrenamiento de fuerza tradicional a velocidades concéntricas bajas-moderadas (568). La intención de producir fuerza a la máxima velocidad durante la fase concéntrica conduce a una mayor sincronización y reclutamiento de las unidades motoras (428), mayores frecuencias de descarga y un mayor impulso motor eferente (540). Estos factores pueden ser los mecanismos subyacentes que explican las mayores adaptaciones neurales de este tipo de entrenamiento. Por lo tanto, en nuestro estudio, aunque solo se entrenaron los músculos de las extremidades

inferiores, parece que las adaptaciones neurales logradas durante las 10 semanas de FVCRT mejoraron la fuerza también en las extremidades superiores no entrenadas. Esta mejora de la fuerza en las extremidades no entrenadas puede ser una alternativa prometedora para las personas con EM que presentan altos niveles de discapacidad en las extremidades inferiores, ya que podrían realizar el FVCRT sobre las extremidades superiores y podrían aumentar la fuerza muscular de las extremidades inferiores a través de la adaptación neural.

Velocidad y resistencia de la marcha: Tanto la velocidad de la marcha (10-MWT; Δ -15,6% y gran ES) como la resistencia de la marcha (6-MWT; Δ 25,5% y gran ES) mejoraron significativamente en el GE tras las 10 semanas de entrenamiento de fuerza de las extremidades inferiores. Las mejoras en la marcha son uno de los objetivos de la rehabilitación en la EM, principalmente debido a la alta prevalencia de los déficits de la marcha presentes en esta población (284,350). La fisioterapia (569), el entrenamiento aeróbico (339) y el entrenamiento de la marcha asistido por robot (344,356,359) han sido ampliamente examinados por otros autores, encontrando beneficios moderados en el rendimiento de la marcha. Además, de acuerdo con nuestros resultados, el entrenamiento de fuerza también ha demostrado ser una herramienta eficaz para mejorar tanto la velocidad de la marcha como la resistencia a la misma en personas con una discapacidad moderada por EM (114,115). Un meta-análisis reciente realizado por Taul-Madsen et al. (561) estableció que el entrenamiento de fuerza y el entrenamiento aeróbico son igualmente eficaces para mejorar el rendimiento de la prueba de marcha corta y larga en personas con EM. El mecanismo subyacente de las mejoras en la marcha puede deberse al aumento de la fuerza de la parte inferior del cuerpo (MVIC), así como a las adaptaciones neurales evidenciadas por la mejora de la fuerza de las extremidades superiores encontradas en el GE.

Según estudios anteriores, un cambio del 12% (570) al 20% (571) en las pruebas de marcha suele considerarse clínicamente significativo en personas con discapacidad moderada por EM. En nuestro estudio, el GE mejoró la velocidad de la marcha en un 16.9% y la resistencia de la marcha en un 25.5% después del FVCRT, lo que está dentro del rango mencionado. Además, las diferencias entre los grupos en el momento de la finalización fueron del 109.5% en la velocidad de

la marcha y del 42.0% en la resistencia de la marcha. Un meta-análisis previo establece que los programas de entrenamiento de menos de 3 meses son eficaces para mejorar el rendimiento de la marcha (373). Por lo tanto, nuestros resultados sugieren que el FVCRT de las extremidades inferiores puede producir mayores efectos en un periodo de tiempo más corto sobre la velocidad de la marcha y la resistencia de la marcha que otros protocolos de ejercicio propuestos para esta población, debido a las mayores adaptaciones neurales en comparación con otros tipos de entrenamiento de fuerza. Sin embargo, se necesitan más estudios para examinar el efecto de diferentes duraciones y tipos de programas de entrenamiento de fuerza sobre las variables de la marcha en la población con EM.

Catastrofismo ante el dolor, autopercepción física y percepción de fatiga:

El GE disminuyó significativamente los niveles de percepción de la fatiga y todas las subescalas de la escala de catastrofismo ante el dolor (rumiación, impotencia, magnificación y total) después de la intervención con efectos moderados y grandes. El GC no experimentó cambios pre-post. Sin embargo, los niveles de autopercepción física no cambiaron en ninguno de los dos grupos. La disminución de la percepción de la fatiga es un objetivo crucial en la rehabilitación de la EM, ya que existe una alta prevalencia de fatiga sintomática, afectando al 64-81% de las personas con EM y, por tanto, es uno de los factores más incapacitantes en esta población (572). La percepción de la fatiga está correlacionada con otros factores importantes, como la calidad de vida, la calidad del sueño, la ansiedad, la depresión y la cognición (572). Un estudio previo asocia la inactividad física y el comportamiento sedentario con la percepción de la fatiga en personas con discapacidad moderada de EM (382). Por lo tanto, implementar un programa de entrenamiento en esta población debe ser un pilar fundamental en su proceso de rehabilitación. En concordancia con nuestros resultados, varios estudios han encontrado mejoras en la percepción de fatiga tras programas de entrenamiento de fuerza con intensidades que oscilan entre el 40 y el 80% del 1-RM y duraciones que van de 4 a 16 semanas (121,148,394,395). Sin embargo, hasta donde sabemos solo un estudio ha informado de una tendencia al aumento de la percepción de la fatiga después de una intervención de entrenamiento de fuerza de ocho semanas utilizando el 85-90% del 1-RM en una muestra de siete personas con discapacidad moderada por EM (141). La discrepancia puede deberse al bajo

tamaño de la muestra y a la alta intensidad utilizada en el programa. Además, un reciente meta-análisis que analiza la literatura existente ha demostrado que el entrenamiento de fuerza, al igual que el aeróbico, es válido para reducir la percepción de la fatiga en las personas con EM (561). Por lo tanto, es importante considerar que los programas de entrenamiento de fuerza, además de la mejora neuromuscular, tienen un gran impacto en variables psicofisiológicas como la percepción de la fatiga. Todas las subescalas de la escala de catastrofismo ante el dolor también disminuyeron después del FVCRT en el GE. El catastrofismo ante el dolor, junto con las variables mencionadas, afecta en gran medida a la calidad de vida (573). La reducción de la percepción del dolor en la población con EM conllevaría mejoras en el componente psicológico, un aspecto fundamental en el manejo de una enfermedad progresiva (574). Por último, en nuestro estudio no se encontraron cambios ni en el GE ni en el GC después del FVCRT en la autopercepción física, lo que contrasta con los hallazgos de Dalgas et al. (121) que han encontrado mejoras en esta variable después de un entrenamiento de fuerza progresivo. No obstante, otros autores no encontraron mejoras en la autopercepción de salud física general tras un programa de entrenamiento de fuerza de seis semanas (138).

4.5.3.6 Limitaciones del estudio

El presente estudio tiene algunas limitaciones. La primera es la heterogeneidad de la muestra, compuesta por diferentes fenotipos de la enfermedad (EMRR y EMSP) y de ambos sexos (hombres y mujeres). Además, no se midieron variables como la frecuencia de descarga de las unidades motoras, que podrían habernos proporcionado información más directa sobre la activación neuromuscular. Las futuras líneas de investigación deberían comparar los efectos del entrenamiento de fuerza tradicional frente al FVCRT sobre las adaptaciones estructurales y neurales en población con EM.

4.5.3.7 Conclusiones

El FVCRT es una herramienta eficaz para mejorar la fuerza, la marcha y la percepción de la fatiga y el dolor. Además, las mejoras en la fuerza de las extremidades superiores, que no fueron entrenadas, reflejan importantes

adaptaciones neurales. Por lo tanto, se necesitan más estudios para analizar estas adaptaciones neuronales (por ejemplo, la frecuencia de descarga y el reclutamiento y la sincronización de las unidades motoras) después de los programas de FVCRT en la población con EM.

4.5.4 Can a strength training program modify voluntary activation, contractile properties and spasticity in people with Multiple Sclerosis?: a randomized controlled trial study.

Autores

Luis Andreu-Caravaca ^{1,2}

Domingo J. Ramos-Campo ³

Linda H. Chung ⁴

Jacobo Á. Rubio-Arias ⁵

¹ Cátedra Internacional de Medicina del Deporte, Universidad Católica de Murcia. Murcia, España.

² Facultad de Deporte, Universidad Católica de Murcia. Murcia, España.

³ Departamento de Educación, Universidad de Alcalá de Henares. Madrid, España.

⁴ Centro de Investigación en Alto Rendimiento Deportivo, Universidad Católica de Murcia. Murcia, España.

⁵ Departamento de Educación, Universidad de Almería. Almería, España.

Revista

Physiology & Behavior

4.5.4.1 Resumen

Objetivo: Analizar los efectos de 10 semanas de entrenamiento de fuerza sobre la activación voluntaria, la actividad muscular, las propiedades contráctiles del músculo y la espasticidad en personas con EM.

Método: Este estudio siguió un diseño de ensayo controlado aleatorizado. 30 personas con EM fueron asignadas de forma aleatorizada a un GE (n=18) o a un GC (n=12). El GE realizó 10 semanas de entrenamiento de fuerza de miembros inferiores con la fase concéntrica de los ejercicios a la máxima velocidad voluntaria en todas las repeticiones. El GC no realizó ninguna intervención. Se midió la MVIC, la actividad muscular del vasto lateral (EMG) durante los primeros 200 ms de la contracción, el impulso neural máximo (EMG máximo), la activación voluntaria (CAR) y la función contráctil muscular (mediante estimulación eléctrica) de los músculos extensores de la rodilla, así como la espasticidad antes y después de la intervención.

Resultados: El GE mostró una mejora significativa con diferencias entre los grupos en la MVIC ($p=0.032$; $ES=0.7$), la actividad muscular en la EMG 0-200 ms ($p=0.031$; $ES=-0.8$) y el impulso neural máximo ($p=0.038$; $ES=-0.8$), así como una mejora en el GE con tendencia a la significación en el EMG 0-100 ms ($p=0.068$; $ES=-0.6$). La CAR aumentó tras la intervención en el GE ($p=0.010$; $ES=-0.4$). La espasticidad también mejoró después de las 10 semanas en el GE, con diferencias entre los grupos después de la intervención, en el primer balanceo de oscilación (pierna derecha: $p=0.006$; $ES=-1.4$, pierna izquierda: $p=0.031$; $ES=-1.2$), el número de oscilaciones (pierna derecha: $p=0.001$; $ES=-0.4$, pierna izquierda: $p=0.031$; $ES=-0.4$) y la duración de las oscilaciones (pierna izquierda: $p=0.002$; $ES=-0.6$). Las propiedades contráctiles del músculo permanecieron inalteradas tanto en el GE como en el GC.

Conclusiones: 10 semanas de entrenamiento de fuerza mejoran la MVIC, la actividad muscular durante los primeros 200 ms de contracción, la conducción neural máxima y la espasticidad en personas con EM. Sin embargo, el entrenamiento de fuerza no produce adaptaciones en las propiedades contráctiles del músculo en esta población. Por tanto, las adaptaciones observadas se atribuyen a factores centrales.

4.5.4.2 *Introducción*

Entre las numerosas enfermedades que afectan al sistema nervioso, la EM es la más frecuente en adultos jóvenes, mostrando una prevalencia de 35.9 por cada 100000 personas, y con una prevalencia total de 2.8 millones personas en todo el mundo (575). La EM es una enfermedad inflamatoria autoinmune progresiva del sistema nervioso central, que provoca desmielinización y degeneración axonal (2). Este proceso da lugar a placas (esclerosis) en la materia blanca del cerebro y la médula espinal. Estas placas afectan a la transmisión nerviosa (9,10), lo que conlleva diversos problemas motores como un pobre control postural (576) o dificultades con marcha (284).

Los problemas de control central pueden explicar la mayoría de los problemas motores presentes en la EM. El reclutamiento de las unidades motoras, que es un factor que contribuye a la producción de fuerza, está deteriorado en esta población. Este déficit en el reclutamiento de las unidades motoras provoca una disminución de la activación voluntaria máxima, medida por la CAR (27) en esta población. Sin embargo, existe evidencia de que el entrenamiento de fuerza aumenta la CAR (es decir, mejora la activación voluntaria) (577) aumentando el reclutamiento de las unidades motoras y mejorando la capacidad de producir fuerza en las personas mayores. En consecuencia, se ha demostrado un aumento de la actividad muscular, medida por electromiografía de superficie (EMG), durante la MVIC después de programas de fuerza (428). Por lo tanto, el entrenamiento de fuerza es una herramienta prometedora que podría mejorar el impulso neural máximo en la población sana (297) y en la población con EM (134,294). Sin embargo, en las personas con EM, los mecanismos neuromusculares que conducen a un aumento de la fuerza después del entrenamiento de fuerza no están claros.

Además de las variables mencionadas anteriormente, moduladas por el sistema central, existen ciertos factores periféricos que también influyen en la capacidad de producir fuerza, en particular la capacidad contráctil del músculo (578). Los programas de entrenamiento de fuerza de larga duración son eficaces para mejorar la capacidad contráctil de las fibras musculares en la población sana

(579). Sin embargo, en población con EM y con un programa de entrenamiento de corta duración, no se sabe si las propiedades contráctiles del músculo pueden verse modificadas.

Otro problema común que presentan las personas con EM es la espasticidad, factor modulado por el control central. La espasticidad es altamente prevalente en las personas con EM, afectando a cerca del 60-90% de los pacientes con esta enfermedad (377). Este trastorno está causado por una alteración del control sensomotor, provocado por una lesión de la neurona motora superior, lo que, en consecuencia, conduce a una activación no sincronizada e intermitente de los músculos (292). La presencia de espasticidad está relacionada con una peor calidad de vida, problemas con la marcha y con el equilibrio (580). En este contexto, el entrenamiento de fuerza puede ser útil para mejorar el rendimiento neuromuscular y, en consecuencia, disminuir la espasticidad en esta población. Sin embargo, hasta donde sabemos, pocos estudios han analizado los posibles beneficios del entrenamiento de fuerza sobre la espasticidad (581) y los resultados no son concluyentes.

Dado que existe un número limitado de estudios que demuestren que el entrenamiento de fuerza mejora los factores centrales y periféricos relacionados con la producción de fuerza, es necesario modificar ciertas variables de entrenamiento para maximizar el impacto del ejercicio físico en esta población. Existen pruebas sólidas de que la intención de mover una carga a la máxima velocidad, denominado FVCRT, aumenta el rendimiento neuromuscular en adultos sanos y de edad avanzada (145,534). Sin embargo, aún no se ha explorado en profundidad cómo este tipo de entrenamiento podría afectar a los factores centrales y a la conducción neural.

Por lo tanto, es necesario analizar los posibles beneficios del FVCRT en personas con EM. Se realizó un ensayo controlado aleatorizado para explorar el impacto de 10 semanas de FVCRT sobre la activación voluntaria, la actividad muscular, las propiedades contráctiles de los músculos y la espasticidad de las extremidades inferiores en personas con EM. La primera hipótesis fue que el FVCRT mejoraría la activación voluntaria, la actividad muscular y la espasticidad

después de la intervención. La segunda hipótesis fue que las propiedades contráctiles del músculo no se alterarían después de 10 semanas de entrenamiento.

4.5.4.3 *Material y métodos*

Diseño: Se llevó a cabo un ensayo clínico aleatorizado simple ciego con una intervención de 10 semanas. Los participantes acudieron al Centro Deportivo de la UCAM (Murcia, España) para todas las sesiones de entrenamiento y evaluaciones a la misma hora del día para minimizar las respuestas diferentes debido a los cambios del ritmo circadiano. En las sesiones de evaluación se midieron la activación central, la actividad muscular, las propiedades contráctiles de los músculos y la espasticidad tanto en el GE como en el GC antes y después de las 10 semanas en una sala con temperatura (21-22°C) y humedad (55-60%) controladas. El GE realizó el FVCRT y el GC no realizó ninguna intervención. El Comité de Ética Científica de la Universidad Católica de Murcia aprobó este estudio, que se ajustó a la Declaración de Helsinki (218). Para el diseño del ensayo se siguieron las directrices de CONSORT para ensayos controlados aleatorizados. Este estudio se registró en ClinicalTrials.gov (identificador: NCT04452760).

Participantes: 30 personas con EM (diagnosticadas con EMRR o EMSP por un neurólogo certificado, según los criterios de McDonald (219)) fueron reclutadas a través de la asociación local de EM. Las personas con EM debían estar en la fase estable de la enfermedad y poder caminar de forma independiente (>100 metros).

Intervención: El GE realizó el FVCRT de las extremidades inferiores tres veces por semana en días alternos durante 10 semanas (Tabla 42). El GC no recibió ninguna intervención.

Tabla 42. Programa de entrenamiento de fuerza.

Semana	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Intensidad (% 1-RM)	60	65	70	75	60	65	70	75	75	60
Series por ejercicio	2	3	3	4	2	3	3	3	4	2
Repeticiones	15	13	9	8	15	13	9	8	8	15
Descanso entre series (s)	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120

1-RM: Repetición máxima.

Variabes: Un investigador que no participó en la ejecución del programa de entrenamiento realizó todas las medidas y evaluaciones de las variables. Tras completar las mediciones post-intervención, se invitó a los participantes del GC a completar las 10 semanas de FVCRT. Antes de todas las evaluaciones que requerían al sistema musculoesquelético, se realizó un calentamiento estandarizado de 5 min en un cicloergómetro a 50 W y una rutina de estiramientos dinámicos. Las variables principales fueron la activación voluntaria y las propiedades contráctiles. La variable secundaria fue la espasticidad.

Variabes principales: Para medir la activación voluntaria y las propiedades contráctiles del músculo, se utilizó un dinamómetro isocinético (Biodex Medical System, NY) con un aparato personalizado y una célula de carga (modelo SML500, Interface Scottsdale, AZ, EE.UU.) en el que se realizaron las MVIC. Con la rodilla derecha flexionada a 90°, los participantes realizaron tres MVIC durante 5 s. Se permitieron 3 min de descanso entre las contracciones. Para asegurar que el esfuerzo fuese máximo, las dos MVIC más altas tenían que estar dentro del 10% de la otra. Los participantes fueron instruidos para producir "tanta fuerza como fuese posible, tan rápido como fuese posible", y se les dio apoyo verbal durante estos esfuerzos máximos. Para el análisis se utilizó la MVIC más alta.

Para medir el impulso neural, se registró la actividad EMG (297) del vasto lateral de la pierna derecha durante la MVIC. La piel se afeitó, abrasó y limpió con alcohol. Siguiendo las directrices de SENIAM (298), el electrodo superior de cada par (Ambu Blue Sensor SP, Ambu A/S, Dinamarca) se colocó sobre la parte

más voluminosa del vasto lateral. Se utilizó papel transparente para trazar la colocación exacta de los electrodos para las mediciones posteriores. La actividad EMG se analizó utilizando los siguientes intervalos de tiempo: 0-30 ms (EMG 0-30), 0-50 ms (EMG 0-50), 0-100 ms (EMG 0-100), 0-200 ms (EMG 0-200), pico de EMG y tiempo de EMG hasta el pico. El pico de EMG durante la MVIC representó el máximo impulso neural (297).

Además, se colocaron y fijaron dos electrodos de estimulación bipolares (10 × 15 cm) sobre las porciones proximal y distal del cuádriceps de la pierna derecha. El programa informático Signal 6.0 (CED, Cambridge, Inglaterra) controló las características de la estimulación eléctrica, que fueron de 100 Hz, 50 pulsos, longitud de 0.009 s e intervalo de 0.01 s. La intensidad del estímulo se estableció en el 40-50% de la MVIC. La función contráctil del músculo y la relación de activación central se evaluaron utilizando el siguiente protocolo (Figura 19): una contracción supramáxima, un tren tetánico de 100 Hz (50 pulsos), un MVIC con un tren superpuesto de 100 Hz durante la fuerza máxima constante, otro tren potenciado de 100 Hz y, finalmente, una contracción supramáxima potenciada. Esta secuencia se repitió dos veces, proporcionando 2 min de descanso entre secuencias. Se determinó la relación entre el twitch y el estímulo tetánico (Tw/Tet), la MVIC, la fuerza máxima obtenida por el twitch superpuesto y la estimulación del estímulo tetánico. Se utilizó la siguiente fórmula para calcular la CAR (299): $CAR = (MVIC / MVIC + \text{estímulo superpuesto}) * 100$.

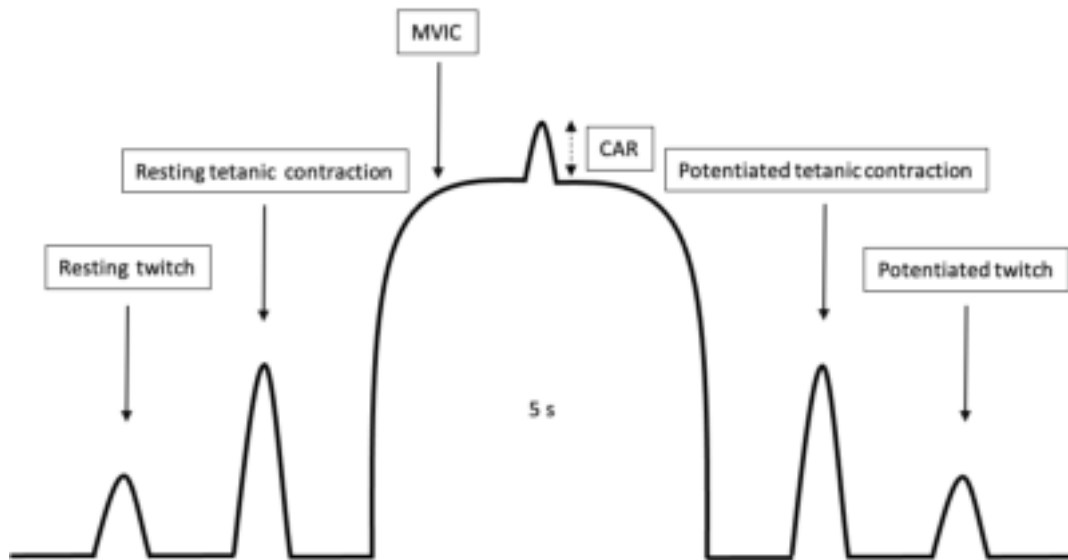


Figura 19. Ilustración del protocolo experimental.

CAR: Ratio de activación central; MVIC: Máxima contracción voluntaria isométrica.

VARIABLES SECUNDARIAS: Se utilizó la prueba del péndulo para medir la espasticidad. Se calculó el índice de relajación, el número de oscilaciones, la duración de las mismas y la excursión del primer balanceo. En el material complementario se ofrecen más detalles sobre el protocolo de evaluación de la espasticidad.

ALEATORIZACIÓN Y CEGAMIENTO: Se utilizó un método de aleatorización por bloques para asignar a los participantes a los grupos utilizando una proporción de 3:2 (GE, n=18; y GC, n=12).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO: El análisis estadístico se realizó con el programa informático SPSS (v.24.0). Se calcularon los análisis descriptivos (media y DE). La prueba de Shapiro-Wilks verificó el supuesto de normalidad antes de utilizar las pruebas paramétricas. La prueba de Levene determinó la homogeneidad de la varianza. Una ANOVA de dos vías con medidas repetidas analizó los efectos del programa de FVCRT de extremidades inferiores (modelo lineal general; dos veces

(pre y post-intervención) × dos grupos (GE y GC)). Se realizaron pruebas post-hoc (Bonferroni) cuando se observaron efectos principales significativos. La Eta cuadrada parcial (η^2p) para el análisis de la varianza calculó el tamaño del efecto, y la d de Cohen (ES) determinó la diferencia estandarizada entre dos medias. Un η^2p de 0.1-0.24 representaba un efecto pequeño, 0.25-0.36 un efecto medio y ≥ 0.37 un efecto grande. La escala de Cohen delimitó los tamaños del efecto, donde 0.2 representa un efecto pequeño, 0.5 un efecto moderado y 0.8 un efecto grande. La significación estadística se estableció utilizando $p < 0.05$.

4.5.4.4 Resultados

La Tabla 43 y la Figura 20 presentan las características de los participantes. Todos los participantes completaron la intervención y fueron incluidos en el análisis de datos. Ningún participante mostró efectos adversos relacionados con el entrenamiento. Además, no hubo diferencias en las características descriptivas entre los grupos al inicio de la intervención.

Tabla 43. Características de los participantes.

Características	Todos (n=30)	GE (n=18)	GC (n=12)	<i>p</i>
Sexo (hombre:mujer)	15:15	10:8	5:7	
Fenotipo (RR:SP)	27:3	16:2	11:1	
Edad (años)	46.21±10.43	44.89±10.62	48.36±10.23	0.394
EDSS	3.21±1.51	3.17±1.65	3.27±1.33	0.858
Peso (kg)	68.51±11.55	67.19±10.63	70.67±13.17	0.442
Altura (cm)	166.86±6.95	166.44±7.32	167.54±6.58	0.687
IMC (kg*m ⁻²)	24.56±3.29	24.26±3.12	25.06±3.64	0.534
Masa grasa (%)	26.47±8.72	25.92±8.28	27.34±9.69	0.680

Los datos se presentan como media ± DE.

GC: Grupo control; GE: Grupo experimental; EDSS: *Expanded disability status scale*;

IMC: Índice de masa corporal; RR: Remitente recurrente; SP: Secundaria progresiva.

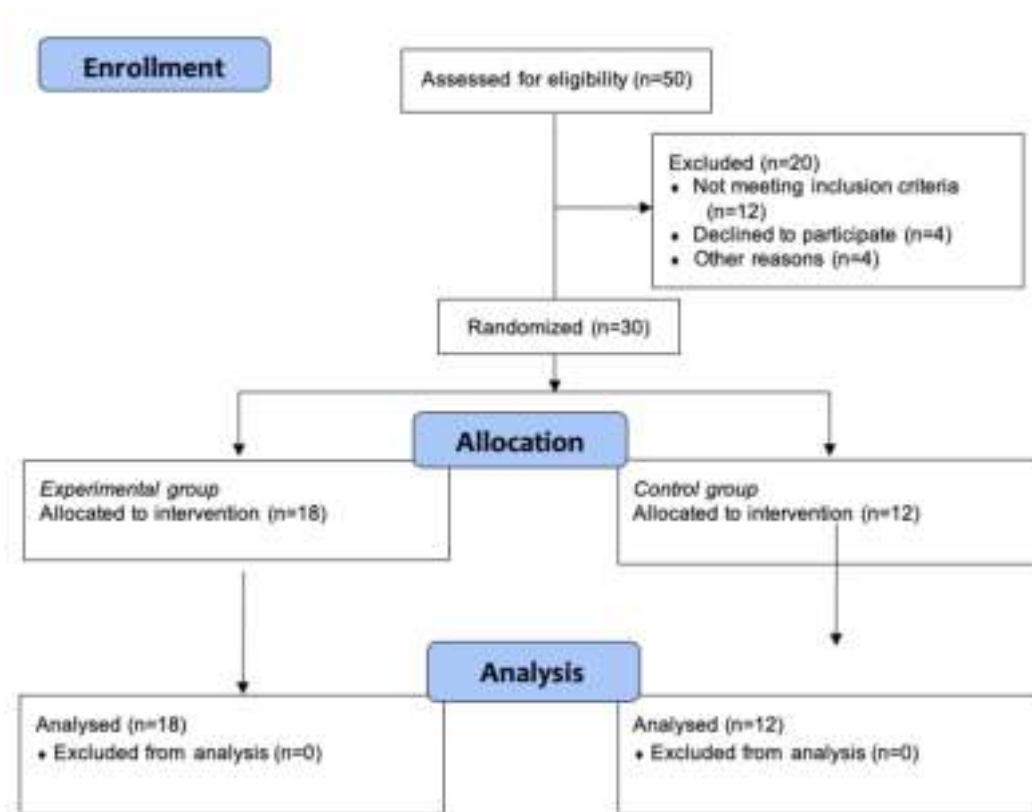


Figura 20. Diagrama de flujo que muestra la inclusión de pacientes.

Actividad muscular y activación voluntaria: La MVIC aumentó en el GE ($p < 0.001$; $ES = -1.7$) con diferencias significativas tras la intervención entre los grupos ($p = 0.32$; $ES = -0.67$). En cuanto a los resultados de la EMG (Tabla 44) y la activación voluntaria, hubo un efecto principal tiempo \times grupo en la EMG 0-30 ($F = 4.57$; $p = 0.04$; $\eta^2 p = 0.15$), EMG 0-50 ($F = 4.43$; $p = 0.05$; $\eta^2 p = 0.15$), EMG 0-100 ($F = 4.95$; $p = 0.04$; $\eta^2 p = 0.16$), EMG 0-200 ($F = 5.85$; $p = 0.02$; $\eta^2 p = 0.18$) y EMG Pico ($F = 12.31$; $p = 0.002$; $\eta^2 p = 0.31$). También hubo una tendencia hacia la significación en la CAR ($F = 3.56$; $p = 0.06$; $\eta^2 p = 0.17$) con diferencias significativas entre los grupos en los valores post-intervención en EMG 0-200 ($p = 0.031$; $ES = 0.95$), EMG Pico ($p = 0.038$; $ES = -0.8$) y CAR ($p = 0.010$; $ES = -0.4$), y una tendencia hacia la significación en EMG 0-100 ($p = 0.068$; $ES = -0.6$). No se observaron diferencias significativas en otras variables de EMG.

Tabla 44. Fuerza muscular, actividad muscular y activación voluntaria.

a)

Variable	Grupo	Pre	Post	Post Hoc				
				Intra		Inter		
				Media±DE	Media±DE	p	ES	p
<i>Fuerza muscular</i>								
MVIC (N)	GC	169.9±125.0	373.6±131.5	0.001	1.7	Pre	0.580	0.724
	GE	395.6±134.3	519.3±182.1	0.711	0.2	Post	0.032	0.670
<i>Actividad muscular</i>								
EMG 0-30 (µV)	GC	107.3±61.9	115.2±108.0	0.001	0.9	Pre	0.968	0.6
	GE	108.4±73.0	184.0±151.5	0.766	0.5	Post	0.224	0.1
EMG 0-50 (µV)	GC	108.4±67.5	109.0±98.3	0.002	0.7	Pre	0.286	0.7
	GE	149.5±106.0	235.5±229.3	0.986	0.6	Post	0.113	0.5
EMG 0-100 (µV)	GC	114.3±82.5	101.6±86.2	0.033	0.6	Pre	0.184	0.8
	GE	191.7±165.8	299.7±318.3	0.761	1.6	Post	0.068	0.6
EMG 0-200 (µV)	GC	116.0±81.5	98.7±75.4	0.002	0.6	Pre	0.277	0.9
	GE	230.5±201.8	341.7±327.5	0.627	1.6	Post	0.031	0.8
EMG Pico (µV)	GC	205.6±78.7	173.1±64.9	0.001	1.6	Pre	1.000	0.1
	GE	244.0±131.3	363.2±205.9	1.000	0.2	Post	0.038	0.8
<i>Activación voluntaria</i>								
CAR (%)	GC	88.8±4.0	87.3±3.2	0.041	0.5	Pre	0.332	1.2
	GE	90.8±6.0	93.7±5.1	0.670	0.8	Post	0.010	0.4

b)

Variable	ANOVA								
	Efecto del tiempo			Efecto del grupo			Tiempo x Grupo		
	F	P	η ² _p	F	P	η ² _p	F	P	η ² _p
<i>Fuerza muscular</i>									
MVIC	29.7	0.001	0.54	2.4	0.137	0.09	23.9	0.001	0.49
<i>Actividad muscular</i>									
EMG 0-30	6.86	0.01	0.21	1.19	0.29	0.04	4.57	0.04	0.15
EMG 0-50	4.55	0.04	0.15	2.92	0.1	0.1	4.43	0.05	0.15
EMG 0-100	2.99	0.1	0.1	3.61	0.07	0.12	4.95	0.04	0.16

EMG 0-200	2.66	0.12	0.09	5.16	0.03	0.17	5.85	0.02	0.18
EMG Pico	4.03	0.05	0.13	5.10	0.03	0.16	12.31	0.002	0.31
<i>Activación voluntaria</i>									
CAR	1.09	0.31	0.04	5.91	0.02	0.19	3.56	0.06	0.17

Los datos son presentados como media \pm DE.

CAR: Ratio de activación central; GC: Grupo control; GE: Grupo experimental; DE: Desviación estándar; EMG: Electromiografía; ES: Tamaño del efecto; MVIC: Fuerza voluntaria isométrica máxima.

Propiedades contráctiles: La Tabla 45 muestra las propiedades contráctiles. No se encontró un efecto tiempo x grupo para ninguna de las variables. No se observaron cambios pre-post después de 10 semanas de intervención ni en el GC ni en el GE.

Tabla 45. Propiedades contráctiles.

a)

Variable	Grupo	Pre	Post	Post Hoc				
				Intra		Inter		
				Media \pm DE	Media \pm DE	<i>p</i>	ES	<i>p</i>
Tw. rep. (N)	GC	20.1 \pm 11.8	19.1 \pm 12.9	1.000	0.1	Pre	1.000	0.2
	GE	18.6 \pm 8.2	18.8 \pm 7.2	1.000	0.0	Post	1.000	0.0
Contracción n tet. Rep. (N)	GC	219.9 \pm 89.5	247.9 \pm 84.7	0.520	0.5	Pre	1.000	0.0
	GE	222.3 \pm 88.3	243.5 \pm 72.3	0.588	0.4	Post	1.000	0.1
1 ^{er} Tw/Tet	GC	0.10 \pm 0.06	0.08 \pm 0.06	1.000	0.3	Pre	1.000	0.1
	GE	0.09 \pm 0.05	0.08 \pm 0.03	1.000	0.3	Post	1.000	0.1
Contracción n tet. Pot. (N)	GC	210.4 \pm 47.3	201.9 \pm 55.4	1.000	0.2	Pre	1.000	0.1
	GE	215.5 \pm 46.8	209.5 \pm 52.9	1.000	0.2	Post	1.000	0.1
Tw. Pot. (N)	GC	28.4 \pm 14.9	30.4 \pm 15.7	1.000	0.1	Pre	1.000	0.1
	GE	29.7 \pm 11.4	30.8 \pm 13.1	1.000	0.1	Post	1.000	0.0
2 ^o Tw/Tet	GC	0.13 \pm 0.06	0.15 \pm 0.09	1.000	0.3	Pre	1.000	0.2
	GE	0.15 \pm 0.09	0.16 \pm 0.08	1.000	0.2	Post	1.000	0.0

b)

Variable	ANOVA								
	Efecto del tiempo			Efecto del grupo			Tiempo x Grupo		
	F	P	η^2_p	F	P	η^2_p	F	P	η^2_p
Tw. rep.	0.069	0.795	0.003	0.077	0.783	0.003	0.133	0.718	0.005
Contracción tet. rep.	6.033	0.021	0.183	0.001	0.971	0.000	0.119	0.733	0.004
1 ^{er} Tw/Tet	2.646	0.115	0.089	0.104	0.750	0.004	0.044	0.835	0.002
Contracción tet. Pot.	1.198	0.283	0.042	0.124	0.727	0.034	0.034	0.854	0.001
Tw. pot.	0.610	0.441	0.022	0.032	0.859	0.071	0.071	0.791	0.003
2 ^o Tw/Tet	1.375	0.251	0.048	0.159	0.693	0.369	0.369	0.534	0.014

Los datos son presentados como media \pm DE.

GC: Grupo control; GE: Grupo experimental; DE: Desviación estándar; ES: Tamaño del efecto; Tet: Contracción tetánica; Tw: Twitch.

Espasticidad: Los resultados de la espasticidad se presentan en la Tabla 46. En la pierna derecha hubo un efecto principal de tiempo x grupo en la excursión del primer balanceo ($F=10.91$; $p=0.003$), número de oscilaciones ($F=18.30$; $p<0.001$), y duración de las oscilaciones ($F=13.93$; $p<0.001$), con valores significativamente mejores después del programa de entrenamiento en el GE en el número de oscilaciones ($p=0.005$; $ES=-1.3$) y en la duración de las oscilaciones ($p=0.004$; $ES=-0.9$). Además, se encontraron diferencias significativas entre los grupos en el número de oscilaciones ($p=0.001$; $ES=-0.4$), y una tendencia a la significación en la excursión del primer balanceo ($p=0.006$; $ES=-1.4$) y la duración de las oscilaciones ($p=0.089$; $ES=-1.0$) al final del programa. Además, en la pierna izquierda hubo un efecto principal de tiempo x grupo en la excursión del primer balanceo ($F=10.84$; $p=0.003$), el número de oscilaciones ($F=9.77$; $p=0.004$) y la duración de las oscilaciones ($F=16.21$; $p<0.001$), con valores significativamente mejores después del programa de entrenamiento en el GE en el número de oscilaciones ($p=0.045$; $ES=-0.9$) y la duración de las oscilaciones ($p=0.003$; $ES=-0.9$). Además, se encontraron diferencias significativas entre los grupos en la excursión

del primer balanceo al final del programa ($p=0.031$; $ES=-1.2$), el número de oscilaciones ($p=0.001$; $ES=-0.4$) y la duración de las oscilaciones ($p=0.002$; $ES=-1.6$).

Tabla 46. Espasticidad medida con el test del péndulo.

a)

Variable	Grupo	Pre Media±DE	Post Media±DE	Post Hoc				
				Intra		Inter		
				<i>p</i>	ES	<i>p</i>	ES	
<i>Pierna derecha</i>								
Excursión	GC	95.2±22.3	85.6±20.5	0.055	0.5	Pre	1.000	0.3
1 ^{er} balanceo (^e)	GE	99.3±5.9	104.0±5.2	0.530	1.3	Post	0.006	1.4
Nº	GC	10.8±5.0	9.7±4.2	0.113	0.5	Pre	1.000	0.2
oscilacione s	GE	9.8±3.7	11.1±3.3	0.005	1.3	Post	0.001	0.4
Duración	GC	7.1±2.6	6.4±2.6	0.604	0.5	Pre	1.000	0.1
oscilacione s (s)	GE	7.2±1.9	8.5±1.8	0.004	0.9	Post	0.089	1.0
Índice de relajación	GC	1.6±0.3	1.7±0.4	1.000	0.3	Pre	1.000	0.4
	GE	1.7±0.1	1.7±0.1	1.000	0.3	Post	1.000	0.1
<i>Pierna izquierda</i>								
Excursión	GC	94.3±24.1	87.2±17.8	0.105	0.5	Pre	1.000	0.2
1 ^{er} balanceo (^e)	GE	97.3±10.2	101.9±8.3	0.267	0.7	Post	0.031	1.2
Nº	GC	10.6±3.9	9.5±3.0	0.596	0.7	Pre	1.000	0.3
oscilacione s	GE	9.6±2.6	11.0±3.1	0.045	0.9	Post	0.001	0.4
Duración	GC	6.6±1.9	5.8±2.3	0.315	0.7	Pre	1.000	0.5
oscilacione s (s)	GE	7.5±1.8	8.8±1.6	0.003	0.9	Post	0.002	1.6
Índice de relajación	GC	1.5±0.2	1.6±0.3	0.016	0.9	Pre	1.000	0.2
	GE	1.5±0.2	1.6±0.1	1.000	0.3	Post	1.000	0.3

b)

Variable	ANOVA								
	Efecto del tiempo			Efecto del grupo			Tiempo x Grupo		
	F	P	η^2_p	F	P	η^2_p	F	P	η^2_p
<i>Pierna derecha</i>									
Excursión 1 ^{er} balanceo	1.263	0.271	0.045	5.523	0.023	0.170	10.905	0.003	0.288
N ^o oscilaciones	0.114	0.738	0.004	0.019	0.894	0.001	18.300	0.001	0.340
Duración oscilaciones	1.111	0.301	0.040	2.151	0.154	0.074	13.931	0.001	0.340
Índice de relajación	2.101	0.159	0.072	0.352	0.558	0.013	0.556	0.462	0.020
<i>Pierna izquierda</i>									
Excursión 1 ^{er} balanceo	0.486	0.492	0.018	2.697	0.112	0.091	10.841	0.003	0.286
N ^o oscilaciones	0.190	0.667	0.007	0.025	0.876	0.001	9.765	0.004	0.266
Duración oscilaciones	0.689	0.414	0.025	8.356	0.007	0.236	16.205	0.001	0.375
Índice de relajación	10.840	0.003	0.286	0.011	0.917	0.000	3.674	0.066	0.120

Los datos son presentados como media \pm DE.

GC: Grupo control; GE: Grupo experimental; DE: Desviación estándar; ES: Tamaño del efecto.

4.5.4.5 Discusión

El presente estudio, cuyo objetivo fue analizar el impacto de 10 semanas de FVCRT en la actividad muscular, la activación voluntaria, las propiedades contráctiles del músculo y la espasticidad, muestra que la realización de un programa de entrenamiento a la máxima velocidad de contracción voluntaria podría conducir a: 1) una mejora de la actividad muscular (0-100 ms, 0-200 ms) y del impulso neural máximo; 2) una tendencia a la mejora de la activación voluntaria después de la intervención; 3) ningún cambio en las propiedades

contráctiles del músculo después de las 10 semanas en ambos grupos; y 4) reducciones en la espasticidad en el GE, mientras que no hay cambios en el GC.

Actividad muscular y activación voluntaria: La actividad muscular mostró valores más altos después del programa de entrenamiento en todos los intervalos de tiempo (0-30 ms, 0-50 ms, 0-100 ms, 0-200 ms) en el GE. En comparación con el GC, se encontraron diferencias tras la intervención en la EMG 0-100 y en la EMG 0-200. Además, el impulso neural (pico de EMG) también mejoró después de 10 semanas en el GE. Hasta donde sabemos, ningún estudio ha examinado la EMG durante las primeras fases de una contracción máxima después de un programa de entrenamiento de fuerza en personas con EM. Sin embargo, existe evidencia en poblaciones sanas de que hay aumentos en la actividad eléctrica muscular durante los primeros 0-200 ms después de intervenciones de fuerza (297). El aumento de la EMG durante las acciones rápidas y explosivas observado en la muestra de EM es interesante ya que sugiere que la activación neuromuscular puede mejorar a pesar de la naturaleza de la enfermedad de la EM. Esto está en consonancia con estudios anteriores en los que se demostró una fuerte correlación entre la mejora de la EMG en los primeros 200 ms de la contracción y el aumento de las variables de rendimiento neuromuscular, como la RFD (297) (una variable que determina factores como el equilibrio o la capacidad funcional (22,147)).

Se ha demostrado que los programas de entrenamiento de fuerza aumentan la conducción neural eferente máxima (EMG pico durante la MVIC) en la población sana (582) y en personas con trastornos neurológicos (583). Hasta la fecha, únicamente cuatro estudios (134,139,294,402) han analizado la conducción neural durante las contracciones isométricas máximas después de los programas de entrenamiento de fuerza en personas con EM. De estos cuatro estudios, tres (139,294,402) analizaron la actividad del vasto lateral durante la extensión de la rodilla, mientras que Fimland et al. (134) analizaron el tibial anterior durante la flexión plantar. Los mayores incrementos en el impulso neural fueron observados por de Souza-Teixeira et al. (402) (27%), mientras que Dalgas et al. (294), Fimland et al. (134) y Kjølhede et al. (139) encontraron incrementos del 24%, 20% y 4%, respectivamente. En nuestro estudio encontramos aumentos del 48.9% en el impulso neural después de 10 semanas de entrenamiento en el grupo que se

sometió al FVCRT. La diferencia en los cambios encontrados entre los diferentes estudios, así como con nuestros resultados, puede deberse a la gran variedad en el manejo de la intensidad del entrenamiento (uso de bandas elásticas en el estudio de Souza-Teixeira et al. (402) hasta intensidades moderadas-elevadas (65-80% 1-RM), como el utilizado en Dalgas et al. (294) o en nuestro estudio, diferentes ejercicios, diferentes frecuencias (2-3) y diferentes velocidades de ejecución del movimiento (FVCRT vs. entrenamiento de fuerza tradicional). Sin embargo, y a pesar de las diferencias, parece claro que la evidencia sostiene que el entrenamiento de fuerza tiene la capacidad de aumentar el impulso neural eferente en personas con EM. Además, es plausible que la mejora del impulso neural pueda ser la causa principal de los aumentos de la MVIC observados en nuestro estudio. Aunque se ha demostrado la fiabilidad de la EMG para medir el impulso neural, es posible que la señal eléctrica medida por la EMG esté distorsionada por otras variables como la composición del tipo de fibra, el potencial de membrana, el tamaño de la fibra o el contenido de la bomba de sodio-potasio (304).

Por otro lado, la activación voluntaria mejoró en el GE después del programa de entrenamiento, con una tendencia hacia un efecto significativo de tiempo x grupo. La activación voluntaria (CAR) es menor en la población con EM en comparación con población control (27) (86% vs 96%, respectivamente), lo que puede explicar la menor fuerza en los pacientes con EM. Hasta donde sabemos, este es el primer estudio que analiza los cambios en la CAR tras un periodo de entrenamiento de fuerza en la población con EM. Aunque no se encontraron diferencias en el análisis de efecto tiempo x grupo, la CAR sufrió cambios desde un valor pre de 90.8% a un valor post de 93.7% en el GE, mientras que el GC se mantuvo sin cambios. En este contexto, el entrenamiento de fuerza podría ser un estímulo válido para el sistema nervioso central que da lugar a numerosas adaptaciones, entre las que destaca un cambio en el reclutamiento de las unidades motoras, cambios en la excitabilidad de las neuronas motoras o aumentos en la frecuencia de descarga (556).

Propiedades contráctiles: Las propiedades contráctiles del músculo no se alteraron tras la intervención en ninguno de los dos grupos. Existe evidencia de

que las fibras musculares de las personas con EM presentan alteraciones en comparación con la población sana, como una menor actividad enzimática, fibras musculares atrofiadas o cambios en el tipo de fibra (286) como consecuencia de la desmielinización en el sistema nervioso central. Así, la literatura sugiere que los déficits de fuerza que presentan las personas con EM pueden explicarse, en parte, por alteraciones de las características contráctiles intrínsecas de las fibras musculares (27). Sin embargo, también se puede encontrar evidencia de que los pacientes con EM que se encuentran en una fase no avanzada de la enfermedad tienen propiedades contráctiles normales; por lo tanto, las alteraciones musculares periféricas en esta población no están del todo claras (584). En general, el músculo esquelético, debido a su plasticidad, tiene la capacidad de adaptarse y modificar sus características tras periodos de ejercicio físico, y más concretamente tras programas de entrenamiento de fuerza (585–587). En población con EM, Dalgas et al. (146), en línea con nuestros resultados, no pudieron demostrar cambios en las propiedades contráctiles del músculo (no encontraron cambios en la proporción del tipo de fibra). En cambio, un estudio desarrollado por Wens et al. (155) en el que se analizaban los cambios en el tipo de fibra tras un programa de entrenamiento de fuerza combinado con un entrenamiento aeróbico de alta intensidad en personas con EM, se encontraron disminuciones en la proporción de fibras de tipo IIx y aumentos en las fibras de tipo IIa y I tras 12 semanas de entrenamiento. Estos resultados coinciden con los reportados en otras poblaciones, como en personas de edad avanzada (588). Las diferencias en los hallazgos encontrados por diferentes autores, así como en nuestro estudio, pueden explicarse, en parte, por las diferentes duraciones del programa de entrenamiento (períodos más largos podrían provocar estos cambios estructurales) (588). Sin embargo, hay que tener en cuenta que la técnica de electroestimulación para medir las propiedades contráctiles tiene ciertas desventajas, ya que los resultados pueden verse afectados por los cambios en el tipo de fibra, el tamaño de la fibra y la reducción de las actividades enzimáticas. Por lo tanto, se necesitan más investigaciones para arrojar luz sobre los posibles cambios en las propiedades contráctiles de los músculos de las personas con EM tras programas de entrenamiento de fuerza de larga duración (>12 semanas).

Espasticidad: La espasticidad mostró una mejora tanto en la pierna derecha como en la izquierda tras la intervención en el GE, mientras que no se modificó en el GC. La espasticidad está presente en más del 60% de las personas con EM (377) y es una consecuencia de la lesión de la neurona motora superior. Además, tiene un impacto negativo en otras variables importantes como la movilidad, el equilibrio y la capacidad funcional (313). Aunque planteamientos clásicos como los de Bobath et al. (589) han desaconsejado el uso del entrenamiento de fuerza en la rehabilitación de la espasticidad, numerosos estudios han confirmado mejoras moderadas en la espasticidad tras programas de entrenamiento de fuerza en diferentes poblaciones con trastornos de espasticidad, incluida la EM (309,581,590). Una revisión sistemática con meta-análisis realizada por Ada et al. (591) confirmó que no sólo el entrenamiento de fuerza no empeora la espasticidad, sino que el aumento de la fuerza de los miembros inferiores provoca una disminución de esta variable. En base a estos resultados, parece claro que los programas de entrenamiento de fuerza deben ser un pilar fundamental en la rehabilitación de pacientes con problemas de espasticidad, ya que es una opción de tratamiento no farmacológico eficaz.

4.5.4.6 Limitaciones

El estudio tiene algunas limitaciones. La muestra (n=30) era de tamaño moderado y presentaba una alta heterogeneidad, por lo que la interpretación de los resultados debe tomarse con precaución. Además, solo participaron en el presente estudio personas con discapacidad baja-moderada (EDSS<6), por lo que los resultados de este estudio no deben aplicarse a una población con mayor discapacidad. Además, no se realizaron biopsias musculares para analizar las propiedades contráctiles del músculo, lo que impide diferenciar los mecanismos subyacentes que explican la ausencia de cambios en esta variable. Como futuras líneas de investigación, se recomienda la descomposición de la EMG para estimar los cambios en la frecuencia de descarga y en el patrón de reclutamiento de las unidades motoras tras los programas de ejercicio físico.

4.5.4.7 Conclusión

10 semanas de FVCRT en miembros inferiores, tres veces por semana con intensidad moderada-alta y contracciones máximas voluntarias en fase concéntrica mejoran la actividad muscular y el impulso neural máximo, así como la espasticidad en personas con EM. Sin embargo, las propiedades contráctiles permanecen inalteradas. Por tanto, se necesitan efectos a más largo plazo de este tipo de entrenamiento.

4.5.5 The impact of resistance training program on static balance in Multiple Sclerosis population: a randomized controlled trial study.

Autores

Luis Andreu-Caravaca ^{1,2}

Domingo J. Ramos-Campo ³

Pedro Manonelles ¹

Linda H. Chung ⁴

Salvador Ramalló-Ros ⁵

Jacobo Á. Rubio-Arias ⁶

¹ Cátedra Internacional de Medicina del Deporte, Universidad Católica de Murcia. Murcia, España.

² Facultad de Deporte, Universidad Católica de Murcia. Murcia, España.

³ Departamento de Educación, Universidad de Alcalá de Henares. Madrid, España.

⁴ Centro de Investigación en Alto Rendimiento Deportivo, Universidad Católica de Murcia. Murcia, España.

⁵ Departamento de Métodos Cuantitativos para la Economía y la Empresa, Universidad de Murcia. Murcia, España.

⁶ Departamento de Educación, Universidad de Almería. Almería, España.

Revista

Journal of Clinical Medicine

4.5.5.1 Resumen

Antecedentes: La EM es una enfermedad neurológica que afecta al equilibrio. Entre las estrategias no farmacológicas disponibles para mejorar esta variable, el ejercicio físico es una de las más utilizadas. Sin embargo, aún no están claros los beneficios de algunos tipos de entrenamiento, como el de fuerza, sobre el equilibrio estático en esta población. Este estudio pretende analizar los efectos de una intervención de entrenamiento de fuerza sobre el equilibrio en personas con EM.

Métodos: 30 personas con EM fueron asignadas de forma aleatoria a un GE (n=18) o a un GC (n=12). El GE realizó 10 semanas de entrenamiento de fuerza de las extremidades inferiores con la fase concéntrica a máxima velocidad. Se midió el equilibrio estático antes y después de la intervención.

Resultados: No se encontraron efectos significativos de interacción grupo x tiempo (prueba ANOVA) en ninguna de las variables al final de la intervención. No se encontraron diferencias intragrupo antes o después de la intervención en las variables de equilibrio.

Conclusiones: El entrenamiento de fuerza con la fase concéntrica a máxima velocidad no mostró impacto en el equilibrio en nuestra muestra. Futuros estudios deberían examinar programas de mayor duración o combinados con otros tipos de entrenamiento, como el de equilibrio, con el objetivo de obtener mejoras en esta variable en personas con EM.

4.5.5.2 Introducción

La EM es una enfermedad crónica y progresiva del sistema nervioso central que altera una amplia gama de funciones, como la cognición, la fuerza muscular, la coordinación, la visión, el habla y la sensibilidad (20,592,593). Algunos de estos síntomas provocan alteraciones de la marcha y el equilibrio (29). Además, el equilibrio está deteriorado en las personas con EM, incluso en ausencia de discapacidad clínica (29). Esta alteración puede provocar un aumento del riesgo de caídas, así como una disminución de la autonomía y la movilidad (117). De acuerdo con la evidencia disponible, las personas con EM presentan un peor control del equilibrio que las personas sanas. Los análisis del equilibrio mediante una plataforma de fuerza muestran mayores oscilaciones en los planos lateral y sagital en esta población en comparación con los sujetos sin EM (117,562,594). Además, los estudios demuestran que los individuos con EM que presentan mayores desplazamientos del centro de presiones durante la prueba de equilibrio estático tienen un mayor riesgo de caída que aquellos con un desplazamiento menor (117,594,595). Del mismo modo, Sosnoff et al. (117) demostraron que aquellos pacientes clasificados como "personas con riesgo de caída" presentaban mayores velocidades de desplazamiento en los planos mediolateral (SDV_{ML}) y anteroposterior (SDV_{AP}), así como en la velocidad total de desplazamiento (MTV), que las "personas sin riesgo de caída". Desde un punto de vista biomecánico, el desplazamiento del centro de presiones (medido a través de variables de estabilometría) representa un marcador del gasto energético para mantener el equilibrio (596). Por lo tanto, una mejora de estas variables reduciría el gasto energético durante la bipedestación. Una mejor economía de energía podría reducir la fatiga durante la marcha o durante la realización de tareas de la vida diaria en personas con EM. Por lo tanto, es importante incluir herramientas en el proceso de rehabilitación de estos pacientes que tengan la capacidad de mejorar las variables del equilibrio.

Mejorar el equilibrio es un objetivo vital de los rehabilitadores debido a la estrecha relación entre esta variable y el riesgo de caídas o la necesidad de utilizar ayudas para la marcha (117). Por lo tanto, en los últimos años ha habido un interés creciente en la comunidad científica por evaluar y mejorar el equilibrio en

esta población. Los programas de entrenamiento multisensorial, el entrenamiento aeróbico, el entrenamiento de fuerza, el yoga, el pilates, el tai chi o diversas estrategias neuroterapéuticas han sido algunos de los protocolos más utilizados por rehabilitadores, entrenadores y científicos (82,89,261). Sin embargo, aunque algunos de estos tipos de entrenamiento son ampliamente utilizados y han mostrado pequeños beneficios en el equilibrio, estas mejoras no suelen ser clínicamente relevantes. Por lo tanto, es necesario modificar algunas de las variables de estos tipos de entrenamiento para potenciar las mejoras sobre esta variable.

Estudios anteriores han analizado los efectos del entrenamiento de fuerza tradicional sobre el equilibrio, encontrando beneficios moderados en la población con EM (148,149). Sin embargo, según un estudio reciente, el control de la velocidad de movimiento durante un ejercicio de fuerza es una variable que podría modular las adaptaciones neuromusculares (144). Por tanto, el FVCRT podría ser un tipo de entrenamiento alternativo que potenciase los beneficios sobre el sistema neuromuscular y, en consecuencia, mejorase el equilibrio en la población con EM. En este contexto, hasta donde sabemos, solo un estudio ha analizado los beneficios del FVCRT sobre esta variable en personas con EM (141). Dicho estudio evidenció mejoras después de ocho semanas de FVCRT en una muestra de siete personas con discapacidad moderada de EM. Sin embargo, el pequeño tamaño de la muestra, la utilización de pruebas clínicas y no de posturografía, así como la falta de un GC en el estudio de Karpatkin et al. (141) requiere que se realice un ensayo clínico aleatorio para confirmar los prometedores resultados encontrados anteriormente.

Aunque muchos estudios han examinado los beneficios del ejercicio sobre el equilibrio en personas con EM, no hay pruebas suficientes que demuestren los efectos reales de los programas de entrenamiento de fuerza, y específicamente del FVCRT, sobre el equilibrio estático, medido con la plataforma de fuerza, en personas con EM. Por lo tanto, el objetivo principal de este estudio fue analizar los efectos del FVCRT de 10 semanas en las extremidades inferiores sobre el equilibrio estático con los ojos abiertos y cerrados en personas con EM. Nuestra hipótesis fue que el FVCRT tendrá un efecto positivo sobre el equilibrio.

4.5.5.3 Materiales y métodos

Diseño del estudio y procedimiento de evaluación: Se llevó a cabo un ensayo aleatorizado controlado y simple ciego en el Centro Deportivo de la UCAM (Murcia, España) durante 10 semanas. Los participantes fueron asignados aleatoriamente a un grupo de entrenamiento de fuerza (n=18) o a un GC (n=12). Todas las sesiones de evaluación se realizaron a la misma hora del día para evitar diferencias en los ritmos circadianos, y se regularon la temperatura (21-22°C) y la humedad (55-60%). Se midió el equilibrio antes y después del FVCRT tanto en el GE como en el GC. El Comité de Ética Científica de la Universidad Católica de Murcia aprobó este estudio de acuerdo con la Declaración de Helsinki (597). Se siguieron las directrices del Consort para estudios controlados aleatorizados y el estudio se registró en ClinicalTrials.gov (identificador: NCT04452760).

Participantes: Se reclutaron 30 personas con EM a través de la asociación local de EM. Un neurólogo certificado diagnosticó a los participantes con EMRR o EMSP, según los criterios de McDonald (219). Una tabla de aleatorización con una proporción de 3:2 (tres participantes en el GE, dos participantes en el GC) asignó aleatoriamente a los participantes a los grupos. Para ser incluidos en el estudio, las personas con EM debían estar en la fase estable de la enfermedad y ser ambulantes (caminar de forma independiente durante > 100 metros). Los criterios de exclusión fueron los siguientes: 1) EDSS ≤ 1 o ≥ 6 ; 2) haber experimentado una recaída en los 12 meses anteriores; 3) haber utilizado tratamiento con corticosteroides en los últimos dos meses; y 4) haber participado en un programa de entrenamiento en los cuatro meses anteriores. Se obtuvo un consentimiento informado firmado antes del inicio del estudio. Si un participante experimentaba un ataque que influyera en las funciones piramidales o si completaba menos del 90% de las sesiones de entrenamiento previstas, los participantes eran excluidos del estudio o del análisis final.

Procedimientos: El GE completó 10 semanas de FVCRT de las extremidades inferiores, tres veces por semana en días alternos. Se proporcionaron 48 h de descanso entre sesiones. Los participantes comenzaron con un calentamiento estandarizado que consistía en 5 min en cicloergómetro, movilidad de los miembros inferiores y cinco repeticiones al 40% de la 1-RM en cada máquina. A

continuación, se realizaron cuatro ejercicios para las extremidades inferiores (prensa de piernas, extensión de piernas, extensión de cadera y flexión plantar sentado) en máquinas de pesas convencionales (Technogym, Cesena, Italia). La prensa de piernas y la extensión de cadera se realizaron de forma unilateral para tener en cuenta las diferencias de fuerza entre las extremidades. Se tuvieron en cuenta las recomendaciones anteriormente publicadas para establecer la intensidad (60-75% 1-RM), las series (2-4), las repeticiones (8-15) y el descanso entre series (120 s) (114,144). Se instruyó a los participantes a que evitaran el fallo muscular y que dejaran dos RIR. Además, los participantes debían bajar el peso de forma controlada con una breve pausa al final, seguida de una producción de fuerza rápida y máxima en la fase concéntrica para comprometer al máximo el componente neural (144). La carga de entrenamiento para cada ejercicio se individualizó basándose en la 1-RM, que se calculó antes de comenzar el estudio. La carga 1-RM se estimó haciendo que los participantes completaran cuatro series de cada ejercicio con el siguiente procedimiento: una serie de 10 repeticiones al 50% de la 1-RM percibida, una serie de cinco repeticiones al 75% de la 1-RM percibida y una serie de una repetición al 100% de la 1-RM. Se dieron 5 min de descanso entre las series. Si se podía realizar más de una repetición en la última serie, se estimaba la 1-RM utilizando recomendaciones anteriormente establecidas (535,598). La carga se intensificaba entre un 2 y un 5% si los participantes completaban dos o más repeticiones de las estipuladas, teniendo siempre dos RIR (599). Al final de cada sesión se registró un diario de ejercicios para cada participante (por ejemplo, el tipo de ejercicio, el peso levantado, el número de repeticiones y el número de series completadas). El mismo investigador, especializado en el entrenamiento de fuerza y acondicionamiento y certificado por la NSCA-CPT, supervisó todas las sesiones de ejercicio (grupos de cuatro participantes). No se proporcionó ninguna intervención al GC.

Evaluaciones: Un investigador no involucrado en el programa de entrenamiento ni en la asignación de los participantes a los grupos realizó las mediciones antes y después de la intervención. Debido a la naturaleza de la intervención (entrenamiento de fuerza frente a ningún ejercicio), los participantes no estaban cegados a la intervención. Sin embargo, se invitó a los participantes del GC a realizar las 10 semanas de FVCRT de las extremidades inferiores tras la

finalización del estudio. El equilibrio estático se midió en condición de ojos cerrados y ojos abiertos. Las medidas de resultado fueron: MAPD (mm), MMLD (mm), el TSD (mm), el SA (mm²), la MTV (mm/s), el plano de fase anterior/posterior (PPP_{AP}; a.u.), medial/lateral (PPP_{ML}; a.u.) y anterior/posterior-medial/lateral (PPP_{AP-ML}; a.u.), SDV_{AP} (mm/s), SDV_{ML} (mm/s), y desviación estándar de la amplitud anterior/posterior SDA_{AP} (mm) y medial/lateral SDA_{ML} (mm).

Procedimiento de evaluación: Cada evaluación fue realizada por el mismo investigador. Antes de la prueba se realizó un calentamiento estandarizado de 5 min en un cicloergómetro a 50 W, y una rutina de estiramientos dinámicos. Antes del inicio del estudio, los participantes acudieron al laboratorio para familiarizarse con las pruebas y, 48 h después, volvieron para realizar las mediciones. Las mismas evaluaciones se realizaron tras la intervención de las 10 semanas.

Equilibrio: Durante las mediciones de equilibrio estático, el participante permanecía en silencio sobre una plataforma de fuerza portátil (Kistler 9286BA, Grupo Kistler, Winterhur, Suiza) descalzo, con los pies separados a la anchura de los hombros y los brazos colgando a los lados. Cada participante completó dos ensayos de 30 s con los ojos abiertos y dos ensayos de 30 s con los ojos cerrados, antes y después de la intervención de 10 semanas. Se proporcionó un período de descanso de 2 min entre los ensayos. Se consideró para el análisis el ensayo con los mejores resultados de equilibrio para cada prueba. Las variables MAPD, MMLD, TSD, SA, MTV, PPP_{AP}, PPP_{ML}, PPP_{AP-ML}, SDV_{AP}, SDV_{ML}, SDA_{AP} y SDA_{ML} se calcularon mediante las siguientes fórmulas (461):

$$MAPD = \frac{\sum ABS \left(Y_i - \frac{\sum(Y_i)}{N} \right)}{N}$$

$$MMLD = \frac{\sum ABS \left(X_i - \frac{\sum(X_i)}{N} \right)}{N}$$

$$TSD = \sum \sqrt{(Y_{i+1} - Y_i)^2 + (X_{i+1} - X_i)^2}$$

$$Area = 2\pi F_{0.05[2N-2]} \sqrt{\sigma_x^2 \sigma_y^2 - \sigma_{xy}^2}, \text{ donde } \sigma_{xy} = \frac{\sum (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{N}$$

$$MTV = \frac{1}{T} \sum_{t=1}^T \sqrt{(x_{t+1} - x_t)^2 + (y_{t+1} - y_t)^2}$$

$$PPP_{AP} = \sqrt{\sigma_x^2 + \sigma_{ix}^2}$$

$$PPP_{ML} = \sqrt{\sigma_y^2 + \sigma_{iy}^2}$$

$$PPP_{AP-ML} = \sqrt{\sigma_{ix}^2 + \sigma_{iy}^2}$$

$$SDV_{AP} = \sqrt{\frac{\sum (v_{xi} - \bar{v})^2}{N-1}}, \text{ donde } v_{xi} = \frac{x_{i+1} - x_i}{t_{i+1} - t_i}$$

$$SDV_{ML} = \sqrt{\frac{\sum (v_{yi} - \bar{v})^2}{N-1}}, \text{ donde } v_{yi} = \frac{y_{i+1} - y_i}{t_{i+1} - t_i}$$

$$SDA_{AP} = \sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{N-1}}$$

$$SDA_{ML} = \sqrt{\frac{\sum (y_i - \bar{y})^2}{N-1}}$$

Análisis estadístico: Se utilizó el software R (3.6.0) para realizar los análisis estadísticos. Los valores superiores a 3 DE se consideraron valores atípicos. La prueba de Shapiro-Wilkins verificó la normalidad de las distribuciones de los grupos, mientras que la prueba de Bartlett determinó la homogeneidad entre las varianzas. En caso de no normalidad, se realizó la prueba no paramétrica de Fligner junto con la prueba de Levene. Al inicio, no se encontraron diferencias entre los grupos con el factor de Bayes, así como con la prueba T en caso de normalidad, y con la prueba de Wilcoxon y la prueba de permutación no paramétrica en caso de no normalidad. Además, se realizó un análisis ANOVA mixto de dos vías para cada variable con el fin de analizar los efectos del ensayo con un modelo lineal general con dos puntos temporales (pre y post) y dos grupos (GE y GC). Junto con los supuestos de normalidad y varianza, se

comprobó el supuesto de homogeneidad en las covarianzas con la prueba M de Box y se aplicó la corrección de esfericidad de Mauchly. El efecto post-hoc se evaluó con la prueba T por pares con la corrección de Bonferroni. Además, el tamaño del efecto se determinó mediante la eta cuadrada general (η) para el análisis de la varianza y la d de Cohen para calcular la diferencia estandarizada entre dos medias. Un η en torno a 0.01, 0.06 y $> 0,4$ representaba un efecto pequeño, medio y grande, respectivamente. Una d de Cohen de 0.2, 0.5 y 0.8 marcó un efecto pequeño, moderado y grande, respectivamente. La significación estadística se estableció en $p < 0.05$. Además, se realizó una prueba ANCOVA mixta de dos vías para analizar posibles controles de covarianza (edad, EDSS y altura). Por otra parte, para cada uno de los ensayos se realizó una prueba multivariante para evaluar la significación de la formación en su conjunto. En este caso, los posibles valores atípicos se evaluaron con la distancia de Mahalanobis y la normalidad con la prueba multivariante de Shapiro-Wilk. La diferencia entre las medias pre y post se analizó con la prueba de Hotelling, mientras que la homogeneidad en las covarianzas se evaluó con la prueba M de Box, y se realizó un MANOVA de dos vías para evaluar la interacción con el tiempo y el grupo, controlando también las covariables en la MANCOVA de dos vías.

4.5.5.4 Resultados

Las características de los participantes y el diagrama de flujo se presentan en la Tabla 47 y la Figura 21. Todos los participantes completaron la intervención y fueron incluidos en el análisis de datos. Ningún participante mostró efectos adversos relacionados con el programa de entrenamiento de fuerza.

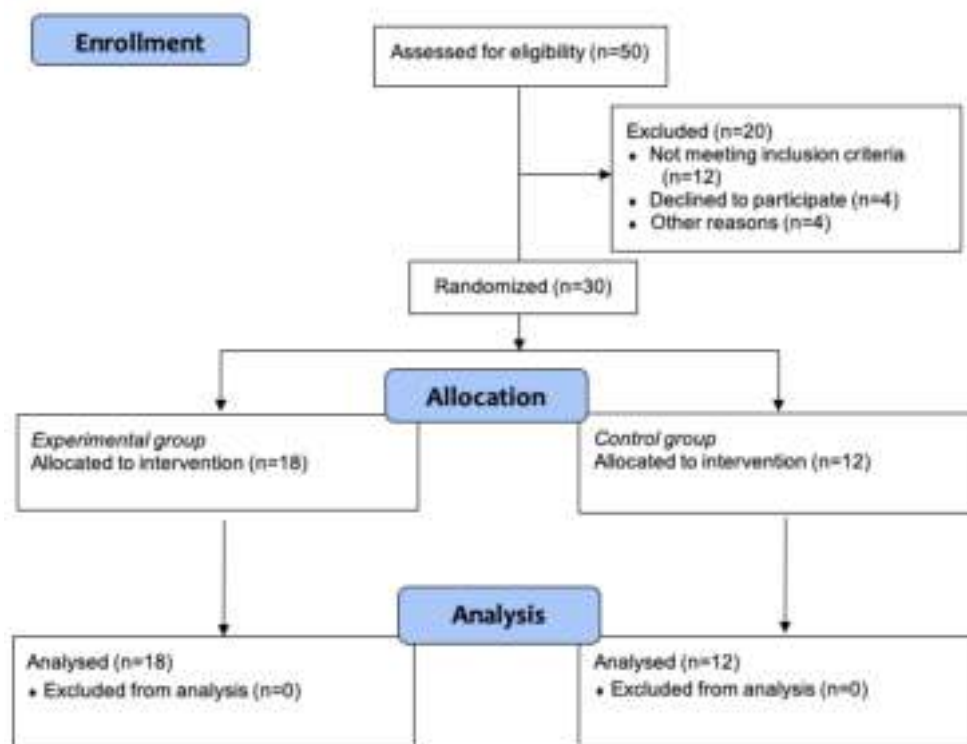


Figura 21. Diagrama de flujo del estudio.

Tabla 47. Características de los participantes.

Características	Todos (n=30)	GE (n=18)	GC (n=12)	<i>p</i>
Sexo (hombre:mujer)	15:15	10:8	5:7	
Fenotipo (RR:SP)	27:3	16:2	11:1	
Edad (años)	46.21±10.43	44.89±10.62	48.36±10.23	0.394
EDSS	3.21±1.51	3.17±1.65	3.27±1.33	0.858
Peso (kg)	68.51±11.55	67.19±10.63	70.67±13.17	0.442
Altura (cm)	166.86±6.95	166.44±7.32	167.54±6.58	0.687
IMC (kg*m ⁻²)	24.56±3.29	24.26±3.12	25.06±3.64	0.534
Masa grasa (%)	26.47±8.72	25.92±8.28	27.34±9.69	0.680

Los datos se presentan como media ± DE.

GC: Grupo control; GE: Grupo experimental; EDSS: *Expanded disability status scale*; IMC: Índice de masa corporal; RR: Remitente recurrente; SP: Secundaria progresiva.

En primer lugar, en la condición de ojos abiertos y cerrados, no se observaron diferencias entre los grupos en las mediciones basales en ninguna de las variables (Tabla 48 y Tabla 49).

Tabla 48. Comparación entre grupos de las mediciones basales en el test de equilibrio en la condición de ojos abiertos.

Variable	Todos (n=30)	GE (n=18)	GC (n=12)	p
SA (mm ²)	5.35 ± 4.11	5.00 ± 3.93	5.49 ± 3.76	0.731
TSD (mm)	917.00 ± 183.00	914.00 ± 191.00	870.00 ± 149.00	0.493
MAPD (mm)	2.24 ± 1.06	2.04 ± 1.10	2.54 ± 1.21	0.264
MMLD (mm)	4.20 ± 1.80	4.39 ± 2.00	4.15 ± 1.67	0.729
SDA _{AP} (mm)	5.23 ± 2.20	5.38 ± 2.27	5.16 ± 2.06	0.785
SDA _{ML} (mm)	2.85 ± 1.31	3.22 ± 1.46	2.64 ± 1.43	0.299
SDV _{AP} (mm/s)	22.57 ± 5.91	21.90 ± 4.17	22.40 ± 6.86	0.834
SDV _{ML} (mm/s)	26.45 ± 6.40	26.9 ± 6.84	24.30 ± 5.30	0.259
PPP _{AP} (a.u.)	23.32 ± 6.03	22.8 ± 4.40	23.10 ± 6.94	0.876
PPP _{ML} (a.u.)	26.77 ± 6.42	27.20 ± 6.83	24.60 ± 5.30	0.275
PPP _{AP-ML} (a.u.)	36.06 ± 7.30	35.80 ± 7.26	34.50 ± 6.48	0.629
MTV (mm/s)	30.59 ± 6.12	30.50 ± 6.38	29.00 ± 4.93	0.504

Los datos se presentan en forma de media ± DE. La significación se fijó en $p=0.05$.

DE: Desviación estándar; GC: Grupo control; GE: Grupo experimental; MAPD: Desplazamiento medio anteroposterior; MMLD: Desplazamiento medio mediolateral; MTV: Velocidad total media; PPP_{AP}: Desplazamiento del plano de fase anteroposterior; PPP_{ML}: Desplazamiento del llano de fase mediolateral; PPP_{AP-ML}: Desplazamiento del plano de fase anteroposterior - mediolateral; SA: Área de balanceo; SDA_{AP}: Desviación estándar de la amplitud anteroposterior; SDA_{ML}: Desviación estándar de la amplitud mediolateral; SDV_{AP}: Desviación estándar de la velocidad anteroposterior; SDV_{ML}: Desviación estándar de la velocidad mediolateral; TSD: Desplazamiento total del balanceo.

Tabla 49. Comparación entre grupos de las mediciones basales en el test de equilibrio en la condición de ojos abiertos.

Variable	Todos (n=30)	GE (n=18)	GC (n=12)	<i>p</i>
SA (mm ²)	6.68 ± 5.49	5.25 ± 5.08	6.34 ± 3.71	0.552
TSD (mm)	1105.00 ± 285.00	1085.00 ± 270.00	992.00 ± 85.80	0.316
MAPD (mm)	2.47 ± 1.68	2.14 ± 0.89	2.22 ± 1.68	0.893
MMLD (mm)	5.82 ± 3.05	5.16 ± 3.03	6.22 ± 2.72	0.339
SDA _{AP} (mm)	7.16 ± 3.58	6.20 ± 3.48	7.65 ± 3.26	0.270
SDA _{ML} (mm)	3.14 ± 2.07	2.80 ± 2.07	2.79 ± 1.20	0.985
SDV _{AP} (mm/s)	28.61 ± 9.21	26.70 ± 7.62	28.30 ± 7.65	0.600
SDV _{ML} (mm/s)	28.13 ± 6.27	28.10 ± 6.19	26.30 ± 4.47	0.389
PPP _{AP} (a.u.)	29.55 ± 9.49	27.70 ± 8.03	29.40 ± 7.89	0.598
PPP _{ML} (a.u.)	28.44 ± 6.27	28.30 ± 6.19	26.70 ± 4.69	0.456
PPP _{AP-ML} (a.u.)	42.47 ± 10.12	41.30 ± 9.96	41.10 ± 6.93	0.947
MTV (mm/s)	35.95 ± 8.26	35.30 ± 8.45	34.60 ± 5.53	0.811

Los datos se presentan en forma de media ± DE. La significación se fijó en $p=0.05$.

DE: Desviación estándar; GC: Grupo control; GE: Grupo experimental; MAPD: Desplazamiento medio anteroposterior; MMLD: Desplazamiento medio mediolateral; MTV: Velocidad total media; PPP_{AP}: Desplazamiento del plano de fase anteroposterior; PPP_{ML}: Desplazamiento del llano de fase mediolateral; PPP_{AP-ML}: Desplazamiento del plano de fase anteroposterior - mediolateral; SA: Área de balanceo; SDA_{AP}: Desviación estándar de la amplitud anteroposterior; SDA_{ML}: Desviación estándar de la amplitud mediolateral; SDV_{AP}: Desviación estándar de la velocidad anteroposterior; SDV_{ML}: Desviación estándar de la velocidad mediolateral; TSD: Desplazamiento total del balanceo.

Sin embargo, se encontró un efecto moderado sobre la PPP_{AP} en la condición de equilibrio de ojos abiertos y la SDV_{ML} en la prueba de equilibrio de ojos cerrados después del entrenamiento. Además, hubo una tendencia en la que el GE mantuvo sus valores, mientras que el GC los empeoró. Sin embargo, la varianza observada en las mediciones de ojos cerrados fue elevada e impide la detección de un efecto significativo (Tabla 50 y 51).

Tabla 50. Comparación entre grupos en el test de equilibrio en condición de ojos abiertos tras la intervención.

Variable	GE	GC	BF	T Test	<i>p</i>
SA (mm ²)	5.12 ± 4.25	6.10 ± 4.86	0.398	-0.59	0.55
TSD (mm)	893.00 ± 204.00	1006.00 ± 163.00	0.894	-1.65	0.11
MAPD (mm)	1.99 ± 0.77	2.59 ± 1.16	0.993	-1.57	0.13
MMLD (mm)	3.94 ± 1.68	4.34 ± 1.98	0.398	-0.60	0.55
SDA _{AP} (mm)	5.54 ± 2.52	4.91 ± 2.13	0.429	-0.74	0.456
SDA _{ML} (mm)	2.50 ± 0.99	3.28 ± 1.32	1.192	-1.73	0.097
SDV _{AP} (mm/s)	21.20 ± 5.85	25.80 ± 6.81	1.377	-1.88	0.074
SDV _{ML} (mm/s)	26.00 ± 6.42	28.50 ± 6.79	0.504	-0.97	0.341
PPP _{AP} (a.u.)	22.00 ± 6.01	26.40 ± 6.84	1.278	-1.84	0.080
PPP _{ML} (a.u.)	26.30 ± 6.52	29.00 ± 6.67	0.553	-1.10	0.284
PPP _{AP-ML} (a.u.)	34.90 ± 8.01	39.70 ± 6.66	1.040	-1.78	0.087
MTV (mm/s)	29.80 ± 6.81	33.50 ± 5.49	0.861	-1.62	0.117

Los datos se presentan en forma de media ± DE. La significación se fijó en $p=0.05$.

DE: Desviación estándar; GC: Grupo control; GE: Grupo experimental; MAPD: Desplazamiento medio anteroposterior; MMLD: Desplazamiento medio mediolateral; MTV: Velocidad total media; PPP_{AP}: Desplazamiento del plano de fase anteroposterior; PPP_{ML}: Desplazamiento del llano de fase mediolateral; PPP_{AP-ML}: Desplazamiento del plano de fase anteroposterior - mediolateral; SA: Área de balanceo; SDA_{AP}: Desviación estándar de la amplitud anteroposterior; SDA_{ML}: Desviación estándar de la amplitud mediolateral; SDV_{AP}: Desviación estándar de la velocidad anteroposterior; SDV_{ML}: Desviación estándar de la velocidad mediolateral; TSD: Desplazamiento total del balanceo.

Tabla 51. Comparación entre grupos en el test de equilibrio en condición de ojos cerrados tras la intervención.

Variable	GE	GC	BF	T Test	<i>p</i>
SA (mm ²)	6.84 ± 5.81	9.16 ± 6.85	0.506	-0.94	0.347
TSD (mm)	1123 ± 372	1134.00 ± 208.00	0.373	-0.08	0.937
MAPD (mm)	2.64 ± 1.99	2.94 ± 1.77	0.387	-0.41	0.68
MMLD (mm)	5.82 ± 3.19	6.48 ± 3.38	0.395	-0.52	0.61
SDA _{AP} (mm)	7.30 ± 3.89	8.01 ± 3.65	0.390	-0.50	0.624
SDA _{ML} (mm)	3.35 ± 2.44	3.70 ± 2.16	0.390	-0.38	0.705
SDV _{AP} (mm/s)	28.60 ± 11.1	32.10 ± 9.79	0.471	-0.83	0.406
SDV _{ML} (mm/s)	27.50 ± 6.74	31.00 ± 7.00	0.679	-1.30	0.207
PPP _{AP} (a.u.)	29.70 ± 11.4	32.70 ± 10.2	0.433	-0.68	0.496
PPP _{ML} (a.u.)	27.70 ± 6.70	31.50 ± 6.88	0.744	-1.40	0.176
PPP _{AP-ML} (a.u.)	42.00 ± 12.10	46.70 ± 9.67	0.554	-1.13	0.271
MTV (mm/s)	35.60 ± 9.66	39.10 ± 8.02	0.519	-1.02	0.317

Los datos se presentan en forma de media ± DE. La significación se fijó en $p=0.05$.

DE: Desviación estándar; GC: Grupo control; GE: Grupo experimental; MAPD: Desplazamiento medio anteroposterior; MMLD: Desplazamiento medio mediolateral; MTV: Velocidad total media; PPP_{AP}: Desplazamiento del plano de fase anteroposterior; PPP_{ML}: Desplazamiento del llano de fase mediolateral; PPP_{AP-ML}: Desplazamiento del plano de fase anteroposterior - mediolateral; SA: Área de balanceo; SDA_{AP}: Desviación estándar de la amplitud anteroposterior; SDA_{ML}: Desviación estándar de la amplitud mediolateral; SDV_{AP}: Desviación estándar de la velocidad anteroposterior; SDV_{ML}: Desviación estándar de la velocidad mediolateral; TSD: Desplazamiento total del balanceo.

Por último, se encontraron algunos efectos de interacción significativos marginales a través de la prueba ANOVA, en la que para la mayoría de las variables el valor p del efecto tiempo x grupo estaba entre 0.05 y 0.10. También puede observarse que, en la mayoría de los casos, el GE tendió a reducir o

mantener sus medidas mientras que el GC tendió a incrementarlas. El pequeño tamaño de la muestra y la elevada varianza de las mediciones parecen ser el principal inconveniente para obtener cambios significativos claros (Tabla 52). No se encontraron diferencias significativas al controlar las covariables de edad, EDSS y altura en la prueba ANCOVA. No se encontraron diferencias significativas en la prueba multivariante (Tabla 53).

Tabla 52. Test de equilibrio en la condición de ojos abiertos.

a)

Variable	Grupo	Pre Media±DE	Post Media±DE	Post Hoc				
				Intra		Inter		
				<i>p</i>	ES	<i>p</i>	ES	
SA (mm ²)	GC	6.34±3.71	9.16±6.85	0.10	0.51	Pre	1.00	0.23
	GE	5.25±5.08	6.84±5.81	0.29	0.29	Post	0.71	0.38
TSD (mm)	GC	992.0±85.8	1134.0±208.0	0.25	0.89	Pre	0.65	0.41
	GE	1085.0±270.0	1123.0±372.0	1.00	0.12	Post	1.00	0.003
MAPD (mm)	GC	2.22±1.68	2.94±1.77	0.15	0.57	Pre	1.00	0.05
	GE	2.14±0.89	2.64±1.99	0.28	0.23	Post	1.00	0.16
MMLD (mm)	GC	6.22±2.72	4.34±1.98	0.95	0.08	Pre	0.70	0.36
	GE	5.16±3.03	3.94±1.68	0.46	0.21	Post	1.00	0.20
SDV _{ML} (mm/s)	GC	26.30±4.47	31.0±7.0	0.17	0.80	Pre	0.83	0.51
	GE	28.10±6.19	27.50±6.74	1.00	0.10	Post	0.40	0.32
PPP _{AP} (u.a.)	GC	29.40±7.89	32.70±10.2	0.02	0.37	Pre	1.00	0.21
	GE	27.70±8.03	29.70±11.4	0.42	0.21	Post	1.00	0.27
PPP _{ML} (u.a.)	GC	26.70±4.69	31.50±6.88	0.16	0.82	Pre	0.96	0.28
	GE	28.30±6.19	27.70±6.70	1.00	0.08	Post	0.34	0.55
PPP _{AP-ML} (u.a.)	GC	41.10±6.93	39.10±8.02	0.17	0.67	Pre	1.00	0.02
	GE	41.30±9.96	42.0±12.1	1.00	0.06	Post	0.60	0.42
MTV (mm/s)	GC	34.60±5.53	39.10±8.02	0.21	0.65	Pre	1.00	0.09
	GE	35.30±8.45	35.60±9.66	1.00	0.03	Post	0.68	0.39

b)

Variable	ANOVA								
	Efecto del tiempo			Efecto del grupo			Tiempo x Grupo		
	F	P	η^2_p	F	P	η^2_p	F	P	η^2_p
SA (mm ²)	0.579	0.453	0.002	0.244	0.625	0.008	0.273	0.605	0.001
TSD (mm)	1.608	0.216	0.025	0.450	0.508	0.009	3.012	0.094	0.046
MAPD (mm)	0.001	0.995	0.001	2.163	0.153	0.007	0.145	0.707	0.001
MMLD (mm)	0.334	0.568	0.001	0.015	0.903	0.001	2.084	0.160	0.008
SDA _{AP} (mm)	0.035	0.853	0.001	0.066	0.799	0.002	3.004	0.094	0.009
SDA _{ML} (mm)	0.068	0.797	0.001	2.156	0.154	0.067	0.433	0.516	0.002
SDV _{AP} (mm/s)	1.704	0.202	0.013	1.692	0.204	0.045	3.898	0.058	0.030
SDV _{ML} (mm/s)	1.291	0.266	0.016	0.002	0.966	0.001	3.217	0.084	0.039
PPP _{AP} (u.a.)	1.557	0.222	0.011	1.475	0.235	0.040	4.23	0.049	0.030
PPP _{ML} (u.a.)	1.574	0.220	0.019	0.003	0.957	0.001	3.528	0.071	0.004
PPP _{AP-ML} (u.a.)	1.725	0.200	0.023	0.685	0.415	0.016	3.482	0.073	0.045
MTV (mm/s)	1.520	0.228	0.024	0.438	0.514	0.009	2.893	0.100	0.044

Los datos se presentan en forma de media \pm DE. La significación se fijó en $p=0.05$.

DE: Desviación estándar; GC: Grupo control; GE: Grupo experimental; MAPD: Desplazamiento medio anteroposterior; MMLD: Desplazamiento medio mediolateral; MTV: Velocidad total media; PPP_{AP}: Desplazamiento del plano de fase anteroposterior; PPP_{ML}: Desplazamiento del llano de fase mediolateral; PPP_{AP-ML}: Desplazamiento del plano de fase anteroposterior - mediolateral; SA: Área de balanceo; SDA_{AP}: Desviación estándar de la amplitud anteroposterior; SDA_{ML}: Desviación estándar de la amplitud mediolateral; SDV_{AP}: Desviación estándar de la velocidad anteroposterior; SDV_{ML}: Desviación estándar de la velocidad mediolateral; TSD: Desplazamiento total del balanceo.

Tabla 53. Test de equilibrio en la condición de ojos cerrados.

a)

Variable	Grupo	Pre	Post	Post Hoc				
				Intra		Inter		
				Media±DE	Media±DE	<i>p</i>	ES	<i>p</i>
SA (mm ²)	GC	6.34±3.71	9.16±6.85	0.10	0.51	Pre	1.00	0.23
	GE	5.25±5.08	6.84±5.81	0.29	0.29	Post	0.71	0.38
TSD (mm)	GC	992.0±85.8	1134.0±208	0.25	0.89	Pre	0.65	0.41
	GE	1085.0±270	1123±372	1.00	0.12	Post	1.00	0.03
MAPD (mm)	GC	2.22±1.68	2.94±1.7	0.15	0.57	Pre	1.00	0.05
	GE	2.14±0.89	2.64±1.99	0.28	0.23	Post	1.00	0.16
MMLD (mm)	GC	6.22±2.72	4.34±1.98	0.95	0.08	Pre	0.70	0.36
	GE	5.16±3.03	3.94±1.68	0.46	0.21	Post	1.00	0.20
SDV _{ML} (mm/s)	GC	26.30±4.47	31.00±7.00	0.17	0.80	Pre	0.83	0.51
	GE	28.10±6.19	27.50±6.74	1.00	0.10	Post	0.40	0.32
PPP _{AP} (u.a.)	GC	29.40±7.89	32.70±10.2	0.02	0.37	Pre	1.00	0.21
	GE	27.70±8.03	29.70±11.4	0.42	0.21	Post	1.00	0.27
PPP _{ML} (u.a.)	GC	26.70±4.69	31.50±6.88	0.16	0.82	Pre	0.96	0.28
	GE	28.30±6.19	27.70±6.70	1.00	0.08	Post	0.34	0.55
PPP _{AP-ML} (u.a.)	GC	41.10±6.93	46.70±9.67	0.17	0.67	Pre	1.00	0.02
	GE	41.30±9.96	42.00±12.1	1.00	0.06	Post	0.60	0.42
MTV (mm/s)	GC	34.60±5.53	39.10±8.02	0.21	0.65	Pre	1.00	0.09
	GE	35.30±8.45	35.60±9.66	1.00	0.03	Post	0.68	0.39

b)

Variable	ANOVA								
	Efecto del tiempo			Efecto del grupo			Tiempo x Grupo		
	F	P	η^2_p	F	P	η^2_p	F	P	η^2_p
SA (mm ²)	7.106	0.013	0.039	0.710	0.407	0.024	0.559	0.462	0.003
TSD (mm)	3.118	0.090	0.024	0.161	0.691	0.005	1.034	0.319	0.008
MAPD (mm)	6.786	0.015	0.031	0.033	0.857	0.001	0.662	0.423	0.003
MMLD (mm)	1.559	0.223	0.006	0.582	0.452	0.019	0.304	0.586	0.001
SDV _{ML} (mm/s)	2.669	0.115	0.027	0.167	0.687	0.005	4.524	0.043*	0.045

PPP _{AP} (u.a.)	5.823	0.023	0.019	0.402	0.532	0.015	0.316	0.579	0.001
PPP _{ML} (u.a.)	2.961	0.098	0.030	0.261	0.614	0.008	4.559	0.043	0.045
PPP _{AP-ML} (a.u.)	3.120	0.090	0.024	0.390	0.538	0.012	1.961	0.174	0.015
MTV (m/s)	2.490	0.127	0.020	0.227	0.638	0.007	1.988	0.171	0.016

Los datos se presentan en forma de media \pm DE. La significación se fijó en $p=0.05$.

DE: Desviación estándar; GC: Grupo control; GE: Grupo experimental; MAPD: Desplazamiento medio anteroposterior; MMLD: Desplazamiento medio mediolateral; MTV: Velocidad total media; PPP_{AP}: Desplazamiento del plano de fase anteroposterior; PPP_{ML}: Desplazamiento del llano de fase mediolateral; PPP_{AP-ML}: Desplazamiento del plano de fase anteroposterior - mediolateral; SA: Área de balanceo; SDA_{AP}: Desviación estándar de la amplitud anteroposterior; SDA_{ML}: Desviación estándar de la amplitud mediolateral; SDV_{AP}: Desviación estándar de la velocidad anteroposterior; SDV_{ML}: Desviación estándar de la velocidad mediolateral; TSD: Desplazamiento total del balanceo.

4.5.5.5 *Discusión*

Nuestro estudio tenía como objetivo analizar la eficacia de un programa de entrenamiento de fuerza de 10 semanas sobre el equilibrio estático en personas con EM. Contrariamente a nuestra hipótesis, el FVCRT no tuvo un impacto significativo en el equilibrio estático en nuestra muestra. La proliferación de pruebas y escalas clínicas que evalúan el equilibrio (por ejemplo, el BBS o el TUG) en la población con EM ha aumentado considerablemente (600). Sin embargo, en los últimos años se ha introducido el uso de medidas de plataformas de fuerza, por ejemplo, la posturografía estática o dinámica, ya que esta herramienta proporciona un análisis más objetivo y fiable del equilibrio. El uso de plataformas de fuerza puede detectar problemas o mejoras en el equilibrio que son indetectables por otras escalas clínicas (601). Debido a los costes económicos, la mayoría de los estudios clínicos que examinan los efectos del ejercicio sobre el equilibrio han utilizado el BBS, mientras que solo unos pocos estudios, incluyendo nuestro estudio, han utilizado una plataforma de fuerza.

Hasta donde sabemos, solo un estudio ha analizado la eficacia del entrenamiento de fuerza sobre el equilibrio, medido a través de la plataforma de fuerza, en personas con EM. De forma similar a nuestros resultados, De Bolt y McCubbin (398) no encontraron cambios en el equilibrio (balanceo anteroposterior [MAPD], balanceo mediolateral [MMLD] y velocidad de balanceo [TSD]) tras un periodo de ocho semanas de entrenamiento de fuerza en casa. Además, otras investigaciones también midieron la eficacia de diferentes estrategias de rehabilitación, como el entrenamiento combinado o el entrenamiento específico del equilibrio, sobre el equilibrio medido con este instrumento. Los resultados encontrados por estos estudios difieren entre sí. Widener et al. (602) no encontraron ninguna mejora del equilibrio (TSD) tras una intervención de levantamiento de pesas basada en el equilibrio. Sin embargo, Schuhfried et al. (457), que utilizaron una intervención de WBVT, y Missaoui et al. (603), que realizaron una rehabilitación propioceptiva, sí encontraron mejoras en el equilibrio (área de balanceo [SA]) después de los programas de entrenamiento.

Por otro lado, encontramos hasta ocho estudios que utilizaron el BBS para medir el equilibrio tras los programas de entrenamiento de fuerza. De ellos, algunos estudios encontraron mejoras moderadas (141,149,396,399,401), mientras que otros, en línea con nuestros resultados, no encontraron cambios en el equilibrio tras la intervención (138,348,395). De todos ellos, únicamente Karpatkin et al. (141) realizaron un FVCRT (ocho semanas, intervención de un solo ejercicio [prensa de piernas unilateral], con dos sesiones de entrenamiento por semana, cuatro series de cuatro repeticiones al 85-95% de 1-RM). El manejo de las variables difiere entre todos los estudios: duraciones que van de cuatro (348) a 12 semanas (149,399), frecuencias de entrenamiento que van de dos (395) a cinco entrenamientos por semana (348), o intensidades que van del peso corporal (399) al 85-95% 1-RM (141). Esta elevada heterogeneidad en los protocolos de entrenamiento puede ser la causa de la falta de consenso en los resultados. Además, el uso de pruebas clínicas en los estudios mencionados en lugar de análisis a través de la plataforma de fuerza también puede estar proporcionando una visión sesgada de los resultados. Además, hay algunos factores que pueden explicar la ausencia de cambios encontrados en el equilibrio estático en nuestro estudio. El primero de ellos puede ser la duración del entrenamiento, ya que se ha

observado que los programas de entrenamiento de mayor duración (>12 semanas) proporcionan mayores adaptaciones sobre el equilibrio (149,399). En segundo lugar, la selección de los ejercicios realizados en nuestro programa puede ser otro factor. Los participantes solo ejecutaron ejercicios de una sola articulación. Estudios anteriores demuestran que los ejercicios multiarticulares (sentadilla, prensa de piernas...) mejoran la coordinación intra e intermuscular en mayor medida que los ejercicios monoarticulares (604). Por lo tanto, es de suponer que los ejercicios multiarticulares podrían tener un mayor impacto en el equilibrio. Por último, nuestro estudio consistió en una intervención con entrenamiento de fuerza únicamente. Sin embargo, el entrenamiento de equilibrio específico de integración sensorial (605) combinado con el entrenamiento de fuerza podría mejorar el equilibrio en mayor medida en una población con problemas de control motor como son las personas con EM.

Además, y siguiendo las recomendaciones propuestas por Prosperini et al. (601), la manipulación de uno o más inputs específicos para el control postural (visual, vestibular o propioceptivo) durante una prueba de equilibrio en plataforma de fuerza puede darnos información sobre la contribución del componente motor y sensorial al control del equilibrio. En nuestro estudio manipulamos el estímulo visual (condición de ojos abiertos frente a ojos cerrados) para cuantificar las diferencias entre las dos pruebas tras las 10 semanas de intervención. Como se esperaba, en nuestra muestra se encontraron valores peores en las mediciones previas a la intervención en la prueba de ojos cerrados respecto a la condición de ojos abiertos en ambos grupos. Sin embargo, los cambios posteriores a la intervención fueron similares, y casi imperceptibles, en ambas condiciones. Estos resultados muestran que ni el componente motor ni el sensorial mejoraron después del programa de entrenamiento de fuerza. Dado que el equilibrio está influenciado por los componentes motor y sensorial, los estudios futuros deberían combinar el entrenamiento centrado en la mejora del componente motor (como el entrenamiento de fuerza), junto con otros tipos de entrenamiento que tengan una mayor capacidad para mejorar los componentes propioceptivo y sensorial.

4.5.5.6 Limitaciones del estudio

El estudio tiene algunas limitaciones que deben mencionarse y, en consecuencia, los resultados deben interpretarse con precaución. En primer lugar, la muestra está compuesta por personas con EM con un amplio rango de EDSS (1-6). Por lo tanto, los datos de las pruebas de equilibrio, tanto en la condición de ojos abiertos como en la de ojos cerrados, tenían DE muy altas, lo que impidió que los resultados tuvieran una mayor potencia estadística. En segundo lugar, la duración del programa fue de solo 10 semanas. Se recomienda utilizar programas de entrenamiento de mayor duración en futuros estudios para evaluar los efectos a largo plazo del FVCRT sobre el equilibrio. Por último, en nuestro estudio no se evaluó el equilibrio dinámico. Sería interesante que en futuros estudios se analizara también esta variable, la cual se encuentra estrechamente relacionada con la movilidad o la autonomía.

4.5.5.7 Conclusiones

El entrenamiento de fuerza desarrollando la fase concéntrica a máxima velocidad no tuvo impacto en el equilibrio estático en nuestra muestra de personas con EM. La combinación del entrenamiento de fuerza con otros tipos de entrenamiento más específicos, como el entrenamiento propio del equilibrio, debería estudiarse en el futuro.

V – RESULTADOS Y DISCUSIÓN GENERALES

V – RESULTADOS Y DISCUSIÓN GENERALES

5.1 EFECTOS DEL CONFINAMIENTO DOMICILIARIO DERIVADO DE LA PANDEMIA DE LA COVID-19 EN LAS PERSONAS CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE

En nuestra muestra de 17 personas con EM de la Región de Murcia, el confinamiento domiciliario provocado por la pandemia de la COVID-19 condujo a una disminución significativa en la calidad del sueño medida a través de actigrafía (eficiencia del sueño: $ES=1.27$, $p=0.01$; tiempo de sueño: $ES=0.81$, $p=0.01$) y subjetiva (calidad del sueño: $ES=0.54$, $p=0.05$; confort del sueño: $ES=0.60$, $p=0.03$; facilidad para quedarse dormido: $ES=0.79$, $p=0.01$; facilidad para despertar: $ES=0.87$, $p<0.01$; sensación de haber dormido lo suficiente: $ES=0.87$, $p<0.01$). Bajo nuestro conocimiento, este es el primer estudio que evalúa el impacto del confinamiento sobre la calidad del sueño y la VFC en población con EM. Estudios previos ya han mostrado que bajos niveles de actividad física empeoran la calidad del sueño en población general (225–227), así como en personas con EM (228). La ausencia de cambios importantes en la VFC en nuestra muestra puede deberse a los bajos niveles encontrados en las mediciones pre-confinamiento. Otros autores sí observaron cambios tras periodos similares al confinamiento domiciliario en personas sanas (64). No obstante, estas diferencias pueden ser explicadas por el hecho de que, en este último estudio citado, los participantes presentaban valores de VFC mejores que los encontrados en nuestra muestra.

Atendiendo al rendimiento neuromuscular, la CAR disminuyó ($d=1.271$, $p<0.001$) tras las 9 semanas de confinamiento. Por otra parte, la capacidad funcional se vio empeorada tras el confinamiento, observándose una disminución en el rendimiento del TUG ($ES=-0.67$, $p=0.02$), así como un empeoramiento con ES moderado, pero no significativo, en el *sit-to-stand* ($ES=-0.48$). En cuanto a la actividad muscular medida a través de la EMG durante la MVIC, no se encontraron cambios en ninguna variable tras el confinamiento excepto una tendencia al incremento en el tiempo hasta el pico de la EMG ($d=-0.526$, $p=0.061$). Por otra parte, no se encontraron cambios tras este periodo en la MVIC, en el

tiempo hasta la MVIC, en la RFD temprana, en la RFD tardía ni en la función contráctil del músculo. Una investigación previa desarrollada por Medina-Pérez et al. (271) mostró que 12 semanas de desentrenamiento disminuyen significativamente la MVIC. La ausencia de cambios en nuestra muestra puede deberse a que el periodo de confinamiento, a pesar de disminuir los niveles de actividad física en nuestra muestra, no fue un periodo de desentrenamiento propiamente dicho, observándose valores pre-confinamiento demasiado bajos como para disminuir aún más. Por otra parte, y en línea con nuestros resultados, el comportamiento sedentario y el tiempo que se pasa sentado se han asociado con pérdidas sustanciales en la capacidad funcional tanto en población sana (60) como en población con enfermedad (272).

Por otra parte, la espasticidad empeoró en la pierna derecha (duración de las oscilaciones: $d=0.568$, $p=0.038$; número de oscilaciones: $d=0.511$, $p=0.059$) y en la pierna izquierda (primer balanceo: $d=0.612$, $p=0.027$; índice de relajación: $d=0.992$, $p=0.001$). A pesar de que previos estudios han establecido una asociación entre los bajos niveles de actividad física y la espasticidad en población con EM (292), bajo nuestro conocimiento este es el primer estudio que examina el efecto del confinamiento domiciliario sobre esta variable. Altos niveles de espasticidad provocan problemas con la marcha (311), el equilibrio (313), la movilidad o la calidad de vida (314).

En cuanto a la calidad de vida medida con el MSQOL-54, se observó una tendencia a la disminución en la subescala de función cognitiva ($ES=0.39$, $p=0.13$). Además, en la autopercepción física general se encontraron disminuciones en todas las subescalas (competencia deportiva: $ES=0.54$, $p=0.04$; condición física: $ES=0.64$, $p=0.02$; atractivo físico: $ES=0.59$, $p=0.02$; fuerza física: $ES=0.51$, $p=0.05$; autopercepción física general: $ES=0.79$, $p=0.01$). La ansiedad-estado también se vio aumentada tras este periodo ($ES=0.65$, $p=0.01$). Los resultados encontrados en nuestra muestra van en línea con los observados por otros autores, los cuales muestran que el confinamiento domiciliario conduce a perjuicios psicofisiológicos tanto en población general (276) como en población con enfermedades crónicas (278).

5.2 EFECTOS DE LOS PROGRAMAS DE ENTRENAMIENTO AERÓBICO Y DE ENTRENAMIENTO DE FUERZA EN LAS PERSONAS CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Para analizar el impacto de los programas de EA sobre las personas con EM, se analizaron un total de 43 estudios con una muestra de 1070 personas. El meta-análisis mostró que el EA mejora la aptitud cardiorrespiratoria (DME: 0.29, $p=0.002$), el equilibrio (DME: 3.49, $p<0.001$) y la capacidad funcional (TUG: DME: -1.14, $p<0.001$; velocidad de la marcha: DME=-1.19, $p<0.001$; resistencia de la marcha: DME=0.46, $p<0.001$). En cuanto a la percepción de la fatiga, el EA condujo a una mejora en esta variable (DME=-0.45, $p<0.001$). Entre grupos, se observaron diferencias en el BBS ($p=0.02$), la velocidad de la marcha ($p=0.02$) y la resistencia de la marcha ($p=0.03$) a favor del grupo que desarrolló el programa de entrenamiento. La ausencia de cambios entre el GC y el GE en algunas de las variables, como el VO_2 máx, puede deberse a la amplia variedad de programas usados, así como a la heterogeneidad de las muestras de estudio (edad, EDSS o sexo). Las mejoras en la aptitud cardiorrespiratoria del GE pueden deberse, presumiblemente, a la mejora del gasto cardiaco y la diferencia arteriovenosa (364). En cuanto a la capacidad funcional y el equilibrio, la mejora encontrada en nuestro estudio va en línea con los resultados observados por otros meta-análisis (75,373). Teniendo en cuenta las variables de entrenamiento, se observó que para la velocidad de la marcha se produjeron mayores aumentos cuando el entrenamiento se realizó de forma continua y caminando, mientras que la aptitud cardiorrespiratoria aumentó en mayor medida cuando el entrenamiento se realizó a intensidad moderada, tres días por semana, de forma continua y en bicicleta. En cuanto al equilibrio, este mejoró más cuando se realizaron tres o más sesiones semanales, en modalidad continua y caminando. La velocidad y la resistencia de la marcha se incrementaron en mayor medida cuando el entrenamiento fue a baja intensidad, tres sesiones por semana y caminando. Sin embargo, la velocidad mejoró más con modalidades continuas, mientras que la resistencia de la marcha aumentó más con modalidades interválicas. Por último, la percepción de fatiga disminuyó en mayor medida a bajas intensidades y modalidades continuas.

Para examinar los efectos del entrenamiento de fuerza sobre las personas con EM, se incluyeron en el análisis cuantitativo del meta-análisis un total de 44

estudios y una muestra de 1105 personas. El análisis meta-analítico mostró que los programas de entrenamiento de fuerza mejoran la fuerza de extensión (DME=0.34, $p=0.01$) y flexión de rodilla (DME=0.63, $p<0.001$), en comparación con el GC. Las personas con EM muestran deficiencias en la fuerza isométrica y dinámica como consecuencia de la enfermedad (20). Por tanto, este hecho, sumado a la estrecha relación establecida entre la fuerza con otras variables como la capacidad funcional (419), explican la importancia de mejorar la fuerza en esta población. En cuanto a la capacidad funcional, el entrenamiento de fuerza condujo a mejoras en el TUG (DME=0.62, $p=0.001$), en la resistencia de la marcha (DME=0.28, $p=0.02$) y en la velocidad de la marcha (DME=0.59, $p=0.002$). El equilibrio también mejoró tras los programas de entrenamiento (DME=0.54, $p=0.002$). Las mejoras en la capacidad funcional pueden explicarse, presumiblemente, por los incrementos en la fuerza encontrados en este meta-análisis (419). Fijándonos en las variables psicofisiológicas, no se observaron mejoras en la percepción de la fatiga o en la salud general al comparar los GE y GC. Teniendo en cuenta las variables de entrenamiento, los análisis de subgrupos y meta-regresión sugieren que la fuerza en la extensión de rodilla mejora más cuando los programas presentan una frecuencia semanal de 2-3 entrenamientos y a moderada intensidad. Para el TUG y la velocidad de la marcha, programas de entrenamiento a alta intensidad (<80% 1-RM) resultaron en mayores mejoras. En cuanto a la fatiga, se observaron mejoras en aquellos estudios que implementaron programas de fuerza a intensidad moderada y tres sesiones por semana.

5.3 EFECTOS AGUDOS DEL ENTRENAMIENTO VIBRATORIO DE CUERPO COMPLETO EN HIPOXIA Y NORMOXIA EN PERSONAS CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Un total de 10 personas completaron este estudio. La saturación de O_2 muscular disminuyó a lo largo de la sesión en ambas sesiones de entrenamiento. En cuanto al tiempo hasta la RFD pico, se encontraron incrementos significativos pre-post en la pierna derecha ($t=2.66$, $p=0.02$), y una tendencia al incremento en la pierna izquierda ($t=2.13$, $p=0.06$) en la sesión de hipoxia. Se encontraron tendencias a la disminución tras la sesión de entrenamiento en hipoxia en la actividad muscular medida a través de la EMG durante la MVIC en los intervalos 0-30 ms y 0-50 ms. La RPE también fue aumentando a lo largo de la sesión en

ambas condiciones. Sin embargo, no se observaron diferencias pre-post sesión de entrenamiento en la RFD, la CAR, la MVIC en la pierna derecha, la MVIC en la pierna izquierda, el TUG, el *sit-to-stand*, la velocidad de la marcha ni en el equilibrio. La ausencia de cambios en la MVIC y en la RFD va en línea con lo encontrado por otros autores como Cochrane et al. (170). Por tanto, los cambios en el rendimiento neuromuscular tras una sesión de WBVT no son claros (447) y deben ser estudiados en mayor profundidad.

La saturación de O₂ periférica fue significativamente significativamente en todos los momentos de medición en la condición de normoxia respecto a la de hipoxia. Se observaron aumentos significativos en la EMG 0-100 ms, 0-200 ms y pico de EMG (F=5.33, p=0.034; F=6.049, p=0.025; F=6.652, p=0.02) en normoxia en comparación con la condición de hipoxia. No se encontraron diferencias entre condiciones en la RFD, CAR (F=0.584, p=0.457), en la MVIC de la pierna derecha (F=0.151, p=0.702), en la MVIC de la pierna izquierda (F=0.008, p=0.930), en el TUG (F=0.123, p=0.730), en la velocidad de la marcha (F=0.583, p=0.456), en el *sit-to-stand* (F=3.184, ES=0.150), en el equilibrio ni en la saturación de O₂ muscular. La ausencia de cambios entre ambas condiciones, excepto en la saturación de O₂ periférica, muestra que una sesión de WBVT en hipoxia en las personas con EM es segura, por lo que sus adaptaciones a largo plazo deben ser estudiadas.

5.4 VALIDACIÓN DE LA VELOCIDAD DE EJECUCIÓN COMO MÉTODO PARA CALCULAR LA INTENSIDAD EN EL ENTRENAMIENTO DE FUERZA EN PERSONAS CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Los resultados mostraron que existe una relación lineal significativa entre el %1-RM y la MPV en el ejercicio de prensa de piernas ($r=0.911$, $p<0.001$) y en el *press* de banca ($r=0.925$, $p<0.001$). El modelo de regresión lineal mostró las siguientes ecuaciones de estimación del % 1-RM a través de la MPV en las personas con EM:

$$\text{Prensa de piernas \%1-RM} = -133.58 \times \text{MPV} + 117.44 \quad (r^2 = 0.84, \text{ error estándar} \\ = 9.38 \%1\text{-RM}).$$

$$\text{Press de banca \%1-RM} = -95.66 \times \text{MPV} + 115.26 \quad (r^2 = 0.86, \text{ error estándar} = 9.82 \%1\text{-RM}).$$

Este método ya ha sido validado en otras poblaciones especiales, como mujeres mayores (160). La MPV, tanto en el ejercicio de miembro superior como en el de inferior, y los resultados calculados a partir de la ecuación, se acercan mucho a un método directo de evaluación de 1-RM que se considera válido y fiable. Curiosamente, nuestros resultados indican que los resultados de la MPV asociados a cada %1-RM son más lentos que los comunicados anteriormente para individuos jóvenes, con mayor diferencia en el ejercicio de las extremidades inferiores (prensa de piernas) (159).

5.5 EFECTOS DEL ENTRENAMIENTO DE FUERZA CON LA FASE CONCÉNTRICA A MÁXIMA VELOCIDAD EN LAS PERSONAS CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Todos los participantes completaron el estudio, sin observarse ningún efecto adverso relacionado con el programa de entrenamiento. En nuestra muestra de personas con EM, el FVCRT condujo a mejoras en la percepción de calidad del sueño ($d=0.884$), confort del sueño ($d=0.869$), y facilidad para quedarse dormido ($d=0.965$) en los resultados del KSD. En la calidad del sueño medida a través de actigrafía, se observó una mejora en la eficiencia del sueño ($F=4.99$, $p=0.017$, $d=1.74$). Además, esta modalidad de entrenamiento provocó adaptaciones positivas en la HF, pnn50, RMMSD y SDNN. La evidencia muestra que las personas con EM presentan una pobre calidad del sueño (512). Por tanto, la mejora de la calidad del sueño encontrada en nuestro estudio adquiere una vital importancia en esta población. Nuestros hallazgos están en concordancia con los encontrados por otros autores sobre los beneficios del entrenamiento de fuerza en personas mayores, enfermedades neurológicas como el Parkinson (86,128,513) e incluso en EM (241). En cuanto a la VFC, nuestra muestra presentó valores de SDNN inferiores a 50 ms, lo que se relaciona con una mayor probabilidad de sufrir accidentes cerebrovasculares (523). Los valores post-entrenamiento superaron los 60 ms, disminuyendo el citado riesgo. Nuestros hallazgos sobre el potencial del entrenamiento de fuerza sobre el control autonómico cardíaco

coinciden con los observados por previos estudios en otras enfermedades como fibromialgia (524).

En cuanto al rendimiento neuromuscular, el FVCRT aportó mejoras significativas pre-post en la RFD temprana ($ES=0.98$), en la MVIC de la extensión de rodilla tanto del lado derecho ($p<0.001$) como del izquierdo ($p<0.001$), en la fuerza de agarre del lado derecho e izquierdo ($p<0.001$, $p<0.001$, respectivamente) y en la EMG durante la contracción máxima en todos los intervalos analizados. La CAR también mostró una tendencia al aumento tras el programa de entrenamiento ($F=3.56$, $p=0.06$). Sin embargo, las propiedades contráctiles del músculo no cambiaron tras esta intervención. Recientemente, se ha sugerido que la RFD tiene una influencia clave en la marcha, la capacidad funcional o el riesgo de caídas (419,537). Bajo nuestro conocimiento, un único estudio ha investigado el efecto de un programa de entrenamiento de fuerza sobre la RFD en población con EM, y, en línea con nuestros resultados, encontraron significativas mejoras (139). En cuanto a la MVIC, nuestro estudio mostró mejoras en el GE del 31.7% en la pierna derecha y del 26.7% en la pierna izquierda tras el FVCRT. En línea con nuestros resultados, estudios previos han mostrado mejoras en la fuerza máxima tras 8-12 semanas de entrenamiento de fuerza en población que padece EM (115,271). La importancia de la mejora de la fuerza de las extremidades inferiores en esta población radica en el gran déficit neuromuscular de estos grupos musculares presente en las personas con EM (20), así como en la estrecha relación de la fuerza de los miembros inferiores con el equilibrio o la marcha (274,283). Atendiendo a las propiedades contráctiles del músculo, un estudio desarrollado por Dalgas et al. (146) no encontró cambios en estas variables tras un programa de entrenamiento de fuerza. No obstante, también encontramos estudios que sí evidencian cambios en el tipo de fibra en esta población tras programas de entrenamiento de fuerza en combinación con entrenamiento aeróbico (155). La diferencia entre estudios puede deberse, en gran parte, a la duración de los programas, ya que aquellas investigaciones que sí reflejan cambios estructurales utilizaron periodos de entrenamiento más largos.

En base al análisis de la capacidad funcional, se observaron mejoras en el grupo que desarrolló el entrenamiento de fuerza en el *sit-to-stand* ($ES=1.1$), en el

TUG (ES=1.1), en la velocidad de la marcha ($p=0.023$) y en la resistencia de la marcha ($p<0.001$), lo que se consideró clínicamente significativo. Sin embargo, esta modalidad de entrenamiento no modificó positivamente el equilibrio estático en la muestra analizada. Mejorar el rendimiento en estos test sugiere una mayor autonomía en esta población. Previos estudios también han confirmado el potencial del entrenamiento de fuerza a la hora de mejorar la capacidad funcional en las personas que padecen EM (142,149,399,400). En cuanto al equilibrio, solo un estudio ha analizado la eficacia del entrenamiento de fuerza sobre el equilibrio, medido a través de la plataforma de fuerza, en personas con EM. Al igual que nuestros resultados, De Bolt y McCubbin (398) no encontraron cambios en el equilibrio (MAPD, MMLD y TSD), después de un período de ocho semanas de entrenamiento de fuerza en casa. Además, otros estudios también midieron la eficacia de diferentes estrategias de rehabilitación, como el entrenamiento combinado o el entrenamiento específico del equilibrio, sobre el equilibrio medido con este instrumento. Los resultados de estos estudios difieren entre sí. Widener et al. (602) no encontraron ninguna mejora en el equilibrio (TSD) tras una intervención de entrenamiento de equilibrio. Sin embargo, Schuhfried et al. (457), que utilizaron una intervención de WBTV, y Missaoui et al. (603), que realizaron una rehabilitación propioceptiva, sí evidenciaron mejoras en el equilibrio (concretamente en la SA) después de los programas de entrenamiento.

El análisis de la espasticidad muestra que se obtuvieron valores significativamente mejores después del programa de entrenamiento en el GE en el número de oscilaciones ($p=0.005$; ES=-1.3) y en la duración de las oscilaciones ($p=0.004$; ES=-0.9) en la pierna derecha. Además, se encontraron diferencias significativas entre los grupos en el número de oscilaciones ($p=0.001$; ES=-0.4), y una tendencia a la significación en la excursión del primer balanceo ($p=0.006$; ES=-1.4), y la duración de las oscilaciones ($p=0.089$; ES=-1.0) al final del programa. Además, en la pierna izquierda se observaron valores significativamente mejores después del programa de entrenamiento en el GE en el número de oscilaciones ($p=0.045$; ES=-0.9) y la duración de las oscilaciones ($p=0.003$; ES=-0.9). La espasticidad, presente en más del 60% de las personas con EM (377), tiene un impacto negativo en la movilidad, el equilibrio o la capacidad funcional (313). A pesar de que las aproximaciones clásicas para la rehabilitación de la espasticidad

desaconsejaban el entrenamiento de fuerza en la EM, son numerosos los estudios, incluida una revisión sistemática con meta-análisis, que han mostrado los beneficios de esta modalidad de entrenamiento a la hora de disminuir la espasticidad en población con problemas espásticos (309,581,590,591).

Por último, el FVCRT impactó sobre la percepción de la calidad de vida medida a través del MSQOL-54, provocando cambios positivos sobre la salud física ($F=9.349$, $p=0.005$), limitación de rol por problemas emocionales ($F=5.07$, $p=0.033$), bienestar emocional ($F=14.63$, $p<0.001$), percepción de salud ($F=16.95$, $p<0.001$), función social ($F=12.48$, $p=0.002$), función cognitiva ($F=11.62$, $p=0.002$), problemas de salud ($F=4.216$, $p=0.050$) y cambios en la salud ($F=10.812$, $p=0.003$). Además, el FVCRT condujo a mejoras en la autopercepción física (condición física y autopercepción física general) y en el catastrofismo ante el dolor (impotencia, magnificación y escala total del dolor). Atendiendo a que una pobre calidad de vida es uno de los principales problemas de las personas que padecen esta enfermedad, nuestros resultados son prometedores e indican que esta modalidad de entrenamiento puede revertir el estado de la calidad de vida. Las mejoras en el componente físico en nuestra muestra pueden explicarse por los incrementos observados en los test de movilidad (544). Además, el efecto positivo del ejercicio físico sobre el factor neurotrófico derivado del cerebro (77) puede ser el causante de las mejoras encontradas en el componente cognitivo del MSQOL-54.

VI - CONCLUSIONES

VI - CONCLUSIONES

A continuación, se exponen las conclusiones de la presente tesis doctoral.

En respuesta al objetivo general, *“Analizar los efectos agudos y las adaptaciones de diferentes programas de ejercicio físico sobre el rendimiento neuromuscular y la calidad de vida en personas con EM, así como cuantificar el impacto del confinamiento domiciliario durante la COVID-19 sobre estas variables”*, podemos concluir que el confinamiento conduce a deterioros en determinados parámetros neuromusculares, funcionales y de calidad de vida en población con EM, mientras que el ejercicio físico, principalmente el EA y de fuerza, aporta beneficios en las mencionadas variables.

En respuesta al objetivo específico número 1, *“Analizar los efectos del confinamiento domiciliario provocado por la pandemia de la COVID-19 sobre la calidad del sueño objetiva y subjetiva, el control autonómico cardíaco y la calidad de vida en personas con EM”*, podemos concluir que el confinamiento domiciliario condujo a disminuciones en la calidad del sueño, mientras que el control autonómico cardíaco y la autopercepción de calidad de vida no se vieron modificadas.

En respuesta al objetivo específico número 2, *“Analizar el impacto del confinamiento en casa provocado por la pandemia de la COVID-19 sobre el rendimiento neuromuscular, la capacidad funcional, la autopercepción física y la ansiedad en personas con EM”*, podemos concluir que el confinamiento domiciliario provocado por la COVID-19 tuvo una incidencia negativa sobre la capacidad funcional, la autopercepción física y la ansiedad. Sin embargo, la fuerza máxima y la fuerza explosiva no sufrieron cambios durante este periodo en nuestra muestra.

En respuesta al objetivo específico número 3, *“Analizar los efectos del confinamiento domiciliario provocado por la pandemia de la COVID-19 sobre la activación central, la actividad muscular, las propiedades contráctiles del músculo y la*

espasticidad en personas con EM", podemos concluir que el confinamiento domiciliario provocó un empeoramiento de la activación voluntaria central y la espasticidad, mientras que las propiedades contráctiles de las fibras musculares no se vieron alteradas durante este periodo de reclusión en nuestra muestra.

En respuesta al objetivo específico número 4, *"Determinar la efectividad del entrenamiento aeróbico sobre la aptitud cardiorrespiratoria, la capacidad funcional, el equilibrio y la fatiga en personas con EM, así como determinar el tipo de ejercicio, el modo, la frecuencia y la intensidad que serían más beneficiosos para esta población"*, podemos concluir que los programas de EA aportan beneficios en la velocidad de la marcha, la resistencia de la marcha y el equilibrio en las personas con EM. Otras variables como la aptitud cardiorrespiratoria y la percepción de fatiga también mejoran con el EA, a pesar de que el análisis meta-analítico no mostró diferencias con el GC en estas variables. En cuanto a la dosis óptima, se sugiere que aquellos programas con modalidad continua y andando aportan mayores mejoras en la velocidad de la marcha.

En respuesta al objetivo específico número 5, *"Determinar la efectividad de los programas de entrenamiento de fuerza sobre la fuerza, la capacidad funcional, el equilibrio, la percepción de salud general y la fatiga en personas con EM, así como determinar la dosis óptima de la duración, la frecuencia, las series, las repeticiones, la intensidad, el tipo de ejercicio y el tiempo de recuperación en el entrenamiento de fuerza que es más beneficiosa para esta población"*, podemos concluir que los programas de entrenamiento de fuerza mejoran la fuerza isométrica y la capacidad funcional en la población con EM. Los resultados en cuanto a la dosis óptima son inconsistentes, por lo que es necesaria más investigación en esta línea.

En respuesta al objetivo específico número 6, *"Examinar los efectos agudos del WBVT sobre el rendimiento neuromuscular en personas con EM y comparar dichos efectos entre la condición de normoxia e hipoxia"*, podemos concluir que una sesión de WBVT no provoca cambios diferentes según se realice en hipoxia o en normoxia en la fuerza máxima, en la activación voluntaria central ni en la capacidad funcional en una muestra de personas con EM. Sin embargo, la actividad

muscular analizada durante una MVIC disminuyó en mayor medida tras la sesión de entrenamiento en hipoxia.

En respuesta al objetivo específico número 7, *“Examinar los efectos agudos del WBVT sobre la función física, el equilibrio y la RFD en personas con EM y comparar dichos efectos entre la condición de normoxia e hipoxia”*, podemos concluir que una única sesión de WBVT no conduce a un deterioro agudo del equilibrio, la fuerza ni en el *sit-to-stand* en condición de hipoxia y normoxia.

En respuesta al objetivo específico número 8, *“Determinar la relación entre la MPV y la carga relativa en dos ejercicios multiarticulares, uno de tren superior y uno de tren inferior, en personas EM”*, podemos concluir que la MPV es un método fiable y válido para estimar la intensidad en los ejercicios de prensa de piernas y *press* de banca en población con EM.

En respuesta al objetivo específico número 9, *“Examinar los efectos agudos (una sesión de entrenamiento de fuerza) y crónicos (programa de 10 semanas de entrenamiento de fuerza) sobre la calidad del sueño y la VFC en personas con EM”*, podemos concluir que el entrenamiento de fuerza mejora la calidad del sueño, tanto de forma aguda como crónica. En cuanto al control autonómico cardíaco, el análisis de la VFC indica mejoras en la actividad parasimpática tras las 10 semanas de entrenamiento.

En respuesta al objetivo específico número 10, *“Estudiar los beneficios de 10 semanas de entrenamiento de fuerza sobre la RFD, la movilidad y la calidad de vida en personas con EM”*, podemos concluir que un programa de entrenamiento de fuerza con la fase concéntrica a máxima velocidad mejora la fuerza explosiva, la movilidad y la percepción de calidad de vida en población con EM.

En respuesta al objetivo específico número 11, *“Analizar los beneficios de un programa de 10 semanas de entrenamiento de fuerza sobre la fuerza máxima del tren superior e inferior, la velocidad de la marcha, la resistencia de la marcha, el catastrofismo ante el dolor, la percepción de fatiga y la autopercepción física en personas con EM”*, podemos concluir que el entrenamiento de fuerza con la fase concéntrica a

máxima velocidad mejoró la fuerza máxima, la marcha, la percepción de fatiga sintomática y la percepción de dolor en nuestra muestra de personas con EM.

En respuesta al objetivo específico número 12, *“Examinar el impacto de 10 semanas de entrenamiento de fuerza sobre la activación voluntaria, la actividad muscular, las propiedades contráctiles del músculo y la espasticidad de los miembros inferiores en personas con EM”*, podemos concluir que 10 semanas de entrenamiento de fuerza en personas con EM mejoraron la espasticidad y la máxima conducción neural, mientras que las propiedades contráctiles de las fibras musculares no se modificaron.

En respuesta al objetivo específico número 13, *“Analizar el impacto de un programa de 10 semanas de entrenamiento de fuerza sobre el equilibrio estático en personas con EM”*, podemos concluir que un programa de entrenamiento de fuerza de 10 semanas no modifica el equilibrio estático en una muestra de personas con EM.

Considering that this is an International Thesis, the conclusions are also presented in English.

The conclusions of this doctoral thesis are presented below.

In response to the general objective, *"To analyze the acute effects and adaptations of different physical exercise programs on neuromuscular performance and quality of life in people with multiple sclerosis, as well as to examine the impact of home confinement during COVID-19 on these variables"*, we can conclude that confinement leads to deteriorations in certain neuromuscular, functional and quality of life parameters in the multiple sclerosis population, while physical exercise, mainly aerobic and strength training, provides benefits in the aforementioned variables.

In response to specific objective number 1, *"To analyze the effects of home confinement caused by the COVID-19 pandemic on objective and subjective sleep quality, cardiac autonomic control and quality of life in people with multiple sclerosis"*, we can conclude that home confinement led to decreases in sleep quality, while cardiac autonomic control and self-perception of quality of life were not modified.

In response to specific objective number 2, *"To analyze the impact of COVID-19 pandemic-induced home confinement on neuromuscular performance, functional capacity, physical self-perception, and anxiety in persons with multiple sclerosis,"* we can conclude that COVID-19-induced home confinement had a negative impact on functional capacity, physical self-perception, and anxiety. However, maximal strength and explosive strength remained unchanged during this period in our sample.

In response to specific objective number 3, *"To analyze the effects of home confinement caused by the COVID-19 pandemic on central activation, muscle activity, muscle contractile properties and spasticity in people with multiple sclerosis"*, we can conclude that home confinement caused a worsening of central voluntary activation and spasticity, while the contractile properties of muscle fibers were not altered during this period of confinement in our sample.

In response to specific objective number 4, *"To determine the effectiveness of aerobic training on cardiorespiratory fitness, functional capacity, balance and fatigue in persons with multiple sclerosis, as well as to determine the type of exercise, mode, frequency and intensity that would be most beneficial for this population"*, we can conclude that aerobic training programs provide benefits in gait speed, walking endurance and balance in persons with multiple sclerosis. Other variables, such as cardiorespiratory fitness and fatigue perception, also improve with aerobic training, even though meta-analytic analysis showed no differences with control group on these variables. Regarding the optimal dose, it is suggested that those programs with continuous modality and walking provide greater improvements in gait speed.

In response to specific objective number 5, *"To determine the effectiveness of strength training programs on strength, functional capacity, balance, general health perception and fatigue in people with multiple sclerosis, as well as to determine the optimal dose of duration, frequency, sets, repetitions, intensity, type of exercise and recovery time in strength training that is most beneficial for this population"*, we can conclude that strength training programs improve isometric strength and functional capacity in the population with multiple sclerosis. The results regarding the optimal dose are inconsistent, so more research is needed in this line.

In response to specific objective number 6, *"To examine the acute effects of WBVT on neuromuscular performance in people with multiple sclerosis and to compare these effects between the normoxic and hypoxic condition"*, we can conclude that a WBVT session does not cause different changes depending on whether it is performed in hypoxia or normoxia in maximal strength, central voluntary activation or functional capacity in a sample of people with multiple sclerosis. However, muscle activity analyzed during an MVIC decreased to a greater extent after the hypoxia training session.

In response to the specific objective number 7, *"To examine the acute effects of WBVT on physical function, balance and RFD in people with multiple sclerosis and to compare these effects between normoxia and hypoxia condition"*, we can conclude that a

single session of WBVT does not lead to an acute deterioration of balance, strength and sit-to-stand in hypoxia and normoxia condition.

In response to the specific objective number 8, "*To determine the relationship between MPV and relative load in two multi-joint exercises, one upper body and one lower body, in people with multiple sclerosis*", we can conclude that MPV is a reliable and valid method to estimate intensity in leg press and bench press exercises in people with multiple sclerosis.

In response to specific objective number 9, "*To examine the acute (one strength training session) and chronic (10-week strength training program) effects on sleep quality and heart rate variability in people with multiple sclerosis*", we can conclude that strength training improves sleep quality, both acutely and chronically. Regarding cardiac autonomic control, heart rate variability analysis indicates improvements in parasympathetic activity after the 10 weeks of training.

In response to the specific objective number 10, "*To study the benefits of 10 weeks of strength training on RFD, mobility and quality of life in people with multiple sclerosis*", we can conclude that a strength training program with the concentric phase at maximum velocity improves explosive strength, mobility and the perception of quality of life in the multiple sclerosis population.

In response to the specific objective number 11, "*To analyze the benefits of a 10-week strength training program on upper and lower body maximal strength, gait speed, walking endurance, pain catastrophizing, fatigue perception and physical self-perception in people with multiple sclerosis*", we can conclude that strength training performed with the concentric phase at maximum velocity improved maximal strength, gait, symptomatic fatigue perception and pain perception in our sample of people with multiple sclerosis.

In response to specific objective number 12, "*To examine the impact of 10 weeks of strength training on voluntary activation, muscle activity, muscle contractile properties and lower limb spasticity in persons with multiple sclerosis*," we can conclude that 10 weeks of strength training in persons with multiple sclerosis improved

spasticity and maximal neural drive, while contractile properties of muscle fibers were not modified.

In response to specific objective number 13, "*To analyze the impact of a 10-week strength training program on static balance in people with multiple sclerosis*", we can conclude that a 10-week strength training program does not modify static balance in a sample of people with multiple sclerosis.

VII – LIMITACIONES Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

VII –LIMITACIONES Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

La presente tesis doctoral contiene una serie de limitaciones que deben ser reconocidas. La principal limitación de los artículos científicos que analizaron los efectos del confinamiento domiciliario provocado por la pandemia de la COVID-19 (estudio 1 de la presente tesis doctoral) fue que no se cuantificó la actividad física a través de acelerometría durante el confinamiento, lo que hubiese permitido conocer en mayor medida cuál fue el impacto sobre las variables estudiadas en función del nivel de inactividad física.

En relación con el estudio 2 (revisiones sistemáticas con meta-análisis), la primera limitación reside en que el análisis de subgrupos y meta-regresión no arrojó resultados concluyentes en cuanto a la dosis óptima, debido principalmente a la falta de datos y detalles aportados por algunos de los estudios incluidos. Otra importante limitación fue que no se desarrolló un análisis de subgrupos en función del sexo. Este hecho no pudo ser resuelto ya que la gran mayoría de las muestras de los estudios incluidos en los meta-análisis estaban formadas por personas de ambos sexos.

En cuanto a los estudios de efectos agudos del WBVT (estudio 3), la principal limitación estuvo en el pequeño tamaño de la muestra. Además, otra gran limitación, no solo en nuestro estudio sino en todos aquellos en los que se utiliza el WBVT, es la no individualización de la carga de entrenamiento a los participantes. Por otro lado, la principal limitación del estudio 4, en el que se validó la velocidad de ejecución como método para estimar la 1-RM, fue la inclusión de participantes de ambos sexos. Este hecho puede disminuir la validez de los resultados ya que previas investigaciones han mostrado que el sexo puede modificar la precisión en la estimación de la 1-RM con este método indirecto.

Por último, centrándonos en los artículos científicos que analizaron las adaptaciones al FVCRT (estudio 5 de la presente tesis doctoral), la primera

limitación fue la heterogeneidad en la muestra en cuanto al fenotipo (EMRR y EMSP), sexo (hombre y mujeres), rango de edad (18-65 años) y de discapacidad (1-6 de puntuación en la EDSS). La segunda limitación fue que en ninguno de estos estudios los participantes fueron cegados a la intervención. Sin embargo, debido a las características del estudio (ejercicio frente a no ejercicio), fue imposible cegar a los participantes a la intervención. En tercer lugar, en ninguno de los estudios se comparó el FVCRT con un entrenamiento de fuerza tradicional en el que no se enfatizase en la máxima producción de fuerza durante la fase concéntrica. Como cuarta y última limitación se reconoce que, en aras de conocer mejor el impacto neuromuscular y funcional a este tipo de entrenamiento, un programa de mayor duración de 10 semanas, realizando mediciones intermedias, hubiese aportado más información sobre el curso de las adaptaciones.

Las principales líneas de investigación derivadas de los resultados de la presente tesis doctoral estarían encaminadas a evaluar la efectividad de programas de entrenamiento de fuerza de alta intensidad sobre variables como la excitabilidad de la motoneurona, la frecuencia de descarga o el patrón de reclutamiento de unidades motoras en población con EM o con otras patologías neurológicas progresivas. Dichas adaptaciones neurales podrían estimarse utilizando la descomposición de la EMG de superficie, método que ha suscitado un interés creciente por parte de la comunidad científica en los últimos años. Además, deben realizarse ensayos clínicos aleatorizados con el objetivo de comparar las adaptaciones neuromusculares y funcionales que se derivan del entrenamiento de fuerza, aeróbico o WBVT a baja intensidad en condición de hipoxia con ese mismo entrenamiento a una intensidad mayor en normoxia. Los entrenamientos a baja intensidad en condición de hipoxia podrían ser interesantes para aquellas personas con EM que, debido a su alto nivel de discapacidad, no pudiesen desarrollar entrenamientos intensos. Por otra parte, es necesario que se analicen las adaptaciones a largo plazo del WBVT en hipoxia en las personas con EM. Una vez que se ha mostrado que, basándonos en los resultados de la presente tesis doctoral, los efectos agudos de esta modalidad de entrenamiento son seguros en esta población, se deben analizar las potenciales adaptaciones del WBVT a largo plazo. Por último, se recomienda que los estudios desarrollados en la

presente tesis doctoral se repliquen, con las modificaciones necesarias, en pacientes con EM con mayor grado de discapacidad.

VIII - REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

VIII – REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Harbo HF, Gold R, Tintoré M. Sex and gender issues in multiple sclerosis. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*. 2013;6(4):237-248.
2. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2008;372(9648):1502-1517.
3. Zozulya AL, Wiendl H. The role of regulatory T cells in multiple sclerosis. *Nature Clinical Practice Neurology*. 2008;4(7):384-398.
4. Kaskow BJ, Baecher-Allan C. Effector T Cells in Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2018;8(4):a029025.
5. McGinley MP, Goldschmidt CH, Rae-Grant AD. Diagnosis and Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *The Journal of the American Medical Association*. 2021;325(8):765-779.
6. Chung LH. Multiple Sclerosis. In: Ehrman JK, Gordon, Paul M, Visich PS, Keteyian SJ, editors. *Clinical exercise physiology*. New York: Human Kinetics; 2019.
7. Klineova S, Lublin FD. Clinical Course of Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2018;8(9):a028928.
8. Monge-Argilés JA, Palacios-Ortega F, Vila-Sobrino JA, Matias-Guiu J. Heart rate variability in multiple sclerosis during a stable phase. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2009;97(2):86-92.
9. Ingram DA, Thompson AJ, Swash M. Central motor conduction in multiple sclerosis: Evaluation of abnormalities revealed by transcutaneous magnetic stimulation of the brain. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 1988;51(4):487-494.
10. van der Kamp W, de Noordhout AM, Thompson PD, Rothwell JC, Day BL, Marsden CD. Correlation of phasic muscle strength and corticomotoneuron conduction time in multiple sclerosis. *Annals of Neurology*. 1991;29(1):6-12.
11. Moral Torres E, Fernández Fernández Ó, Carrascal Rueda P, Ruiz-Beato E, Estella Pérez E, Manzanares Estrada R, et al. Social value of a set of proposals for the ideal approach of multiple sclerosis within the Spanish National Health System: a social return on investment study. *BMC Health Services Research*. 2020;20(1):1-16.
12. Bjornevik K, Cortese M, Healy BC, Kuhle J, Mina MJ, Leng Y, et al.

- Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. *Science*. 2022;375(6578):296-301.
13. Oh J, Vidal-Jordana A, Montalban X. Multiple sclerosis: Clinical aspects. *Current Opinion in Neurology*. 2018;31(6):752-759.
 14. Pérez-Carmona N, Fernández-Jover E, Sempere ÁP. Epidemiology of multiple sclerosis in Spain. *Revista Neurología*. 2019;69(1):32-38.
 15. Vidal-Jordana A, Montalban X. Multiple Sclerosis: Epidemiologic, Clinical, and Therapeutic Aspects. *Neuroimaging Clinics*. 2017;27(2):195-204.
 16. Browne P, Chandraratna D, Angood C, Tremlett H, Baker C, Taylor BV, et al. Atlas of multiple sclerosis 2013: A growing global problem with widespread inequity. *Neurology*. 2014;83(11):1022-1024.
 17. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. *Neurology*. 2014;83(3):278-286.
 18. Asociación Española de Esclerosis Múltiple España (AEEM). (s,f). Esclerosis Múltiple. <https://esclerosismultiple.com/esclerosis-multiple/>.
 19. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33(11):1444-1452.
 20. Jørgensen MLK, Dalgas U, Wens I, Hvid LG. Muscle strength and power in persons with multiple sclerosis - A systematic review and meta-analysis. *Journal of the Neurological Sciences*. 2017;376:225-241.
 21. Moreira MA, Tilbery CP, Lana-Peixoto MA, Mendes M, Kaimen-Maciel DR, Callegaro D. Historical aspects of multiple sclerosis. *Revista Neurología*. 2002;34(4):379-383.
 22. Kjølhede T, Vissing K, Langeskov-Christensen D, Stenager E, Petersen T, Dalgas U. Relationship between muscle strength parameters and functional capacity in persons with mild to moderate degree multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2015;4(2):151-158.
 23. de Silva R, Greenfield J, Cook A, Bonney H, Vallortigara J, Hunt B, et al. Guidelines on the diagnosis and management of the progressive ataxias. *Orphanet Journal Rare Diseases*. 2019;14(1):1-10.
 24. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis - a review. *European Journal of Neurology*. 2019;26(1):27-40.
 25. Wens I, Dalgas U, Vandenabeele F, Krekels M, Grevendonk L, Eijnde BO. Multiple sclerosis affects skeletal muscle characteristics. *PLoS One*.

- 2014;9(9):e108158.
26. Thoumie P, Lamotte D, Cantalloube S, Faucher M, Amarenco G. Motor determinants of gait in 100 ambulatory patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2005;11(4):485-491.
 27. Ng AV, Miller RG, Gelinas D, Kent-Braun JA. Functional relationships of central and peripheral muscle alterations in multiple sclerosis. *Muscle and Nerve*. 2004;29(6):843-852.
 28. De Haan A, De Ruiter CJ, Van Der Woude LHV, Jongen PJH. Contractile properties and fatigue of quadriceps muscles in multiple sclerosis. *Muscle and Nerve*. 2000;23(10):1534-1541.
 29. Martin CL, Phillips BA, Kilpatrick TJ, Butzkueven H, Tubridy N, McDonald E, et al. Gait and balance impairment in early multiple sclerosis in the absence of clinical disability. *Multiple Sclerosis*. 2006;12(5):620-628.
 30. Anacker SL, Di Fabio RP. Influence of sensory inputs on standing balance in community-dwelling elders with a recent history of falling. *Physical Therapy*. 1992;72(8):575-581.
 31. Citaker S, Guclu-Gunduz A, Yazici G, Bayraktar D, Nazliel B, Irkeç C. Relationship between lower extremity isometric muscle strength and standing balance in patients with multiple sclerosis. *NeuroRehabilitation*. 2013;33(2):293-298.
 32. Bethoux F. Gait disorders in multiple sclerosis. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*. 2013;19(4):1007-1022.
 33. Motl RW. Ambulation and multiple sclerosis. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*. 2013;24(2):325-336.
 34. Jones E, Pike J, Marshall T, Ye X. Quantifying the relationship between increased disability and health care resource utilization, quality of life, work productivity, health care costs in patients with multiple sclerosis in the US. *BMC Health Services Research*. 2016;16(294):1-9.
 35. Boeschoten RE, Braamse AMJ, Beekman ATF, Cuijpers P, van Oppen P, Dekker J, et al. Prevalence of depression and anxiety in Multiple Sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the Neurological Sciences*. 2017;372:331-341.
 36. Manjaly ZM, Harrison NA, Critchley HD, Do CT, Stefanics G, Wenderoth N, et al. Pathophysiological and cognitive mechanisms of fatigue in multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 2019;90(6):642-651.

37. Ysrraelit MC, Fiol MP, Gaitán MI, Correale J. Quality of life assessment in multiple sclerosis: Different perception between patients and neurologists. *Frontiers in Neurology*. 2018;8:729.
38. Tombul T, Anlar O, Tuncer M, Huseyinoglu N, Eryonucu B. Impaired heart rate variability as a marker of cardiovascular autonomic dysfunction in multiple sclerosis. *Acta Neurologica Belgica*. 2011;111(2):116-120.
39. Tracy LM, Ioannou L, Baker KS, Gibson SJ, Georgiou-Karistianis N, Giummarra MJ. Meta-analytic evidence for decreased heart rate variability in chronic pain implicating parasympathetic nervous system dysregulation. *Pain*. 2016;157(1):7-29.
40. Shen MJ, Zipes DP. Role of the autonomic nervous system in modulating cardiac arrhythmias. *Circulation Research*. 2014;114(6):1004-1021.
41. McHugh JE, Fan CW, Kenny RA, Lawlor BA. Orthostatic hypotension and subjective sleep quality in older people. *Aging & Mental Health*. 2012;16(8):958-963.
42. Merlino G, Fratticci L, Lenchig C, Valente M, Cargnelutti D, Picello M, et al. Prevalence of "poor sleep" among patients with multiple sclerosis: An independent predictor of mental and physical status. *Sleep Medicine*. 2009;10(1):26-34.
43. Bøe Lunde HM, Aae TF, Indrevåg W, Aarseth J, Bjorvatn B, Myhr KM, et al. Poor Sleep in Patients with Multiple Sclerosis. *PLoS One*. 2012;7(11):e49996.
44. Casey B, Coote S, Galvin R, Donnelly A. Objective physical activity levels in people with multiple sclerosis: Meta-analysis. *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports*. 2018;28(9):1960-1969.
45. Dalgas U, Stenager E. Exercise and disease progression in multiple sclerosis: can exercise slow down the progression of multiple sclerosis? *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*. 2012;5(2):81-95.
46. Dalgas U, Langeskov-Christensen M, Stenager E, Riemenschneider M, Hvid LG. Exercise as Medicine in Multiple Sclerosis - Time for a Paradigm Shift: Preventive, Symptomatic, and Disease-Modifying Aspects and Perspectives. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2019;19(11):1-12.
47. Charron S, McKay KA, Tremlett H. Physical activity and disability outcomes in multiple sclerosis: A systematic review (2011–2016). *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2018;20:169-177.
48. Ammar A, Trabelsi K, Brach M, Chtourou H, Boukhris O, Masmoudi L, et

- al. Effects of home confinement on mental health and lifestyle behaviours during the COVID-19 outbreak: Insight from the ECLB-COVID19 multi countries survey. *Biology of Sport*. 2021;38(1):9-21.
49. Rodríguez-Rey R, Garrido-Hernansaiz H, Collado S. Psychological Impact and Associated Factors During the Initial Stage of the Coronavirus (COVID-19) Pandemic Among the General Population in Spain. *Frontiers in Psychology*. 2020;11:1540.
50. Ammar A, Mueller P, Trabelsi K, Chtourou H, Boukhris O, Masmoudi L, et al. Psychological consequences of COVID-19 home confinement: The ECLB-COVID19 multicenter study. *PLoS One*. 2020;15(11):e0240204.
51. González-Sanguino C, Ausín B, Castellanos MÁ, Saiz J, López-Gómez A, Ugidos C, et al. Mental health consequences during the initial stage of the 2020 Coronavirus pandemic (COVID-19) in Spain. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2020;87:172-176.
52. Ammar A, Chtourou H, Boukhris O, Trabelsi K, Masmoudi L, Brach M, et al. COVID-19 home confinement negatively impacts social participation and life satisfaction: A worldwide multicenter study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020;17(17):6237.
53. Ammar A, Brach M, Trabelsi K, Chtourou H, Boukhris O, Masmoudi L, et al. Effects of COVID-19 Home Confinement on Eating Behaviour and Physical Activity: Results of the ECLB-COVID19 International Online Survey. *Nutrients*. 2020;12(6):1583.
54. Alomari MA, Khabour OF, Alzoubi KH. Changes in physical activity and sedentary behavior amid confinement: The bksq-covid-19 project. *Risk Management and Healthcare Policy*. 2020;13:1757-1764.
55. Trabelsi K, Ammar A, Masmoudi L, Boukhris O, Chtourou H, Bouaziz B, et al. Globally altered sleep patterns and physical activity levels by confinement in 5056 individuals: ECLB COVID-19 international online survey. *Biology of Sport*. 2021;38(4):495-506.
56. Pecanha T, Goessler KF, Roschel H, Gualano B. Social isolation during the COVID-19 pandemic can increase physical inactivity and the global burden of cardiovascular disease. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*. 2020;318(6):1441-1446.
57. Andreu-Caravaca L, Ramos-Campo DJ, Manonelles P, Abellán-Aynés O, Chung LH, Rubio-Arias JA. Effect of COVID-19 home confinement on sleep monitorization and cardiac autonomic function in people with multiple sclerosis: A prospective cohort study. *Physiology & Behavior*. 2021;237:113392.

58. González-Gross M, Meléndez A. Sedentarism, active lifestyle and sport: Impact on health and obesity prevention. *Nutrición Hospitalaria*. 2013;28(5):89-98.
59. Arocha Rodolfo JI. Sedentarism lifestyle, a disease from XXI century. *Clínica e Investig en Arteriosclerosis*. 2019;31(5):233-240.
60. Narici M, De Vito G, Franchi M, Paoli A, Moro T, Marcolin G, et al. Impact of sedentarism due to the COVID-19 home confinement on neuromuscular, cardiovascular and metabolic health: Physiological and pathophysiological implications and recommendations for physical and nutritional countermeasures. *European Journal of Sport Science*. 2020;21(4):614-635.
61. Findling O, Hauer L, Pezawas T, Rommer PS, Struhal W, Sellner J. Cardiac Autonomic Dysfunction in Multiple Sclerosis: A Systematic Review of Current Knowledge and Impact of Immunotherapies. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(2):335.
62. Kaplan TB, Berkowitz AL, Samuels MA. Cardiovascular dysfunction in multiple sclerosis. *Neurologist*. 2015;20(6):108-114.
63. Ferini-Strambi L, Rovaris M, Oldani A, Martinelli V, Filippi M, Smirne S, et al. Cardiac autonomic function during sleep and wakefulness in multiple sclerosis. *Journal of Neurology*. 1995;242(10):639-643.
64. Bourdillon N, Yazdani S, Schmitt L, Millet GP. Effects of COVID-19 lockdown on heart rate variability. *PLoS One*. 2020;15(11):e0242303.
65. Trojan DA, Arnold D, Collet JP, Shapiro S, Bar-Or A, Robinson A, et al. Fatigue in multiple sclerosis: Association with disease-related, behavioural and psychosocial factors. *Multiple Sclerosis*. 2007;13(8):985-995.
66. Pinto J, van Zeller M, Amorim P, Pimentel A, Dantas P, Eusébio E, et al. Sleep quality in times of Covid-19 pandemic. *Sleep Medicine*. 2020;74:81-85.
67. Moss BP, Mahajan KR, Bermel RA, Hellisz K, Hua LH, Hudc T, et al. Multiple sclerosis management during the COVID-19 pandemic. *Multiple Sclerosis Journal*. 2020;26(10):1163-1171.
68. Qi M, Li P, Moyle W, Weeks B, Jones C. Physical activity, health-related quality of life, and stress among the chinese adult population during the COVID-19 pandemic. *International Journal of Environmental Research Public Health*. 2020;17(18):6494.
69. Mutukula N, Man Z, Takahashi Y, Iniesta Martínez F, Morales M, Carreón-Guarnizo E, et al. Generation of RRMS and PPMS specific iPSCs as a

- platform for modeling Multiple Sclerosis. *Stem Cell Research*. 2021;53:102319.
70. Weideman AM, Tapia-Maltos MA, Johnson K, Greenwood M, Bielekova B. Meta-analysis of the age-dependent efficacy of multiple sclerosis treatments. *Frontiers in Neurology*. 2017;8:577.
 71. Cortese M, Riise T, Bjørnevik K, Myhr KM. Body size and physical exercise, and the risk of multiple sclerosis. 2017;24(3):270-278.
 72. Amatya B, Khan F, Galea M. Rehabilitation for people with multiple sclerosis: An overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019;14(1):CD012732.
 73. Sutherland G, Andersen MB. Exercise and multiple sclerosis: Physiological, psychological, and quality of life issues. *Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*. 2001;41(4):421-432.
 74. Gehlsen GM, Grigsby SA, Winant DM. Effects of an aquatic fitness program on the muscular strength and endurance of patients with multiple sclerosis. *Physical Therapy*. 1984;64(5):653-657.
 75. Rietberg MB, Brooks D, Uitdehaag BMJ, Kwakkel G. Exercise therapy for multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2009;2005(1):CD003980.
 76. Snook EM, Motl RW. Physical Activity Behaviors in Individuals with Multiple Sclerosis: Roles of Overall and Specific Symptoms, and Self-Efficacy. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2008;36(1):46-53.
 77. Ruiz-González D, Hernández-Martínez A, Valenzuela PL, Morales JS, Soriano-Maldonado A. Effects of physical exercise on plasma brain-derived neurotrophic factor in neurodegenerative disorders: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2021;128:394-405.
 78. Kim TW, Sung YH. Regular exercise promotes memory function and enhances hippocampal neuroplasticity in experimental autoimmune encephalomyelitis mice. *Neuroscience*. 2017;346:173-181.
 79. Dalgas U, Stenager E, Jakobsen J, Petersen T, Hansen HJ, Knudsen C, et al. Resistance training improves muscle strength and functional capacity in multiple sclerosis. *Neurology*. 2009;73(18):1478-1484.
 80. Motl RW, Gosney JL. Effect of exercise training on quality of life in multiple sclerosis: A meta-analysis. *Multiple Sclerosis*. 2008;14(1):129-135.
 81. Sokolov AA, Grivaz P, Bove R. Cognitive Deficits in Multiple Sclerosis:

- Recent Advances in Treatment and Neurorehabilitation. *Current Treatment Options in Neurology*. 2018;20(12):53.
82. Cruickshank TM, Reyes AR, Ziman MR. A systematic review and meta-analysis of strength training in individuals with multiple sclerosis or parkinson disease. *Medicine*. 2015;94(4):e411.
 83. Motl RW, Pilutti LA. The benefits of exercise training in multiple sclerosis. *Nature Reviews Neurology*. 2012;8(9):487-497.
 84. Ballesio A, Aquino MRJ, Feige B, Johann AF, Kyle SD, Spiegelhalder K, et al. The effectiveness of behavioural and cognitive behavioural therapies for insomnia on depressive and fatigue symptoms: A systematic review and network meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews*. 2018;37(1):114-129.
 85. Haynes P. Application of cognitive behavioral therapies for comorbid insomnia and depression. *Sleep Medicine Clinics*. 2015;10(1):77-84.
 86. Silva-Batista C, De Brito LC, Corcos DM, Roschel H, De Mello MT, Piemonte MEP, et al. Resistance training improves sleep quality in subjects with moderate Parkinson's disease. *Journal of Strength and Conditioning Research*. 2017;31(8):2270-2277.
 87. Bahmani DS, Razazian N, Farnia V, Alikhani M, Tatari F, Brand S. Compared to an active control condition, in persons with multiple sclerosis two different types of exercise training improved sleep and depression, but not fatigue, paresthesia, and intolerance of uncertainty. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2019;36:101356.
 88. McDonnell MN, Smith AE, Mackintosh SF. Aerobic exercise to improve cognitive function in adults with neurological disorders: a systematic review. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2011;92(7):1044-1052.
 89. Sánchez-Lastra MA, Martínez-Aldao D, Molina AJ, Ayán C. Pilates for people with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2019;28:199-212.
 90. Steimer J, Weissert R. Effects of sport climbing on multiple sclerosis. *Frontiers in Physiology*. 2017;8:1021.
 91. Mottershead J. Surfing for multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 2001;71(6):1-15.
 92. Ahmadi A, Arastoo AA, Nikbakht M. The effects of a treadmill training programme on balance, speed and endurance walking, fatigue and quality of life in people with multiple sclerosis. *International SportMed Journal*. 2010;11(4):389-397.

93. Ahmadi A, Arastoo AA, Nikbakht M, Zahednejad S, Rajabpour M. Comparison of the Effect of 8 weeks Aerobic and Yoga Training on Ambulatory Function, Fatigue and Mood Status in MS Patients. *Iranian Red Crescent Medical Journal*. 2013;15(6):449-454.
94. Sadeghi-Bahmani D, Razazian N, Farnia V, Alikhani M, Tatari F, Brand S. Compared to an active control condition, in persons with multiple sclerosis two different types of exercise training improved sleep and depression, but not fatigue, paresthesia, and intolerance of uncertainty. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2019;36:101356.
95. Bansi J, Bloch W, Gamper U, Kesselring J. Training in MS: influence of two different endurance training protocols (aquatic versus overland) on cytokine and neurotrophin concentrations during three week randomized controlled trial. *Multiple Sclerosis*. 2013;19(5):613-621.
96. Feltham MG, Collett J, Izadi H, Wade DT, Morris MG, Meaney AJ, et al. Cardiovascular adaptation in people with multiple sclerosis following a twelve week exercise programme suggest deconditioning rather than autonomic dysfunction caused by the disease Results from a randomized controlled trial. *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*. 2013;49(6):765-774.
97. Kalron A, Nitzani D, Magalashvili D, Dolev M, Menascu S, Stern Y, et al. A personalized, intense physical rehabilitation program improves walking in people with multiple sclerosis presenting with different levels of disability: a retrospective cohort. *BMC Neurology*. 2015;15:21.
98. Schulz KH, Gold SM, Witte J, Bartsch K, Lang UE, Hellweg R, et al. Impact of aerobic training on immune-endocrine parameters, neurotrophic factors, quality of life and coordinative function in multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*. 2004;225(1):11-18.
99. Niwald M, Redlicka J, Miller E. The effects of aerobic training on the functional status, quality of life, the level of fatigue and disability in patients with multiple sclerosis - a preliminary report. *Aktualności Neurologiczne*. 2017;17(1):15-22.
100. Rasova K, Havrdova E, Brandejsky P, Zalisova M, Foubikova B, Martinkova P. Comparison of the influence of different rehabilitation programmes on clinical, spirometric and spiroergometric parameters in patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2006;12(2):227-234.
101. Feys P, Moundjian L, Van Halewyck F, Wens I, Eijnde BO, Van Wijmeersch B, et al. Effects of an individual 12-week community-located "start-to-run" program on physical capacity, walking, fatigue, cognitive function, brain volumes, and structures in persons with multiple sclerosis.

- Multiple Sclerosis. 2019;25(1):92-103.
102. Dohrn IM, Hagströmer M, Hellénus ML, Ståhle A. Gait speed, quality of life, and sedentary time are associated with steps per day in community-dwelling older adults with osteoporosis. *Journal of Aging and Physical Activity*. 2016;24(1):22-31.
 103. Schmidt S, Wonneberger M. Long-term endurance exercise improves aerobic capacity in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: impact of baseline fatigue. *Journal of the Neurological Sciences*. 2014;336(1):29-35.
 104. Cakt BD, Nacir B, Genc H, Saracoglu M, Karagoz A, Erdem HR, et al. Cycling progressive resistance training for people with multiple sclerosis: a randomized controlled study. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*. 2010;89(6):446-457.
 105. Baquet L, Hasselmann H, Patra S, Stellmann JP, Vettorazzi E, Engel AK, et al. Short-term interval aerobic exercise training does not improve memory functioning in relapsing-remitting multiple sclerosis-a randomized controlled trial. *PeerJ*. 2018;6:e6037.
 106. Gervasoni E, Cattaneo D, Bertoni R, Grosso C, Bisio A, Rovaris M, et al. Effect of arm cycling and task-oriented exercises on fatigue and upper limb performance in multiple sclerosis: a randomized crossover study. *International Journal of Rehabilitation Research*. 2019;42(4):300-308.
 107. Dettmers C, Sulzmann M, Ruchay-Plossl A, Gutler R, Vieten M. Endurance exercise improves walking distance in MS patients with fatigue. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2009;120(4):251-257.
 108. Bansi J, Bloch W, Gamper U, Riedel S, Kesselring J. Endurance training in MS: short-term immune responses and their relation to cardiorespiratory fitness, health-related quality of life, and fatigue. *Journal of Neurology*. 2013;260(12):2993-3001.
 109. Beer S, Aschbacher B, Manoglou D, Gamper E, Kool J, Kesselring J. Robot-assisted gait training in multiple sclerosis: a pilot randomized trial. *Multiple Sclerosis*. 2008;14(2):231-236.
 110. Edwards T, Motl RW, Sebastiao E, Pilutti LA. Pilot randomized controlled trial of functional electrical stimulation cycling exercise in people with multiple sclerosis with mobility disability. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2018;26:103-111.
 111. Gervasoni E, Cattaneo D, Jonsdottir J. Effect of treadmill training on fatigue in multiple sclerosis: a pilot study. *International Journal of Rehabilitation Research*. 2014;37(1):54-60.

112. Lopez P, Pinto RS, Radaelli R, Rech A, Grazioli R, Izquierdo M, et al. Benefits of resistance training in physically frail elderly: a systematic review. *Aging Clinical and Experimental Research*. 2018;30(8):889-899.
113. Roeder L, Costello JT, Smith SS, Stewart IB, Kerr GK. Effects of Resistance Training on Measures of Muscular Strength in People with Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015;10(7):e0132135.
114. Kjølhede T, Vissing K, Dalgas U. Multiple sclerosis and progressive resistance training: a systematic review. *Multiple Sclerosis Journal*. 2012;18(9):1215-1228.
115. White LJ, McCoy SC, Castellano V, Gutierrez G, Stevens JE, Walter GA, et al. Resistance training improves strength and functional capacity in persons with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2004;10(6):668-674.
116. Bosnak-Guclu M, Guclu-Gunduz A, Nazliel B, Irkeç C. Comparison of functional exercise capacity, pulmonary function and respiratory muscle strength in patients with multiple sclerosis with different disability levels and healthy controls. *Journal of Rehabilitation Medicine*. 2012;44(1):80-86.
117. Sosnoff JJ, Socie MJ, Boes MK, Sandroff BM, Pula JH, Suh Y, et al. Mobility, balance and falls in persons with multiple sclerosis. *PLoS One*. 2011;6(11):e28021.
118. Flachenecker P, Kümpfel T, Kallmann B, Gottschalk M, Grauer O, Rieckmann P, et al. Fatigue in multiple sclerosis: A comparison of different rating scales and correlation to clinical parameters. *Multiple Sclerosis*. 2002;8(6):523-526.
119. Kalron A. The correlation between symptomatic fatigue to definite measures of gait in people with multiple sclerosis. *Gait & Posture*. 2016;44:178-183.
120. Andreasen AK, Stenager E, Dalgas U. The effect of exercise therapy on fatigue in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2011;17(9):1041-1054.
121. Dalgas U, Stenager E, Jakobsen J, Petersen T, Hansen HJ, Knudsen C, et al. Fatigue, mood and quality of life improve in MS patients after progressive resistance training. *Multiple Sclerosis*. 2010;16(4):480-490.
122. Kierkegaard M, Lundberg IE, Olsson T, Johansson S, Ygberg S, Opava C, et al. High-intensity resistance training in multiple sclerosis - An exploratory study of effects on immune markers in blood and cerebrospinal fluid, and on mood, fatigue, health-related quality of life, muscle strength, walking

- and cognition. *Journal of the Neurological Sciences*. 2016;362:251-257.
123. Caruso FR, Arena R, Phillips SA, Bonjorno JC, Mendes RG, Arakelian VM, et al. Resistance exercise training improves heart rate variability and muscle performance: A randomized controlled trial in coronary artery disease patients. *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*. 2015;51(3):281-289.
 124. Carroll TJ, Riek S, Carson RG. Neural adaptations to resistance training: Implications for movement control. *Sports Medicine*. 2001;31(12):829-840.
 125. Gambassi BB, Coelho-Junior HJ, Paixão Dos Santos C, De Oliveira Gonçalves I, Mostarda CT, et al. Dynamic Resistance Training Improves Cardiac Autonomic Modulation and Oxidative Stress Parameters in Chronic Stroke Survivors: A Randomized Controlled Trial. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2019;2019:5382843.
 126. Stein PK, Pu Y. Heart rate variability, sleep and sleep disorders. *Sleep Medicine Reviews*. 2012;16(1):47-66.
 127. Gouin J, Wenzel K, Deschenes S, Dang-Vu T. Heart rate variability predicts sleep efficiency. *Sleep Medicine*. 2013;14(1):e142.
 128. Ferris LT, Williams JS, Shen CL, O'Keefe KA, Hale KB. Resistance training improves sleep quality in older adults - A pilot study. *Journal of Sports Science and Medicine*. 2005;4(3):354-360.
 129. De Souza JC, Tibana RA, Cavaglieri CR, Vieira DCL, De Sousa NMF, Mendes FA, et al. Resistance exercise leading to failure versus not to failure: Effects on cardiovascular control. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2013;13:105.
 130. Schoenfeld BJ, Ogborn D, Krieger JW. Effects of Resistance Training Frequency on Measures of Muscle Hypertrophy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Medicine*. 2016;46(11):1689-1697.
 131. Schoenfeld BJ, Ogborn D, Krieger JW. Dose-response relationship between weekly resistance training volume and increases in muscle mass: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Sports Sciences*. 2017;35(11):1073-1082.
 132. Peterson MD, Rhea MR, Alvar BA. Maximizing strength development in athletes: A meta-analysis to determine the dose-response relationship. *Journal of Strength and Conditioning Research*. 2004;18(2):377-382.
 133. Rodrigues JA, Pereira ET, de Oliveira CEP, Moreira OC. Effect of strength training on physical and mental health and quality of life of people with spinal cord injury: a literature review. *Archivos de Medicina del Deporte*.

- 2020;192:1-5.
134. Fimland MS, Helgerud J, Gruber M, Leivseth G, Hoff J. Enhanced neural drive after maximal strength training in multiple sclerosis patients. *European Journal of Applied Physiology*. 2010;110(2):435-443.
 135. Romberg A, Virtanen A, Ruutianen R. Long-term exercise improves functional impairment but not quality of life in multiple sclerosis. *Journal of Neurology*. 2005;252(7):839-845.
 136. Garrett M, Hogan N, Larkin A, Saunders J, Jakeman P, Coote S. Exercise in the community for people with minimal gait impairment due to MS: An assessor-blind randomized controlled trial. *Multiple Sclerosis Journal*. 2013;19(6):782-789.
 137. Manca A, Cabboi MP, Dragone D, Ginatempo F, Ortu E, De Natale ER, et al. Resistance Training for Muscle Weakness in Multiple Sclerosis: Direct Versus Contralateral Approach in Individuals With Ankle Dorsiflexors' Disparity in Strength. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2017;98(7):1348-1356.
 138. Keser I, Meric A, Kirdi N, Kurne A, Karabudak R. Comparing routine neurorehabilitation programme with callisthenic exercises in multiple sclerosis. *NeuroRehabilitation*. 2011;29(1):91-98.
 139. Kjølhede T, Vissing K, De Place L, Pedersen BG, Ringgaard S, Stenager E, et al. Neuromuscular adaptations to long-term progressive resistance training translates to improved functional capacity for people with multiple sclerosis and is maintained at follow-up. *Multiple Sclerosis Journal*. 2015;21(5):599-611.
 140. Torres Pareja M, Peinado Palomino D, Vaquerizo García J, Juárez Santos D, Esteban García P, Mendoza Laiz N. Evaluación de un programa de entrenamiento de fuerza en personas con esclerosis múltiple. 2019;14(42):265-275.
 141. Karpatkin HI, Cohen ET, Klein S, Park D, Wright C, Zervas M. The Effect of Maximal Strength Training on Strength, Walking, and Balance in People with Multiple Sclerosis: A Pilot Study. *Multiple Sclerosis International*. 2016;2016:5235971.
 142. Sabapathy NM, Minahan CL, Turner GT, Broadley SA. Comparing endurance-and resistance-exercise training in people with multiple sclerosis: a randomized pilot study. *Clinical Rehabilitation*. 2011;25(1):14-24.
 143. Davies TB, Kuang K, Orr R, Halaki M, Hackett D. Effect of Movement Velocity During Resistance Training on Dynamic Muscular Strength: A

- Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Medicine*. 2017;47(8):1603-1617.
144. Blazeovich AJ, Wilson CJ, Alcaraz PE, Rubio-Arias JA. Effects of Resistance Training Movement Pattern and Velocity on Isometric Muscular Rate of Force Development: A Systematic Review with Meta-analysis and Meta-regression. *Sports Medicine*. 2020;50(5):943-963.
 145. Da Rosa Orssatto LB, Cadore EL, Andersen LL, Diefenthaler F. Why fast velocity resistance training should be prioritized for elderly people. *Strength & Conditioning Journal*. 2019;41(1):105-114.
 146. Dalgas U, Stenager E, Jakobsen J, Petersen T, Overgaard K, Ingemann-Hansen T. Muscle fiber size increases following resistance training in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2010;16(11):1367-1376.
 147. Izquierdo M, Aguado X, Gonzalez R, López JL, Häkkinen K. Maximal and explosive force production capacity and balance performance in men of different ages. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*. 1999;79(3):260-267.
 148. Callesen J, Cattaneo D, Brincks J, Kjeldgaard Jørgensen ML, Dalgas U. How do resistance training and balance and motor control training affect gait performance and fatigue impact in people with multiple sclerosis? A randomized controlled multi-center study. *Multiple Sclerosis Journal*. 2020;26(11):1420-1432.
 149. Aidar FJ, Carneiro AL, Costa Moreira O, Patrocínio De Oliveira CE, Garrido ND, Machado Reis V, et al. Effects of resistance training on the physical condition of people with multiple sclerosis. *The Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*. 2018;58(7):1127-1134.
 150. Zhanneta K, Irina S, Tatyana B, Olena R, Olena L, Anna I. The applying of the concept of individualization in sport. *Journal of Physical Education and Sport*. 2015;15(2):172-177.
 151. Moss BM, Refsnes PE, Abildgaard A, Nicolaysen K, Jensen J. Effects of maximal effort strength training with different loads on dynamic strength, cross-sectional area, load-power and load-velocity relationships. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*. 1997;75(3):193-199.
 152. Taylor NF, Dodd KJ, Prasad D, Denisenko S. Progressive resistance exercise for people with multiple sclerosis. *Disability and Rehabilitation*. 2006;28(18):1119-1126.
 153. Ratamess N, Alvar B, Evetoch T, Housch T, Kibler W, Kraemer W, et al. American College of Sports Medicine position stand. Progression models in

- resistance training for healthy adults. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2009;41(3):687.
154. Niewiadomski W, Laskowska D, Gąsiorowska A, Cybulski G, Strasz A, Langfort J. Determination and prediction of one repetition maximum (1RM): Safety considerations. *Journal of Human Kinetics*. 2008;19(2008):109-120.
 155. Wens I, Dalgas U, Vandenabeele F, Grevendonk L, Verboven K, Hansen D, et al. High Intensity Exercise in Multiple Sclerosis: Effects on Muscle Contractile Characteristics and Exercise Capacity, a Randomised Controlled Trial. *PLoS One*. 2015;10(9):e0133697.
 156. Gail S, Künzell S. Reliability of a 5-Repetition Maximum Strength Test in Recreational Athletes. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin*. 2014;65(11):314-317.
 157. Abdul-Hameed U, Rangra P, Shareef MY, Hussain ME. Reliability of 1-repetition maximum estimation for upper and lower body muscular strength measurement in untrained middle aged type 2 diabetic patients. *Asian Journal of Sports Medicine*. 2012;3(4):267-273.
 158. Sánchez-Medina L, Gonzalez-Badillo JJ, Perez CE, Pallarés JG. Velocity-and power-load relationships of the bench pull vs. bench press exercises. *International Journal of Sports Medicine*. 2014;35(3):209-216.
 159. Conceição F, Fernandes J, Lewis M, González-Badillo JJ, Jiménez-Reyes P. Movement velocity as a measure of exercise intensity in three lower limb exercises. *Journal of Sports Sciences*. 2016;34(12):1099-1106.
 160. Marcos-Pardo PJ, González-Hernández JM, García-Ramos A, Lopez-Vivancos A, Jiménez-Reyes P. Movement velocity can be used to estimate the relative load during the bench press and leg press exercises in older women. *PeerJ*. 2019;7:e7533.
 161. Delecluse C, Roelants M, Verschueren S. Strength increase after whole-body vibration compared with resistance training. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2003;35(6):1033-1041.
 162. Fjeldstad C, Palmer IJ, Bemben MG, Bemben DA. Whole-body vibration augments resistance training effects on body composition in postmenopausal women. *Maturitas*. 2009;63(1):79-83.
 163. Roelants M, Verschueren SMP, Delecluse C, Levin O, Stijnen V. Whole-body-vibration-induced increase in leg muscle activity during different squat exercises. *Journal of Strength and Conditioning Research*. 2006;20(1):124-129.

164. Bosco C, Iacovelli M, Tsarpela O, Cardinale M, Bonifazi M, Tihanyi J, et al. Hormonal responses to whole-body vibration in men. *European Journal of Applied Physiology*. 2000;81(6):449-454.
165. Nam SS, Sunoo S, Park HY, Moon HW. The effects of long-term whole-body vibration and aerobic exercise on body composition and bone mineral density in obese middle-aged women. *Journal of Exercise Nutrition & Biochemistry*. 2016;20(2):19-27.
166. Humphries B, Warman G, Purton J, Doyle TLA, Dugan E. The Influence of Vibration on Muscle Activation and Rate of Force Development during Maximal Isometric Contractions. *Journal of Sports Science and Medicine*. 2004;3(1):16-22.
167. Castillo-Bueno I, Ramos-Campo DJ, Rubio-Arias JA. Effects of whole-body vibration training in patients with multiple sclerosis: A systematic review. *Neurologia*. 2016;33(8):534-548.
168. Hagbarth KE. The Effect of Muscle Vibration in Normal Man and in Patients with Motor Disorders. *Medicine*. 1973;3:428-443.
169. Cardinale M, Bosco C. The use of vibration as an exercise intervention. *Exercise and Sport Sciences Review*. 2003;31(1):3-7.
170. Cochrane DJ, Stannard SR, Firth EC, Rittweger J. Acute whole-body vibration elicits post-activation potentiation. *European Journal of Applied Physiology*. 2010;108(2):311-319.
171. Maeda N, Urabe Y, Sasadai J, Miyamoto A, Murakami M, Kato J. Effect of Whole-Body-Vibration Training on Trunk-Muscle Strength and Physical Performance in Healthy Adults: Preliminary Results of a Randomized Controlled Trial. *Journal of Sport Rehabilitation*. 2016;25(4):357-363.
172. Ritzmann R, Kramer A, Bernhardt S, Gollhofer A. Whole Body Vibration Training - Improving Balance Control and Muscle Endurance. *PLoS One*. 2014;9(2):e89905.
173. Bruyere O, Wuidart MA, Di Palma E, Gurlay M, Ethgen O, Richy F, et al. Controlled whole body vibration to decrease fall risk and improve health-related quality of life of nursing home residents. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2005;86(2):303-307.
174. Wunderer K, Schabrun SM, Chipchase LS. Effects of whole body vibration on strength and functional mobility in multiple sclerosis. *Physiotherapy Theory and Practice*. 2010;26(6):374-384.
175. Mason RR, Cochrane DJ, Denny GJ, Firth EC, Stannard SR. Is 8 weeks of side-alternating whole-body vibration a safe and acceptable modality to

- improve functional performance in multiple sclerosis? *Disability and Rehabilitation*. 2012;34(8):647-654.
176. Kang H, Lu J, Xu G. The effects of whole body vibration on muscle strength and functional mobility in persons with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2016;7:1-7.
177. Hilgers C, Mündermann A, Riehle H, Dettmers C. Effects of whole-body vibration training on physical function in patients with Multiple Sclerosis. *NeuroRehabilitation*. 2013;32(3):655-663.
178. Kantele S, Karinkanta S, Sievänen H. Effects of long-term whole-body vibration training on mobility in patients with multiple sclerosis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of the Neurological Sciences*. 2015;358(1):31-37.
179. Perchthaler D, Grau S, Hein T. Evaluation of a six-week whole-body vibration intervention on neuromuscular performance in older adults. *Journal of Strength and Conditioning Research*. 2015;29(1):86-95.
180. Vister E, Tijmsa ME, Hoang PD, Lord SR. Fatigue, Physical Activity, Quality of Life, and Fall Risk in People with Multiple Sclerosis. *International Journal of MS Care*. 2017;19(2):91-98.
181. Calbet JA, Lundby C. Air to muscle O₂ delivery during exercise at altitude. *High Altitude Medicine & Biology*. 2009;10(2):123-134.
182. Girard O, Brocherie F, Goods PSR, Millet GP. An Updated Panorama of "Living Low-Training High" Altitude/Hypoxic Methods. *Frontiers in Sports and Active Living*. 2020;2:26.
183. Knaupp W, Khilnani S, Sherwood J, Scharf S, Steinberg H. Erythropoietin response to acute normobaric hypoxia in humans. *Journal of Applied Physiology*. 1992;73(3):837-840.
184. Vogt M, Puntchart A, Geiser J, Zuleger C, Billeter R, Hoppeler H. Molecular adaptations in human skeletal muscle to endurance training under simulated hypoxic conditions. *Journal of Applied Physiology*. 2001;91(1):173-182.
185. Scott BR, Slattery KM, Sculley DV, Dascombe BJ. Hypoxia and resistance exercise: A comparison of localized and systemic methods. *Sports Medicine*. 2014;44(8):1037-1054.
186. Lundby C, Calbet JA, Robach P. The response of human skeletal muscle tissue to hypoxia. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2009;66(22):3615-3623.

187. Zoll J, Ponsot E, Dufour S, Doutreleau S, Ventura-Clapier R, Vogt M, et al. Exercise training in normobaric hypoxia in endurance runners. III. Muscular adjustments of selected gene transcripts. *Journal of Applied Physiology*. 2006;100(4):1258-1266.
188. Casey DP, Joyner MJ. Compensatory vasodilatation during hypoxic exercise: Mechanisms responsible for matching oxygen supply to demand. *Journal of Physiology*. 2012;590(24):6321-6326.
189. Ramos-Campo DJ, Rubio-Arias JA, Dufour S, Chung L, Ávila-Gandía V, Alcaraz PE. Biochemical responses and physical performance during high-intensity resistance circuit training in hypoxia and normoxia. *European Journal of Applied Physiology*. 2017;117(4):809-818.
190. Scott BR, Slattery KM, Sculley DV, Lockhart C, Dascombe BJ. Acute Physiological Responses to Moderate-Load Resistance Exercise in Hypoxia. *Journal of Strength and Conditioning Research*. 2017;31(7):1973-1981.
191. Kon M, Ohiwa N, Honda A, Matsubayashi T, Ikeda T, Akimoto T, et al. Effects of systemic hypoxia on human muscular adaptations to resistance exercise training. *Physiological Reports*. 2014;2(6):e12033.
192. Ramos-Campo DJ, Martínez-Guardado I, Olcina G, Marín-Pagán C, Martínez-Noguera FJ, Carlos-Vivas J, et al. Effect of high-intensity resistance circuit-based training in hypoxia on aerobic performance and repeat sprint ability. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*. 2018;28(10):2135-2143.
193. Navarrete-Opazo A, Alcayaga JJ, Sepúlveda O, Varas G. Intermittent Hypoxia and Locomotor Training Enhances Dynamic but Not Standing Balance in Patients With Incomplete Spinal Cord Injury. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2017;98(3):415-424.
194. Girard O, Malatesta D, Millet GP. Walking in Hypoxia: An Efficient Treatment to Lessen Mechanical Constraints and Improve Health in Obese Individuals? *Frontiers in Physiology*. 2017;8:73.
195. Platta ME, Ensari I, Motl RW, Pilutti LA. Effect of Exercise Training on Fitness in Multiple Sclerosis: A Meta-Analysis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2016;97(9):1564-1572.
196. Kamińska J, Koper OM, Piechal K, Kemonia H. Multiple sclerosis - etiology and diagnostic potential. *Postepy Higieny i Medycyny Doswiadczalnej*. 2017;71(0):551-563.
197. Murphy N, Confavreux C, Haas J, König N, Rouillet E, Sailer M, et al. Quality of life in multiple sclerosis in France, Germany, and the United

- Kingdom. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 1998;65(4):460-466.
198. Ahmadi A, Nikbakh M, Arastoo AA, Habibi AH. The Effects of a Yoga Intervention on Balance, Speed and Endurance of Walking, Fatigue and Quality of Life in People with Multiple Sclerosis. *Journal of Human Kinetics*. 2010;23:71-78.
199. Aristotelous P, Stefanakis M, Pantzaris M, Pattichis C, Hadjigeorgiou GM, Giannaki CD. Associations between functional capacity, isokinetic leg strength, sleep quality and cognitive function in multiple sclerosis patients: a cross-sectional study. *Postgraduate Medical Journal*. 2019;131(7):453-460.
200. Eizaguirre MB, Ciufia N, Roman MS, Martínez Canyazo C, Alonso R, Silva B, et al. Perceived fatigue in multiple sclerosis: The importance of highlighting its impact on quality of life, social network and cognition. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2020;199:106265.
201. Valencia-Sanchez C, Goodman BP, Carter JL, Wingerchuk DM. The spectrum of acute cardiopulmonary events associated with multiple sclerosis exacerbations. *Multiple Sclerosis Journal*. 2019;25(6):758-765.
202. Wens I, Dalgas U, Stenager E, Eijnde BO. Risk factors related to cardiovascular diseases and the metabolic syndrome in multiple sclerosis - A systematic review. *Multiple Sclerosis Journal*. 2013;19(12):1556-1564.
203. Thomas BL, Claassen N, Becker P, Viljoen M. Validity of Commonly Used Heart Rate Variability Markers of Autonomic Nervous System Function. *Neuropsychobiology*. 2019;78(1):14-26.
204. Vitkova M, Gdovinova Z, Rosenberger J, Szilasiova J, Nagyová I, Mikula P, et al. Factors associated with poor sleep quality in patients with multiple sclerosis differ by disease duration. *Disability and Health Journal*. 2014;7(4):466-471.
205. Vitkova M, Rosenberger J, Gdovinova Z, Szilasiova J, Mikula P, Groothoff JW, et al. Poor sleep quality in patients with multiple sclerosis: gender differences. *Brain and Behavior*. 2016;6(11):e00553.
206. Lobentanz IS, Asenbaum S, Vass K, Sauter C, Klösch G, Kollegger H, et al. Factors influencing quality of life in multiple sclerosis patients: Disability, depressive mood, fatigue and sleep quality. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2004;110(1):6-13.
207. Siengsukon CF, Aldughmi M, Kahya M, Bruce J, Lynch S, Ness-Norouzinia A, et al. Randomized controlled trial of exercise interventions to improve sleep quality and daytime sleepiness in individuals with multiple sclerosis: A pilot study. *Multiple Sclerosis Journal - Experimental, Translational and*

- Clinical. 2016;2:1-9.
208. Kotterba S, Neusser T, Norenberg C, Bussfeld P, Glaser T, Dörner M, et al. Sleep quality, daytime sleepiness, fatigue, and quality of life in patients with multiple sclerosis treated with interferon beta-1b: Results from a prospective observational cohort study. *BMC Neurology*. 2018;18(1):123.
 209. Banno M, Harada Y, Taniguchi M, Tobita R, Tsujimoto H, Tsujimoto Y, et al. Exercise can improve sleep quality: A systematic review and meta-analysis. *PeerJ*. 2018;6:e5172.
 210. Atkinson G, Davenne D. Relationships between sleep, physical activity and human health. *Physiology & Behavior*. 2007;90(2):229-235.
 211. Rubio-Arias JÁ, Rodríguez-Fernández R, Andreu L, Martínez-Aranda LM, Martínez-Rodríguez A, Ramos-Campo DJ. Effect of Sleep Quality on the Prevalence of Sarcopenia in Older Adults: A Systematic Review with Meta-Analysis. *Journal of Clinical Medicine*. 2019;8(12):2156.
 212. Chan WS, Levsen MP, McCrae CS. A meta-analysis of associations between obesity and insomnia diagnosis and symptoms. *Sleep Medicine Reviews*. 2018;40:170-182.
 213. Legramante JM, Marciari MG, Placidi F, Aquilani S, Romigi A, Tombini M, et al. Sleep-related changes in baroreflex sensitivity and cardiovascular autonomic modulation. *Journal of Hypertension*. 2003;21(8):1555-1561.
 214. Tobaldini E, Pecis M, Montano N. Effects of acute and chronic sleep deprivation on cardiovascular regulation. *Archives Italiennes de Biologie*. 2014;152(2):103-110.
 215. Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *Journal of Advanced Research*. 2020;24:91-98.
 216. Zheng C, Huang WY, Sheridan S, Sit CHP, Chen XK, Wong SHS. COVID-19 pandemic brings a sedentary lifestyle in young adults: A cross-sectional and longitudinal study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020;17(17):6035.
 217. Gambassi BB, Rodrigues B, Feriani DJ, de Jesus Furtado Almeida F, Sauaia BA, Schwingel PA, et al. Effects of resistance training of moderate intensity on heart rate variability, body composition, and muscle strength in healthy elderly women. *Sport Sciences for Health*. 2016;12(3):389-395.
 218. World Medical Association. Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects (2000). *Bulletin of the World Health Organization*. 2001;79(4):373-374.

219. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet Neurology*. 2018;17(2):162-173.
220. Akerstedt T, Hume K, Minors D, Waterhouse J. The subjective meaning of good sleep, an intraindividual approach using the Karolinska Sleep Diary. *Perceptual and Motor Skills*. 1994;79(1):287-296.
221. Aranda C, De La Cruz B, Naranjo J. Effects of different automatic filters on the analysis of heart rate variability with kubios HRV software. *Archivos de Medicina del Deporte*. 2017;34(4):196-200.
222. Aymerich M, Guillamón I, Perkal H, Nos C, Porcel J, Berra S, et al. Spanish adaptation of the disease-specific questionnaire MSQOL-54 in multiple sclerosis patients. *Neurologia*. 2006;21(4):181-187.
223. Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. In: *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. New York: Routledge; 2013.
224. Hopkins WG, Marshall SW, Batterham AM, Hanin J. Progressive statistics for studies in sports medicine and exercise science. *Medicine and Science in Sports & Exercise*. 2009;41(1):3-13.
225. Christie AD, Seery E, Kent JA. Physical activity, sleep quality, and self-reported fatigue across the adult lifespan. *Experimental Gerontology*. 2016;77:7-11.
226. Wu X, Tao S, Zhang Y, Zhang S, Tao F. Low physical activity and high screen time can increase the risks of mental health problems and poor sleep quality among Chinese college students. *PLoS One*. 2015;10(3):e0119607.
227. Orsey AD, Wakefield DB, Cloutier MM. Physical activity (PA) and sleep among children and adolescents with cancer. *Pediatric Blood & Cancer*. 2013;60(11):1908-1913.
228. Aburub A, Khalil H, Al-Sharman A, Alomari M, Khabour O. The association between physical activity and sleep characteristics in people with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2017;12:29-33.
229. Mendozzi L, Tronci F, Garegnani M, Pugnetti L. Sleep disturbance and fatigue in mild relapsing remitting multiple sclerosis patients on chronic immunomodulant therapy: An actigraphic study. *Multiple Sclerosis*. 2010;16(2):238-247.
230. Aldughmi M, Huisinga J, Lynch SG, Siengasukon CF. The relationship

- between fatigability and sleep quality in people with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal - Experimental, Translational and Clinical*. 2016;2:1-9.
231. Rosenberg RP, Hull SG, Lankford DA, Mayleben DW, Seiden DJ, Furey SA, et al. A randomized, double-blind, single-dose, placebo-controlled, multicenter, polysomnographic study of gabapentin in transient insomnia induced by sleep phase advance. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2014;10(10):1093-1100.
232. Motl RW, McAuley E, Snook EM. Physical activity and multiple sclerosis: A meta-analysis. *Multiple Sclerosis*. 2005;11(4):459-463.
233. Robinson E, Boyland E, Chisholm A, Harrold J, Maloney NG, Marty L, et al. Obesity, eating behavior and physical activity during COVID-19 lockdown: A study of UK adults. *Appetite*. 2020;156:104853.
234. Holfeld B, Ruthig JC. A longitudinal examination of sleep quality and physical activity in older adults. *Journal of Applied Gerontology*. 2014;33(7):791-807.
235. Depner CM, Cheng PC, Devine JK, Khosla S, De Zambotti M, Robillard R, et al. Wearable technologies for developing sleep and circadian biomarkers: A summary of workshop discussions. *Sleep*. 2020;43(2):1-13.
236. Aili K, Åström-Paulsson S, Stoetzer U, Svartengren M, Hillert L. Reliability of actigraphy and subjective sleep measurements in adults: The design of sleep assessments. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2017;13(1):39-47.
237. Ancoli-Israel S, Martin JL, Blackwell T, Buenaver L, Liu L, Meltzer LJ, et al. The SBSM Guide to Actigraphy Monitoring: Clinical and Research Applications. *Behavioral Sleep Medicine*. 2015;13(1):4-38.
238. Walsh NP, Halson SL, Sargent C, Roach GD, Nédélec M, Gupta L, et al. Sleep and the athlete: narrative review and 2021 expert consensus recommendations. *British Journal of Sports Medicine*. 2020;55(7):356-368.
239. Prather AA, Marsland AL, Hall M, Neumann SA, Muldoon MF, Manuck SB. Normative variation in self-reported sleep quality and sleep debt is associated with stimulated pro-inflammatory cytokine production. *Biological Psychology*. 2009;82(1):12.17.
240. Buscemi N, Vandermeer B, Pandya R, Hooton N, Tjosvold L, Hartling L, et al. Melatonin for treatment of sleep disorders. Evidence Report/Technology Assessment. 2004;108(5):1-9.
241. Al-Sharman A, Khalil H, El-Salem K, Aldughmi M, Aburub A. The effects of aerobic exercise on sleep quality measures and sleep-related biomarkers

- in individuals with Multiple Sclerosis: A pilot randomised controlled trial. *NeuroRehabilitation*. 2019;45(1):107-115.
242. Paucke M, Kern S, Ziemssen T. Fatigue and sleep in multiple sclerosis patients: A comparison of self-report and performance-based measures. *Frontiers in Neurology*. 2018;8:703.
243. Haack M, Simpson N, Sethna N, Kaur S, Mullington J. Sleep deficiency and chronic pain: potential underlying mechanisms and clinical implications. *Neuropsychopharmacology*. 2020;45(1):205-216.
244. Cusso ME, Donald KJ, Khoo TK. The impact of physical activity on non-motor symptoms in Parkinson's disease: A systematic review. *Frontiers in Medicine*. 2016;3:35.
245. Sandroff BM, Motl RW, Scudder MR, DeLuca J. Systematic, Evidence-Based Review of Exercise, Physical Activity, and Physical Fitness Effects on Cognition in Persons with Multiple Sclerosis. *Neuropsychology Review*. 2016;26(3):271-294.
246. Kjølhede T, Siemonsen S, Wenzel D, Stellmann JP, Ringgaard S, Pedersen BG, et al. Can resistance training impact MRI outcomes in relapsing-remitting multiple sclerosis? *Multiple Sclerosis Journal*. 2018;24(10):1356-1365.
247. Dalgas U, Stenager E, Ingemann-Hansen T. Multiple sclerosis and physical exercise: Recommendations for the application of resistance-, endurance- and combined training. *Multiple Sclerosis*. 2008;14(1):35-53.
248. Damla O, Altug C, Pinar KK, Alper K, Dilek IG, Kadriye A. Heart rate variability analysis in patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2018;24:64-68.
249. Corrales MM, de la Cruz Torres B, Esquivel AG, Salazar MAG, Orellana JN. Normal values of heart rate variability at rest in a young, healthy and active Mexican population. *Health*. 2012;4(7):377-385.
250. Reynders T, Gidron Y, De Ville J, Bjerke M, Weets I, Van Remoortel A, et al. Relation between Heart Rate Variability and Disease Course in Multiple Sclerosis. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(1):3.
251. Gutin B, Barbeau P, Litaker MS, Ferguson M, Owens S. Heart rate variability in obese children: relations to total body and visceral adiposity, and changes with physical training and detraining. *Obesity Research & Clinical Practice*. 2000;8(1):12-19.
252. Reis AD, Garcia JBS, Diniz RR, Silva-Filho AC, Dias CJ, Leite RD, et al. Effect of exercise training and detraining in autonomic modulation and

- cardiorespiratory fitness in breast cancer survivors. *The Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*. 2017;57(7):1062-1068.
253. Kumar N, Gupta R, Kumar H, Mehta S, Rajan R, Kumar D, et al. Impact of home confinement during COVID-19 pandemic on Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2020;77:15-22.
254. Guo D, Han B, Lu Y, Lv C, Fang X, Zhang Z, et al. Influence of the COVID-19 Pandemic on Quality of Life of Patients with Parkinson's Disease. *Journal of Parkinson's Disease*. 2020;2020:1216568.
255. Lara B, Carnes A, Dakterzada F, Benitez I, Piñol-Ripoll G. Neuropsychiatric symptoms and quality of life in Spanish patients with Alzheimer's disease during the COVID-19 lockdown. *European Journal of Neurology*. 2020;27(9):1744-1747.
256. Newland PK, Naismith RT, Ullione M. The impact of pain and other symptoms on quality of life in women with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Journal of Neuroscience Nursing*. 2009;41(6):322-328.
257. Aichberger MC, Busch MA, Reischies FM, Ströhle A, Heinz A, Rapp MA. Effect of Physical Inactivity on Cognitive Performance after 2.5 Years of Follow-Up. *GeroPsych*. 2010;23(1):7-15.
258. Cossarizza A, De Biasi S, Guaraldi G, Girardis M, Mussini C. SARS-CoV-2, the Virus that Causes COVID-19: Cytometry and the New Challenge for Global Health. *Cytometry Part A*. 2020;97(4):340-343.
259. Motl R, Ehde D, Shinto L, Fernhall B, LaRocca N, Zackowski K. Health Behaviors, Wellness, and Multiple Sclerosis Amid COVID-19. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2020;101(10):1839-1841.
260. Kent-Braun JA, Ng AV, Castro M, Weiner MW, Gelinas D, Dudley GA, et al. Strength, skeletal muscle composition, and enzyme activity in multiple sclerosis. *Journal of Applied Physiology*. 1997;83(6):1998-2004.
261. Andreu-Caravaca L, Ramos-Campo DJ, Chung LH, Rubio-Arias JA. Dosage and effectiveness of aerobic training on cardiorespiratory fitness, functional capacity, balance, and fatigue in people with Multiple Sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2021;102(9):1826-1839.
262. Grandmontagne AG, Azúa SR, Liberal I. Propiedades psicométricas de un nuevo cuestionario para la medida del autoconcepto físico. *Revista de Psicología del Deporte*. 2004;13(2):195-213.
263. Spielberger CD, Reheiser EC. Measuring anxiety, anger, depression, and curiosity as emotional states and personality traits with the STAI, STAXI

- and STPI. In: *Comprehensive Handbook of Psychological Assessment*. New York: John Wiley & Sons; 2004.
264. Guillén-Riquelme A, Buéla-Casal G. Meta-análisis de comparación de grupos y meta-análisis de generalización de la fiabilidad del cuestionario State-Trait Anxiety Inventory. *Revista Española de Salud Pública*. 2014;88(1):101-112.
265. Andersen LL, Andersen JL, Zebis MK, Aagaard P. Early and late rate of force development: Differential adaptive responses to resistance training? *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sport*. 2010;20(1):162-169.
266. Carroll TJ, Selvanayagam VS, Riek S, Semmler JG. Neural adaptations to strength training: Moving beyond transcranial magnetic stimulation and reflex studies. *Acta Physiologica*. 2011;202(2):119-140.
267. Andersen LL, Aagaard P. Influence of maximal muscle strength and intrinsic muscle contractile properties on contractile rate of force development. *European Journal of Applied Physiology*. 2006;96(1):46-52.
268. Mulder ER, Stegeman DF, Gerrits KHL, Paalman MI, Rittweger J, Felsenberg D, et al. Strength, size and activation of knee extensors followed during 8 weeks of horizontal bed rest and the influence of a countermeasure. *European Journal of Applied Physiology*. 2006;97(6):706-715.
269. Narici MV, De Boer MD. Disuse of the musculo-skeletal system in space and on earth. *European Journal of Applied Physiology*. 2011;111(3):403-420.
270. Rejc E, Floreani M, Taboga P, Botter A, Toniolo L, Cancellara L, et al. Loss of maximal explosive power of lower limbs after 2 weeks of disuse and incomplete recovery after retraining in older adults. *Journal of Physiology*. 2018;596(4):647-665.
271. Medina-Perez C, De Souza-Teixeira F, Fernandez-Gonzalo R, De Paz-Fernandez JA. Effects of a resistance training program and subsequent detraining on muscle strength and muscle power in multiple sclerosis patients. *NeuroRehabilitation*. 2014;34(3):523-530.
272. Dürr S, Zogg S, Miedinger D, Steveling EH, Maier S, Leuppi JD. Daily physical activity, functional capacity and quality of life in patients with COPD. *Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2014;11(6):689-696.
273. Rooney S, Riemenschneider M, Dalgas U, Jørgensen MLK, Michelsen AS, Brønd JC, et al. Physical activity is associated with neuromuscular and physical function in patients with multiple sclerosis independent of disease severity. *Disability and Rehabilitation*. 2019;43(5):632-639.

274. Ramari C, Hvid LG, David AC, Dalgas U. The importance of lower-extremity muscle strength for lower-limb functional capacity in multiple sclerosis: Systematic review. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*. 2020;63(2):123-137.
275. Almklass AM, Davis L, Hamilton LD, Vieira TM, Botter A, Enoka RM. Motor unit discharge characteristics and walking performance of individuals with multiple sclerosis. *Journal of Neurophysiology*. 2018;119(4):1273-1282.
276. Bartoszek A, Walkowiak D, Bartoszek A, Kardas G. Mental Well-Being (Depression, Loneliness, Insomnia, Daily Life Fatigue) during COVID-19 Related Home-Confinement - A Study from Poland. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020;17(20):7417.
277. Chen YC, Chen C, Martínez RM, Etnier JL, Cheng Y. Habitual physical activity mediates the acute exercise-induced modulation of anxiety-related amygdala functional connectivity. *Scientific Reports*. 2019;9(1):19787.
278. Battalio SL, Huffman SE, Jensen MP. Longitudinal Associations Between Physical Activity, Anxiety, and Depression in Adults With Long-Term Physical Disabilities. *Health Psychology*. 2020;39(6):529-538.
279. Wegner M, Helmich I, Machado S, Nardi A, Arias-Carrion O, Budde H. Effects of Exercise on Anxiety and Depression Disorders: Review of Meta-Analyses and Neurobiological Mechanisms. *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets*. 2014;13(6):1002-1014.
280. Bentlage E, Ammar A, How D, Ahmed M, Trabelsi K, Chtourou H, et al. Practical recommendations for maintaining active lifestyle during the COVID-19 pandemic: A systematic literature review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020;17(17):6265.
281. Chtourou H, Trabelsi K, H'mida C, Boukhris O, Glenn JM, Brach M, et al. Staying Physically Active During the Quarantine and Self-Isolation Period for Controlling and Mitigating the COVID-19 Pandemic: A Systematic Overview of the Literature. *Frontiers in Psychology*. 2020;11:1708.
282. Ammar A, Bouaziz B, Trabelsi K, Glenn J, Zmijewski P, Müller P, et al. Applying digital technology to promote active and healthy confinement lifestyle during pandemics in the elderly. *Biology of Sport*. 2021;38(3):391-396.
283. Gunn H, Markevics S, Haas B, Marsden J, Freeman J. Systematic Review: The Effectiveness of Interventions to Reduce Falls and Improve Balance in Adults with Multiple Sclerosis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2015;96(10):1-15.

284. Comber L, Galvin R, Coote S. Gait deficits in people with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Gait and Posture*. 2017;51:25-35.
285. Carroll CC, Gallagher PM, Seidle ME, Trappe SW. Skeletal muscle characteristics of people with multiple sclerosis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2005;86(2):224-229.
286. Garner DJP, Widrick JJ. Cross-bridge mechanisms of muscle weakness in multiple sclerosis. *Muscle and Nerve*. 2003;27(4):456-464.
287. Lambert CP, Lee Archer R, Evans WJ. Body composition in ambulatory women with multiple sclerosis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2002;83(11):1559-1561.
288. Vogt J, Paul F, Aktas O, Müller-Wielsch K, Dörr J, Dörr S, et al. Lower motor neuron loss in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis. *Annals of Neurology*. 2009;66(3):310-322.
289. Scott SM, Hughes AR, Galloway SDR, Hunter AM. Surface EMG characteristics of people with multiple sclerosis during static contractions of the knee extensors. *Clinical Physiology and Functional Imaging*. 2011;31(1):11-17.
290. Van Zanten JJ, Pilutti LA, Duda JL, Motl RW. Sedentary behaviour in people with multiple sclerosis: Is it time to stand up against MS? *Multiple Sclerosis*. 2016;22(10):1250-1256.
291. Stuke K, Flachenecker P, Zettl UK, Elias WG, Freidel M, Haas J, et al. Symptomatology of MS: Results from the German MS registry. *Journal of Neurology*. 2009;256(11):1932-1935.
292. Stevenson VL. Rehabilitation in practice: spasticity management. *Clinical Rehabilitation*. 2010;24(4):293-304.
293. Norbye AD, Midgard R, Thrane G. Spasticity, gait, and balance in patients with multiple sclerosis: A cross-sectional study. *Physiotherapy Research International*. 2020;25(1):e1799.
294. Dalgas U, Stenager E, Lund C, Rasmussen C, Petersen T, Sørensen H, et al. Neural drive increases following resistance training in patients with multiple sclerosis. *Journal of Neurology*. 2013;260(7):1822-1832.
295. Etoom M, Khraiwesh Y, Lena F, Hawamdeh M, Hawamdeh Z, Centonze D, et al. Effectiveness of Physiotherapy Interventions on Spasticity in People with Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2018;97(11):793-

- 807.
296. White LJ, Dressendorfer RH. Exercise and multiple sclerosis. *Sports Medicine*. 2004;34(15):1077-1100.
297. Aagaard P, Simonsen EB, Andersen JL, Magnusson P, Dyhre-Poulsen P. Increased rate of force development and neural drive of human skeletal muscle following resistance training. *Journal of Applied Physiology*. 2002;93(4):1318-1326.
298. Hermens HJ, Rau G, Disselhorst-Klug C, Freriks B. Surface Electromyography Application Areas and Parameters (SENIAM 3). Standard Surface Electromyography European Project. 1998;(1):108-112.
299. Kent-Braun JA. Central and peripheral contributions to muscle fatigue in humans during sustained maximal effort. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*. 1999;80(1):57-63.
300. Fowler EG, Nwigwe AI, Ho TW. Sensitivity of the pendulum test for assessing spasticity in persons with cerebral palsy. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2000;42(3):182-189.
301. Güner S, Haghari S, Inanici F, Alsancak S, Aytekin G. Knee muscle strength in multiple sclerosis: Relationship with gait characteristics. *The Journal of Physical Therapy Science*. 2015;27(3):809-813.
302. Yahia A, Ghroubi S, Mhiri C, Elleuch MH. Relationship between muscular strength, gait and postural parameters in multiple sclerosis. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*. 2011;54(3):144-155.
303. Rice CL, Vollmer TL, Bigland-Ritchie B. Neuromuscular responses of patients with multiple sclerosis. *Muscle & Nerve*. 1992;15(10):1123-1132.
304. Folland JP, Williams AG. The adaptations to strength training: morphological and neurological contributions to increased strength. *Sports Medicine*. 2007;37(2):145-168.
305. Knight CA, Kamen G. Adaptations in muscular activation of the knee extensor muscles with strength training in young and older adults. *Journal of Electromyography and Kinesiology*. 2001;11(6):405-412.
306. Reeves ND, Narici MV, Maganaris CN. In vivo human muscle structure and function: Adaptations to resistance training in old age. *Experimental Physiology*. 2004;89(6):675-689.
307. Kittelson AJ, Thomas AC, Kluger BM, Stevens-Lapsley JE. Corticospinal and intracortical excitability of the quadriceps in patients with knee osteoarthritis. *Experimental Brain Research*. 2014;232(12):3991-3999.

308. Hammond KG, Pfeiffer RF, LeDoux MS, Schilling BK. Neuromuscular rate of force development deficit in Parkinson disease. *Clinical Biomechanics*. 2017;45:14-18.
309. Tarakci E, Yeldan I, Huseyinsinoglu BE, Zenginler Y, Eraksoy M. Group exercise training for balance, functional status, spasticity, fatigue and quality of life in multiple sclerosis: A randomized controlled trial. *Clinical Rehabilitation*. 2013;27(9):813-822.
310. Trappe S, Trappe T, Gallagher P, Harber M, Alkner B, Tesch P. Human single muscle fibre function with 84 day bed-rest and resistance exercise. *Journal of Physiology*. 2004;557(2):501-513.
311. Pau M, Coghe G, Corona F, Marrosu MG, Cocco E. Effect of spasticity on kinematics of gait and muscular activation in people with Multiple Sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*. 2015;358(1):339-344.
312. Olgiati R, Burgunder JM, Mumenthaler M. Increased energy cost of walking in multiple sclerosis: Effect of spasticity, ataxia, and weakness. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 1988;69(10):846-849.
313. Sosnoff JJ, Gappmaier E, Frame A, Motl RW. Influence of spasticity on mobility and balance in persons with multiple sclerosis. *Journal of Neurologic Physical Therapy*. 2011;35(3):129-132.
314. Flachenecker P, Henze T, Zettl UK. Spasticity in patients with multiple sclerosis - clinical characteristics, treatment and quality of life. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2014;129(3):154-162.
315. Renzo LD, Gualtieri P, Cinelli G, Bigioni G, Soldati L, Attinà A, et al. Psychological aspects and eating habits during COVID-19 home confinement: Results of EHLC-COVID-19 italian online survey. *Nutrients*. 2020;12(7):2152.
316. Zwibel HL. Contribution of impaired mobility and general symptoms to the burden of multiple sclerosis. *Advances in Therapy*. 2009;26(12):1043-1057.
317. Lucchinetti C, Brück W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, Lassmann H. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: Implications for the pathogenesis of demyelination. *Annals of Neurology*. 2000;47(6):707-717.
318. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33(11):1444-1452.
319. Robinson AG, Dennett AM, Snowdon DA. Treadmill training may be an effective form of task-specific training for improving mobility in people

- with Parkinson's disease and multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Physiotherapy*. 2019;105(2):174-186.
320. Latimer-Cheung AE, Pilutti LA, Hicks AL, Martin Ginis KA, Fenuta AM, MacKibbin KA, et al. Effects of exercise training on fitness, mobility, fatigue, and health-related quality of life among adults with multiple sclerosis: a systematic review to inform guideline development. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2013;94(9):1800-1828.
321. Brenner P, Piehl F. Fatigue and depression in multiple sclerosis: pharmacological and non-pharmacological interventions. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2016;134(2):47-54.
322. Uthoff W. Untersuchungen über die bei der multiplen Herdsklerose vorkommenden Angenstörungen. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*. 1890;21:55-116.
323. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and MetaAnalyses: The PRISMA Statement. *PLoS Medicine*. 2009;6(7):e1000097.
324. Akobeng AK. Principles of evidence based medicine. *Archives of Disease in Childhood*. 2005;90(8):837-840.
325. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *British Medical Journal*. 2011;343:d5928.
326. Egger M, Smith GD, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *British Medical Journal*. 1997;315(7109):629-634.
327. Higgins JPT. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. The Cochrane Collaboration. In: Green S, editor. Wiley: United Kingdom; 2011.
328. Cohen J. The analysis of variance and covariance. In: *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. New York; 1988; p. 273-403.
329. Ferguson B. ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription 9th Ed. 2014. *The Journal of the Canadian Chiropractic Association*. 2014;58(3):328.
330. Pallarés JG, Morán-Navarro R, Ortega JF, Fernández-Elías VE, Mora-Rodríguez R. Validity and reliability of ventilatory and blood lactate thresholds in well-trained cyclists. *PLoS One*. 2016;11(9):e0163389.
331. Baguet L, Hasselmann H, Patra S, Stellmann JP, Vettorazzi E, Engel AK, et

- al. Short-term interval aerobic exercise training does not improve memory functioning in relapsing-remitting multiple sclerosis-a randomized controlled trial. *PeerJ*. 2018;6:e6037.
332. Barclay A, Paul L, MacFarlane N, McFadyen AK. The effect of cycling using active-passive trainers on spasticity, cardiovascular fitness, function and quality of life in people with moderate to severe Multiple Sclerosis (MS); a feasibility study. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2019;34:128-134.
333. Heine M, Verschuren O, Hoogervorst EL, van Munster E, Hacking HG, Visser-Meily A, et al. Does aerobic training alleviate fatigue and improve societal participation in patients with multiple sclerosis? A randomized controlled trial. *Multiple Sclerosis*. 2017;23(11):1517-1526.
334. Huiskamp M, Moumdjian L, van Asch P, Popescu V, Schoonheim MM, Steenwijk MD, et al. A pilot study of the effects of running training on visuospatial memory in MS: A stronger functional embedding of the hippocampus in the default-mode network? *Multiple Sclerosis*. 2019;26(12):1594-1598.
335. Keytsman C, Van Noten P, Spaas J, Nieste I, Van Asch P, Eijnde BO. Periodized home-based training: A new strategy to improve high intensity exercise therapy adherence in mildly affected patients with Multiple Sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2019;28:91-97.
336. Mostert S, Kesselring J. Effects of a short-term exercise training program on aerobic fitness, fatigue, health perception and activity level of subjects with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2002;8(2):161-168.
337. Orban A, Garg B, Sammi MK, Bourdette DN, Rooney WD, Kuehl K, et al. Effect of High-Intensity Exercise on Multiple Sclerosis Function and Phosphorous Magnetic Resonance Spectroscopy Outcomes. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2019;51(7):1380-1386.
338. Petajan JH, Gappmaier E, White AT, Spencer MK, Mino L, Hicks RW. Impact of aerobic training on fitness and quality of life in multiple sclerosis. *Annals of Neurology*. 1996;39(4):432-441.
339. Rampello A, Franceschini M, Piepoli M, Antenucci R, Lenti G, Olivieri D, et al. Effect of aerobic training on walking capacity and maximal exercise tolerance in patients with multiple sclerosis: a randomized crossover controlled study. *Physical Therapy*. 2007;87(5):545-555.
340. Sandroff BM, Balto JM, Klaren RE, Sommer SK, DeLuca J, Motl RW. Systematically developed pilot randomized controlled trial of exercise and cognition in persons with multiple sclerosis. *Neurocase*. 2016;22(5):443-450.

341. Skjerbaek AG, Naesby M, Lutzen K, Moller AB, Jensen E, Lamers I, et al. Endurance training is feasible in severely disabled patients with progressive multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2014;20(5):627-630.
342. Straudi S, Benedetti MG, Venturini E, Manca M, Foti C, Basaglia N. Does robot-assisted gait training ameliorate gait abnormalities in multiple sclerosis? A pilot randomized-control trial. *NeuroRehabilitation*. 2013;33(4):555-563.
343. Straudi S, Martinuzzi C, Pavarelli C, Sabbagh Charabati A, Benedetti MG, Foti C, et al. A task-oriented circuit training in multiple sclerosis: a feasibility study. *BMC Neurology*. 2014;14:124.
344. Straudi S, Fanciullacci C, Martinuzzi C, Pavarelli C, Rossi B, Chisari C, et al. The effects of robot-assisted gait training in progressive multiple sclerosis: A randomized controlled trial. *Multiple Sclerosis*. 2016;22(3):373-384.
345. Tollar J, Nagy F, Toth BE, Torok K, Szita K, Csutoras B, et al. Exercise Effects on Multiple Sclerosis Quality of Life and Clinical-Motor Symptoms. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2019;52(5):1007-1014.
346. van den Berg M, Dawes H, Wade DT, Newman M, Burridge J, Izadi H, et al. Treadmill training for individuals with multiple sclerosis: a pilot randomised trial. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2006;77(4):531-533.
347. Devasahayam AJ, Chaves AR, Lasisi WO, Curtis ME, Wadden KP, Kelly LP, et al. Vigorous cool room treadmill training to improve walking ability in people with multiple sclerosis who use ambulatory assistive devices: a feasibility study. *BMC Neurology*. 2020;20(1):33.
348. Jonsdottir J, Gervasoni E, Bowman T, Bertoni R, Tavazzi E, Rovaris M, et al. Intensive multimodal training to improve gait resistance, mobility, balance and cognitive function in persons with multiple sclerosis: A pilot randomized controlled trial. *Frontiers in Neurology*. 2018;9:800.
349. Kara B, Kucuk F, Poyraz EC, Tomruk MS, Idiman E. Different types of exercise in Multiple Sclerosis: Aerobic exercise or Pilates, a single-blind clinical study. *Journal of Back and Musculoskeletal Rehabilitation*. 2017;30(3):565-573.
350. Kileff J, Ashburn A. A pilot study of the effect of aerobic exercise on people with moderate disability multiple sclerosis. *Clinical Rehabilitation*. 2005;19(2):165-169.
351. Maehler A, Balogh A, Csizmadia I, Klug L, Kleinewietfeld M, Steiniger J, et al. Metabolic, Mental and Immunological Effects of Normoxic and Hypoxic

- Training in Multiple Sclerosis Patients: A Pilot Study. *Frontiers in Immunology*. 2018;9:2819.
352. Newman MA, Dawes H, van den Berg M, Wade DT, Burridge J, Izadi H. Can aerobic treadmill training reduce the effort of walking and fatigue in people with multiple sclerosis: a pilot study. *Multiple Sclerosis*. 2007;13(1):113-119.
353. Peruzzi A, Cereatti A, Della Croce U, Mirelman A. Effects of a virtual reality and treadmill training on gait of subjects with multiple sclerosis: a pilot study. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2016;5:91-96.
354. Peruzzi A, Zarbo IR, Cereatti A, Della Croce U, Mirelman A. An innovative training program based on virtual reality and treadmill: effects on gait of persons with multiple sclerosis. *Disability and Rehabilitation*. 2017;39(15):1557-1563.
355. Pilutti LA, Edwards T, Motl RW, Sebastiao E. Functional Electrical Stimulation Cycling Exercise in People with Multiple Sclerosis: Secondary Effects on Cognition, Symptoms, and Quality of Life. *International Journal of MS Care*. 2019;21(6):258-264.
356. Pompa A, Morone G, Iosa M, Pace L, Catani S, Casillo P, et al. Does robot-assisted gait training improve ambulation in highly disabled multiple sclerosis people? A pilot randomized control trial. *Multiple Sclerosis*. 2017;23(5):696-703.
357. Ratchford JN, Shore W, Hammond ER, Rose JG, Rifkin R, Nie P, et al. A pilot study of functional electrical stimulation cycling in progressive multiple sclerosis. *NeuroRehabilitation*. 2010;27(2):121-128.
358. Samaei A, Bakhtiary AH, Hajihassani A, Fatemi E, Motaharinezhad F. Uphill and Downhill Walking in Multiple Sclerosis: A Randomized Controlled Trial. *International Journal of MS Care*. 2016;18(1):34-41.
359. Straudi S, Manfredini F, Lamberti N, Martinuzzi C, Maietti E, Basaglia N. Robot-assisted gait training is not superior to intensive overground walking in multiple sclerosis with severe disability (the RAGTIME study): A randomized controlled trial. *Multiple Sclerosis*. 2019;26(6):716-724.
360. Swank C, Thompson M, Medley A. Aerobic exercise in people with multiple sclerosis: its feasibility and secondary benefits. *International Journal of MS Care*. 2013;15(3):138-145.
361. Vaney C, Gattlen B, Lugon-Moulin V, Meichtry A, Hausammann R, Foinant D, et al. Robotic-assisted step training (lokomat) not superior to equal intensity of over-ground rehabilitation in patients with multiple sclerosis. *Neurorehabilitation and Neural Repair*. 2012;26(3):212-221.

362. Gallien P, Nicolas B, Robineau S, Petrilli S, Houedakor J, Durufle A. Physical training and multiple sclerosis. *Annales de Réadaptation et de Médecine Physique*. 2007;50(6):373-376.
363. Ng AV, Kent-Braun JA. Quantitation of lower physical activity in persons with multiple sclerosis. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 1997;29(4):517-523.
364. Motl RW, Goldman M. Physical inactivity, neurological disability, and cardiorespiratory fitness in multiple sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2011;123(2):98-104.
365. Prakash RS, Snook EM, Erickson KI, Colcombe SJ, Voss MW, Motl RW, et al. Cardiorespiratory fitness: A predictor of cortical plasticity in multiple sclerosis. *NeuroImage*. 2007;34(3):1238-1244.
366. Motl RW, Pilutti LA, Hubbard EA, Wetter NC, Sosnoff JJ, Sutton BP. Cardiorespiratory fitness and its association with thalamic, hippocampal, and basal ganglia volumes in multiple sclerosis. *NeuroImage: Clinical*. 2015;7:661-666.
367. Prakash RS, Snook EM, Motl RW, Kramer AF. Aerobic fitness is associated with gray matter volume and white matter integrity in multiple sclerosis. *Brain Research*. 2010;1341:41-51.
368. Langeskov-Christensen M, Heine M, Kwakkel G, Dalgas U. Aerobic capacity in persons with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Sport Medicine*. 2015;45(6):905-923.
369. Mähler A, Steiniger J, Bock M, Brandt AU, Haas V, Boschmann M, et al. Is Metabolic Flexibility Altered in Multiple Sclerosis Patients? *PLoS One*. 2012;7(8):e43675.
370. Heine M, Verschuren O, Kwakkel G. Validity of Oxygen Uptake Efficiency Slope in patients with multiple sclerosis. *Journal of Rehabilitation Medicine*. 2014;46(7):656-661.
371. Halabchi F, Alizadeh Z, Sahraian MA, Abolhasani M. Exercise prescription for patients with multiple sclerosis; potential benefits and practical recommendations. *BMC Neurology*. 2017;17(1):185.
372. Stevens D, Elpern E, Sharma K, Szidon P, Ankin M, Kesten S. Comparison of hallway and treadmill six-minute walk tests. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1999;160(5):1540-1543.
373. Snook EM, Motl RW. Effect of exercise training on walking mobility in multiple sclerosis: A meta-analysis. *Neurorehabil and Neural Repair*.

- 2009;23(2):108-116.
374. Cederberg KLJ, Sikes EM, Bartolucci AA, Motl RW. Walking endurance in multiple sclerosis: Meta-analysis of six-minute walk test performance. *Gait & Posture*. 2019;73:147-153.
375. Veronese N, Stubbs B, Volpato S, Zuliani G, Maggi S, Cesari M, et al. Association Between Gait Speed With Mortality, Cardiovascular Disease and Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Prospective Cohort Studies. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2018;19(11):981-988.
376. Gormley SE, Swain DP, High R, Spina RJ, Dowling EA, Kotipalli US, et al. Effect of intensity of aerobic training on VO₂max. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2008;40(7):1336-1343.
377. Rizzo MA, Hadjimichael OC, Preiningerova J, Vollmer TL. Prevalence and treatment of spasticity reported by multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis*. 2004;10(5):589-595.
378. Villedaiteia Jaureguizar K, Vicente-Campos D, Ruiz Bautista L, De La Peña CH, Arriaza Gómez MJ, Calero Rueda MJ, et al. Effect of High-Intensity Interval Versus Continuous Exercise Training on Functional Capacity and Quality of Life in Patients with Coronary Artery Disease: A randomized clinical trial. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention*. 2016;36(2):96-105.
379. Toohey K, Pumpa KL, Arnolda L, Cooke J, Yip D, Craft PS, et al. A pilot study examining the effects of low-volume high-intensity interval training and continuous low to moderate intensity training on quality of life, functional capacity and cardiovascular risk factors in cancer survivors. *PeerJ*. 2016;4:e2613.
380. Iellamo F, Manzi V, Caminiti G, Vitale C, Castagna C, Massaro M, et al. Matched dose interval and continuous exercise training induce similar cardiorespiratory and metabolic adaptations in patients with heart failure. *International Journal of Cardiology*. 2013;167(6):2561-2565.
381. Beauchamp MK, Nonoyama M, Goldstein RS, Hill K, Dolmage TE, Mathur S, et al. Interval versus continuous training in individuals with chronic obstructive pulmonary disease- a systematic review. *Thorax*. 2010;65(2):157-164.
382. Neal WN, Cederberg KL, Jeng B, Sasaki JE, Motl RW. Is Symptomatic Fatigue Associated With Physical Activity and Sedentary Behaviors Among Persons With Multiple Sclerosis? *Neurorehabilitation and Neural Repair*. 2020;34(6):505-511.

383. Mokhtarzade M, Ranjbar R, Majdinasab N, Patel D, Molanouri Shamsi M. Effect of aerobic interval training on serum IL-10, TNF α , and adipokines levels in women with multiple sclerosis: possible relations with fatigue and quality of life. *Endocrine*. 2017;57(2):262-271.
384. Kuhlmann T, Ludwin S, Prat A, Antel J, Brück W, Lassmann H. An updated histological classification system for multiple sclerosis lesions. *Acta Neuropathologica* 2017;133(1):13-24.
385. Bento PCB, Pereira G, Ugrinowitsch C, Rodacki ALF. Peak torque and rate of torque development in elderly with and without fall history. *Clinical Biomechanics*. 2010;25(5):450-454.
386. Motl RW, Pilutti LA. Is physical exercise a multiple sclerosis disease modifying treatment? *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2016;16(8):951-960.
387. Hoffman JR. NSCA's Guide to Program Design. In: NSCA's guide to program design. Human Kinetics. USA: 2012.
388. Souza EO, Ugrinowitsch C, Tricoli V, Roschel H, Lowery RP, Aihara AY, et al. Early adaptations to six weeks of non-periodized and periodized strength training regimens in recreational males. *Journal of Sports Science and Medicine*. 2014;13(3):604-609.
389. Higgins JPT, Altman DG, Sterne JAC. Assessing risk of bias in included studies. In: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Wiley. United Kingdom: 2008.
390. Akbar N, Sandroff BM, Wylie GR, Strober LB, Smith A, Goverover Y, et al. Progressive resistance exercise training and changes in resting-state functional connectivity of the caudate in persons with multiple sclerosis and severe fatigue: A proof-of-concept study. *Neuropsychological Rehabilitation*. 2020;30(1):56-66.
391. Broekmans T, Roelants M, Feys P, Alders G, Gijbels D, Hanssen I, et al. Effects of long-term resistance training and simultaneous electrostimulation on muscle strength and functional mobility in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2011;17(4):468-477.
392. Callesen J, Cattaneo D, Brincks J, Dalgas U. How does strength training and balance training affect gait and fatigue in patients with Multiple Sclerosis? A study protocol of a randomized controlled trial. *NeuroRehabilitation*. 2018;42(2):131-142.
393. de Souza-Teixeira F, Costilla S, Ayán C, García-López D, González-Gallego J, de Paz JA. Effects of resistance training in multiple sclerosis. *International Journal of Sports Medicine*. 2009;30(4):245-250.

394. Dodd KJ, Taylor NF, Shields N, Prasad D, McDonald E, Gillon A. Progressive resistance training did not improve walking but can improve muscle performance, quality of life and fatigue in adults with multiple sclerosis: A randomized controlled trial. *Multiple Sclerosis Journal*. 2011;17(11):1362-1374.
395. Frevel D, Mäurer M. Internet-based home training is capable to improve balance in multiple sclerosis: A randomized controlled trial. *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*. 2015;51(1):23-30.
396. Hogan N, Kehoe M, Larkin A, Coote S. The Effect of Community Exercise Interventions for People with MS Who Use Bilateral Support for Gait. *Multiple Sclerosis International*. 2014;2014:109142.
397. Moradi M, Sahraian MA, Aghsaie A, Kordi MR, Meysamie A, Abolhasani M, et al. Effects of eight-week resistance training program in men with multiple sclerosis. *Asian Journal of Sports Medicine*. 2015;6(2):e22838.
398. DeBolt LS, McCubbin JA. The Effects of Home-Based Resistance Exercise on Balance, Power, and Mobility in Adults with Multiple Sclerosis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2004;85(2):290-297.
399. Coote S, Hughes L, Rainsford G, Minogue C, Donnelly A. Pilot Randomized Trial of Progressive Resistance Exercise Augmented by Neuromuscular Electrical Stimulation for People With Multiple Sclerosis Who Use Walking Aids. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2015;96(2):197-204.
400. Patrocinio de Oliveira CE, Moreira OC, Carrión-Yagual ZM, Medina-Pérez C, de Paz JA. Effects of Classic Progressive Resistance Training Versus Eccentric-Enhanced Resistance Training in People With Multiple Sclerosis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2018;99(5):819-825.
401. Hayes HA, Gappmaier E, Lastayo PC. Effects of high-intensity resistance training on strength, mobility, balance, and fatigue in individuals with multiple sclerosis: A randomized controlled trial. *Journal of Neurologic Physical Therapy*. 2011;35(1):2-10.
402. Teixeira FS, Gonzalo RF, Murúa JAH, Bresciani G, Gutierrez AJ, Fernández JA. Elastic band training for multiple sclerosis patients: A pilot study. *The Journal of Physical Therapy Science*. 2011;23(2):307-311.
403. Eftekhari E, Mostahfezian M, Etemadifar M, Zafari A. Resistance training and vibration improve muscle strength and functional capacity in female patients with multiple sclerosis. *Asian Journal of Sports Medicine*. 2012;3(4):279-284.

404. Filipi ML, Kucera DL, Filipi EO, Ridpath AC, Leuschen MP. Improvement in strength following resistance training in MS patients despite varied disability levels. *NeuroRehabilitation*. 2011;28(4):373-382.
405. Gonzales B, Chopard G, Charry B, Berger E, Tripard J, Magnin E, et al. Effects of a training program involving body cooling on physical and cognitive capacities and quality of life in multiple sclerosis patients: A pilot study. *European Neurology*. 2017;78(1):71-77.
406. Gutierrez GM, Chow JW, Tillman MD, McCoy SC, Castellano V, White LJ. Resistance training improves gait kinematics in persons with multiple sclerosis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2005;86(9):1824-1829.
407. Hameau S, Bensmail D, Roche N, Zory R. Adaptations of fatigue and fatigability after a short intensive, combined rehabilitation program in patients with multiple sclerosis. *Journal of Rehabilitation Medicine*. 2018;50(1):59-66.
408. Heine M, Richards R, Geurtz B, Los F, Rietberg M, Harlaar J, et al. Preliminary effectiveness of a sequential exercise intervention on gait function in ambulant patients with multiple sclerosis - A pilot study. *Clinical Biomechanics*. 2019;62:1-6.
409. Kratz AL, Atalla M, Whibley D, Myles A, Thurston T, Fritz NE. Calling Out MS Fatigue: Feasibility and Preliminary Effects of a Pilot Randomized Telephone-Delivered Exercise Intervention for Multiple Sclerosis Fatigue. *Journal of Neurologic Physical Therapy*. 2020;44(1):23-31.
410. Manca A, Cabboi MP, Ortu E, Ginatempo F, Dragone D, Zarbo IR, et al. Effect of contralateral strength training on muscle weakness in people with multiple sclerosis: Proof-of-concept case series. *Physical Therapy*. 2016;96(6):828-838.
411. Manca A, Dvir Z, Dragone D, Mureddu G, Bua G, Deriu F. Time course of strength adaptations following high-intensity resistance training in individuals with multiple sclerosis. *European Journal of Applied Physiology*. 2017;117(4):731-743.
412. Manca A, Martinez G, Cereatti A, Della Croce U, Ventura L, Dvir Z, et al. Isokinetic predictors of gait speed increase following high-intensity resistance training of the ankle dorsiflexors in people with multiple sclerosis: A pilot study. *Clinical Biomechanics*. 2019;67:102-106.
413. Mañago MM, Hebert JR, Kittelson J, Schenkman M. Feasibility of a targeted strengthening program to improve gait in people with multiple sclerosis: A brief report. *International Journal of Rehabilitation Research*. 2018;41(4):364-367.

414. Roppolo M, Mulasso A, Gollin M, Bertolotto A, Ciairano S. The role of fatigue in the associations between exercise and psychological health in Multiple Sclerosis: Direct and indirect effects. *Mental Health and Physical Activity*. 2013;6(2):87-94.
415. Hosseini SS, Rajabi H, Sahraian MA, Moradi M, Mehri K, Abolhasani M. Effects of 8-week home-based yoga and resistance training on muscle strength, functional capacity and balance in patients with multiple sclerosis: A randomized controlled study. *Asian Journal of Sports Medicine*. 2018;9(3):1-9.
416. Moghadasi A, Ghasemi G, Sadeghi-Demneh E, Etemadifar M. The Effect of Total Body Resistance Exercise on Mobility, Proprioception, and Muscle Strength of the Knee in People With Multiple Sclerosis. *Journal of Sport Rehabilitation*. 2020;29(2):192-199.
417. Gomez-Illan R, Reina R, Barbado D, Sabido R, Moreno-Navarro P, Roldan A. Effects of Maximal Strength Training on Perceived-Fatigue and Functional Mobility in Persons with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Medicina*. 2020;56(12):1-11.
418. Andreu-Caravaca L, Ramos-Campo DJ, Chung LH, Manonelles P, Boas JPV, Rubio-Arias JA. Fast-velocity Resistance Training Improves Force Development and Mobility in Multiple Sclerosis. *International Journal of Sports Medicine*. 2021;30:1-7
419. Kera T, Kawai H, Takahashi J, Hirano H, Watanabe Y, Fujiwara Y, et al. Association between ground reaction force in sit-to-stand motion and falls in community-dwelling older Japanese individuals. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 2020;91:104221.
420. Ramari C, Moraes AG, Tauil CB, von Glehn F, Motl R, de David AC. Knee flexor strength and balance control impairment may explain declines during prolonged walking in women with mild multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2018;20:181-185.
421. Broekmans T, Gijbels D, Eijnde BO, Alders G, Lamers I, Roelants M, et al. The relationship between upper leg muscle strength and walking capacity in persons with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2013;19(1):112-119.
422. Thoumie P, Mevellec E. Relation between walking speed and muscle strength is affected by somatosensory loss in multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2002;73(3):313-315.
423. Emerson NS, Stout JR, Fukuda DH, Robinson EH, Scanlon TC, Beyer KS, et al. Resistance training improves capacity to delay neuromuscular fatigue in

- older adults. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 2015;61(1):27-32.
424. Razazian N, Kazeminia M, Moayedi H, Daneshkhah A, Shohaimi S, Mohammadi M, et al. The impact of physical exercise on the fatigue symptoms in patients with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *BMC Neurology* 2020;20(1):93.
425. Asano M, Finlayson ML. Meta-Analysis of Three Different Types of Fatigue Management Interventions for People with Multiple Sclerosis: Exercise, Education, and Medication. *Multiple Sclerosis International*. 2014;2014:798285.
426. Krupp LB, Pollina DA. Mechanisms and management of fatigue in progressive neurological disorders. *Current Opinion in Neurology*. 1996;9(6):456-460.
427. Taul-Madsen L, Connolly L, Dennett R, Freeman J, Dalgas U, Hvid LG. Is aerobic or resistance training the most effective exercise modality for improving lower extremity physical function and perceived fatigue in people with multiple sclerosis? A systematic review and meta-analysis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2021;102(10):2032-2048.
428. Jenkins NDM, Miramonti AA, Hill EC, Smith CM, Cochrane-Snyman KC, Housh TJ, et al. Greater neural adaptations following high- vs. low-load resistance training. *Frontiers in Physiology*. 2017;8:331.
429. Del Balso C, Cafarelli E. Adaptations in the activation of human skeletal muscle induced by short-term isometric resistance training. *Journal of Applied Physiology*. 2007;103(1):402-411.
430. Aagaard P, Simonsen EB, Andersen JL, Magnusson P, Dyhre-Poulsen P. Neural adaptation to resistance training: Changes in evoked V-wave and H-reflex responses. *Journal of Applied Physiology*. 2002;92(6):2309-2318.
431. Grgic J, Schoenfeld BJ, Davies TB, Lazinica B, Krieger JW, Pedisic Z. Effect of Resistance Training Frequency on Gains in Muscular Strength: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Medicine*. 2018;48(5):1207-1220.
432. Brigatto FA, Braz TV, Zanini TC da C, Germano MD, Aoki MS, Schoenfeld BJ, et al. Effect of Resistance Training Frequency on Neuromuscular Performance and Muscle Morphology After 8 Weeks in Trained Men. *Journal of Strength and Conditioning Research*. 2019;33(8):2104-2116.
433. Bautmans I, Van Hees E, Lemper JC, Mets T. The feasibility of whole body vibration in institutionalised elderly persons and its influence on muscle performance, balance and mobility: A randomised controlled trial. *BMC Geriatrics*. 2005;5:17.

434. Cochrane DJ, Stannard SR, Sargeant AJ, Rittweger J. The rate of muscle temperature increase during acute whole-body vibration exercise. *European Journal of Applied Physiology*. 2008;103(4):441-448.
435. Lohman EB, Petrofsky JS, Maloney-Hinds C, Betts-Schwab H, Thorpe D. The effect of whole body vibration on lower extremity skin blood flow in normal subjects. *Medical Science Monitor*. 2007;13(2):71-76.
436. Hong J, Kipp K, Johnson ST, Hoffman MA. Effects of 4 Weeks Whole Body Vibration on Electromechanical Delay, Rate of Force Development, and Presynaptic Inhibition. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2011;43(1):30-40
437. Ramos-Campo DJ, Scott BR, Alcaraz PE, Rubio-Arias JA. The efficacy of resistance training in hypoxia to enhance strength and muscle growth: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Sport Science*. 2018;18(1):92-103.
438. Podsiadlo D, Richardson S. The Timed "Up and Go": A Test of Basic Functional Mobility for Frail Elderly Persons. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1991;39(2):142-148.
439. Estes S, Iddings JA, Ray S, Kirk-Sanchez NJ, Field-Fote EC. Comparison of Single-Session Dose Response Effects of Whole Body Vibration on Spasticity and Walking Speed in Persons with Spinal Cord Injury. *Neurotherapeutics*. 2018;15(3):684-696.
440. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Medicine & Science Sports Exerc*. 1982;14(5):377-81.
441. Sale DG. Postactivation potentiation: Role in human performance. *Exercise and Sport Sciences Reviews*. 2002;30(3):138-143.
442. Laudani L, Mira J, Carlucci F, Orlando G, Menotti F, Sacchetti M, et al. Whole body vibration of different frequencies inhibits H-reflex but does not affect voluntary activation. *Human Movement Science*. 2018;62:34-40.
443. Jackson KJ, Merriman HL, Vanderburgh PM, Braehler CJ. Acute effects of whole-Body vibration on lower extremity muscle performance in persons with multiple sclerosis. *Journal of Neurologic Physical Therapy*. 2008;32(4):171-176.
444. Miller RM, Heishman AD, Freitas EDS, Bemben MG. Comparing the acute effects of intermittent and continuous whole-body vibration exposure on neuromuscular and functional measures in sarcopenia and non sarcopenic elderly women. *Dose-Response*. 2018;16(3):1-9.

445. Cochrane DJ, Stannard SR. Acute whole body vibration training increases vertical jump and flexibility performance in elite female field hockey players. *British Journal of Sports Medicine*. 2005;39(11):860-865.
446. Torvinen S, Kannus P, Sievänen H, Järvinen TAH, Pasanen M, Kontulainen S, et al. Effect of a vibration exposure on muscular performance and body balance. Randomized cross-over study. *Clinical Physiology and Functional Imaging*. 2002;22(2):145-152.
447. Freitas EDS, Frederiksen C, Miller RM, Heishman A, Anderson M, Pardo G, et al. Acute and Chronic Effects of Whole-Body Vibration on Balance, Postural Stability, and Mobility in Women With Multiple Sclerosis. *Dose-Response*. 2018;16(4):1-13.
448. Dickin DC, Faust KA, Wang H, Frame J. The acute effects of whole-body vibration on gait parameters in adults with cerebral palsy. *Journal of Musculoskeletal and Neuronal Interactions*. 2013;13(1):19-26.
449. Salmon JR, Roper JA, Tillman MD. Does acute whole-body vibration training improve the physical performance of people with knee osteoarthritis. *Journal of Strength and Conditioning Research*. 2012;26(11):2983-2989.
450. Barten LJ, Allington DR, Procacci KA, Rivey MP. New approaches in the management of multiple sclerosis. *Drug Design, Development and Therapy*. 2010;4:343-66.
451. Martin CL, Phillips BA, Kilpatrick TJ, Butzkueven H, Tubridy N, McDonald E, et al. Gait and balance impairment in early multiple sclerosis in the absence of clinical disability. *Multiple Sclerosis*. 2006;12(5):620-628.
452. White LJ, Castellano V. Exercise and Brain Health- Implications for Multiple Sclerosis. *Sport Medicine*. 2008;38(2):91-100.
453. Krause A, Gollhofer A, Freyler K, Jablonka L, Ritzmann R. Acute corticospinal and spinal modulation after whole body vibration. *Journal of Musculoskeletal and Neuronal Interactions*. 2016;16(4):327-338.
454. Baudry S, Duchateau J. Independent modulation of corticospinal and group I afferents pathways during upright standing. *Neuroscience*. 2014;275:162-169.
455. Hodapp M, Vry J, Mall V, Faist M. Changes in soleus H-reflex modulation after treadmill training in children with cerebral palsy. *Brain*. 2009;132(1):37-44.
456. Hoque M, Borich M, Sabatier M, Backus D, Kesar T. Effects of downslope walking on Soleus H-reflexes and walking function in individuals with

- multiple sclerosis: A preliminary study. *NeuroRehabilitation*. 2019;44(4):587-597.
457. Schuhfried O, Mittermaier C, Jovanovic T, Pieber K, Paternostro-Sluga T. Effects of whole-body vibration in patients with multiple sclerosis: a pilot study. *Clinical Rehabilitation*. 2005;19(8):834-842.
458. Yang F, Finlayson M, Bethoux F, Su X, Dillon L, Maldonado HM. Effects of controlled whole-body vibration training in improving fall risk factors among individuals with multiple sclerosis: A pilot study. *Disability and Rehabilitation*. 2018;40(5):553-560.
459. Andreu L, Ramos-Campo DJ, Ávila-Gandía V, Freitas T, Chung LH, Rubio-Arias JÁ. Acute effects of whole-body vibration training on neuromuscular performance and mobility in hypoxia and normoxia in persons with Multiple Sclerosis: A crossover study. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2019;37:101454.
460. Britto FA, Gnimassou O, De Groot E, Balan E, Warnier G, Everard A, et al. Acute environmental hypoxia potentiates satellite cell-dependent myogenesis in response to resistance exercise through the inflammation pathway in human. *The FASEB Journal*. 2019;34(1):1885-1900.
461. Kantner RM, Rubin AM, Armstrong CW, Cummings V. Stabilometry in balance assessment of dizzy and normal subjects. *American Journal of Otolaryngology and Head and Neck Surgery*. 1991;12(4):196-204.
462. Ruiz-Cárdenas JD, Rodríguez-Juan JJ, Smart RR, Jakobi JM, Jones GR. Validity and reliability of an iPhone App to assess time, velocity and leg power during a sit-to-stand functional performance test. *Gait & Posture*. 2018;59:261-266.
463. Games KE, Sefton JEM, Wilson AE. Whole-body vibration and blood flow and muscle oxygenation: A meta-analysis. *Journal of Athletic Training*. 2015;50(5):542-549.
464. Yarar-Fisher C, Pascoe DD, Gladden LB, Quindry JC, Hudson J, Sefton JE. Acute physiological effects of whole body vibration (WBV) on central hemodynamics, muscle oxygenation and oxygen consumption in individuals with chronic spinal cord injury. *Disability and Rehabilitation*. 2014;36(2):136-145.
465. Neary JP. Application of near infrared spectroscopy to exercise sports science. *Canadian Journal of Applied Physiology*. 2004;29(4):488-503.
466. Subudhi AW, Dimmen AC, Roach RC. Effects of acute hypoxia on cerebral and muscle oxygenation during incremental exercise. *Journal of Applied Physiology*. 2007;103(1):177-183.

467. Maffiuletti NA, Aagaard P, Blazevich AJ, Folland J, Tillin N, Duchateau J. Rate of force development: physiological and methodological considerations. *European Journal of Applied Physiology*. 2016;116(6):1091-1116.
468. Aagaard P, Suetta C, Caserotti P, Magnusson SP, Kjær M. Role of the nervous system in sarcopenia and muscle atrophy with aging: Strength training as a countermeasure. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*. 2010;20(1):49-64.
469. Hess JA, Woollacott M, Shivitz N. Ankle force and rate of force production increase following high intensity strength training in frail older adults. *Aging Clinical and Experimental Research*. 2006;18(2):107-115.
470. Rubenstein LZ. Falls in older people: Epidemiology, risk factors and strategies for prevention. *Age and Ageing*. 2006;35(2):37-41.
471. Buzaid A, Dodge MP, Handmacher L, Kiltz PJ. Activities of daily living. Evaluation and treatment in persons with multiple sclerosis. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*. 2013;24(4):629-638.
472. Taylor AD, Bronks R, Smith P, Humphries B. Myoelectric evidence of peripheral muscle fatigue during exercise in severe hypoxia: Some references to m. vastus lateralis myosin heavy chain composition. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*. 1997;75(2):151-159.
473. de Oliveira FBD, Rizzato GF, Denadai BS. Are early and late rate of force development differently influenced by fast-velocity resistance training? *Clinical Physiology and Functional Imaging*. 2013;33(4):282-287.
474. Ramos-Campo DJ, Rubio-Arias JA, Freitas TT, Camacho A, Jiménez-Díaz JF, Alcaraz PE. Acute Physiological and Performance Responses to High-Intensity Resistance Circuit Training in Hypoxic and Normoxic Conditions. *Journal of Strength and Conditioning Research*. 2017;31(4):1040-1047.
475. Scott BR, Slattery KM, Sculley DV, Hodson JA, Dascombe BJ. Physical performance during high-intensity resistance exercise in normoxic and hypoxic conditions. *Journal of Strength and Conditioning Research*. 2015;29(3):807-815.
476. Mathew MW, Billaut F, Walker EJ, Petersen AC, Sweeting AJ, Aughey RJ. Heavy resistance training in hypoxia enhances 1RM squat performance. *Frontiers in Physiology*. 2016;7:502.
477. Hoang PD, Cameron MH, Gandevia SC, Lord SR. Neuropsychological, balance, and mobility risk factors for falls in people with multiple sclerosis:

- A prospective cohort study. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2014;95(3):480-486.
478. Sosnoff JJ, Shin S, Motl RW. Multiple Sclerosis and Postural Control: The Role of Spasticity. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2010;91(1):93-99.
479. Kanekar N, Lee YJ, Aruin AS. Frequency analysis approach to study balance control in individuals with multiple sclerosis. *Journal of Neuroscience Methods*. 2014;222:91-96.
480. Karst GM, Venema DM, Roehrs TG, Tyler AE. Center of pressure measures during standing tasks in minimally impaired persons with multiple sclerosis. *Journal of Neurologic Physical Therapy*. 2005;29(4):170-180.
481. Van Emmerik REA, Remelius JG, Johnson MB, Chung LH, Kent-Braun JA. Postural control in women with multiple sclerosis: Effects of task, vision and symptomatic fatigue. *Gait & Posture*. 2010;32(4):608-614.
482. Morrison S, Rynders CA, Sosnoff JJ. Deficits in medio-lateral balance control and the implications for falls in individuals with multiple sclerosis. *Gait & Posture*. 2016;49:148-154.
483. Herrera WG. Vestibular and other balance disorders in multiple sclerosis. Differential diagnosis of disequilibrium and topognostic localization. *Neurologic Clinics*. 1990;8(2):407-420.
484. Nelson SR, di Fabio RP, Anderson JH. Vestibular and sensory interaction deficits assessed by dynamic platform posturography in patients with multiple sclerosis. *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology*. 1995;104(1):62-68.
485. Gosselink R, Kovacs L, Ketelaer P, Carton H, Decramer M. Respiratory muscle weakness and respiratory muscle training in severely disabled multiple sclerosis patients. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2000;81(6):747-751.
486. de Ruyter CJ, Jongen PJH, van der Woude LH, de Haan A. Contractile speed and fatigue of adductor pollicis muscle in multiple sclerosis. *Muscle & Nerve*. 2001;24(9):1173-1180.
487. Stuifbergen AK. Health-promoting behaviors and quality of life among individuals with multiple sclerosis. *Scholarly Inquiry for Nursing Practice*. 1995;9(1):31-50.
488. Christogianni A, Bibb R, Davis SL, Jay O, Barnett M, Evangelou N, et al. Temperature sensitivity in multiple sclerosis: An overview of its impact on sensory and cognitive symptoms. *Temperature*. 2018;5(3):208-223.

489. Cheung J, Rancourt A, Di Poce S, Levine A, Hoang J, Ismail F, et al. Patient-identified factors that influence spasticity in people with stroke and multiple sclerosis receiving botulinum toxin injection treatments. *Physiotherapy Canada*. 2015;67(2):157-166.
490. Konečný L, Pospíšil P, Vank P, Mířková L, Pochmonová J, Havelková A, et al. Combination of aerobic and resistant training in multiple sclerosis. *Scripta Medica*. 2010;83(2):98-106.
491. García-Ramos A, Pestana-Melero FL, Pérez-Castilla A, Rojas FJ, Haff GG. Differences in the load-velocity profile between 4 bench-press variants. *International Journal of Sports Physiology and Performance*. 2018;13(3):326-331.
492. Pestana-Melero FL, Haff GG, Rojas FJ, Pérez-Castilla A, García-Ramos A. Reliability of the load-velocity relationship obtained through linear and polynomial regression models to predict the 1-repetition maximum load. *Journal of Applied Biomechanics*. 2018;34(3):184-190.
493. Koo TK, Li MY. A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. *Journal of Chiropractic Medicine*. 2016;15(2):155-163.
494. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*. 1986;1(8476):307-310.
495. González-Badillo JJ, Sánchez-Medina L. Movement velocity as a measure of loading intensity in resistance training. *International Journal of Sports Medicine*. 2010;31(5):347-352.
496. Loturco I, Kobal R, Moraes JE, Kitamura K, Cal Abad CC, Pereira LA, et al. Predicting the Maximum Dynamic Strength in Bench Press: The High Precision of the Bar Velocity Approach. *Journal of Strength and Conditioning Research*. 2017;31(4):1127-1131.
497. Fernandes JFT, Lamb KL, Twist C. A comparison of load-velocity and load-power relationships between well-trained young and middle-aged males during three popular resistance exercises. *Journal of Strength and Conditioning Research*. 2018;32(5):1440-1447.
498. Feigenbaum MS, Pollock ML. Prescription of resistance training for health and disease. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 1999;31(1):38-45.
499. Peacock CA, Sanders GJ, Wilson KA, Fickes-Ryan EJ, Corbett DB, Von Carlowitz KPA, et al. Introducing a multifaceted exercise intervention particular to older adults diagnosed with parkinson's disease: A preliminary study. *Aging Clinical and Experimental Research*.

- 2014;26(4):403-409.
500. Torrejón A, Balsalobre-Fernández C, Haff GG, García-Ramos A. The load-velocity profile differs more between men and women than between individuals with different strength levels. *Sport Biomechanics*. 2018;18(3):245-255.
 501. Ploutz-Snyder LL, Giamis EL. Orientation and Familiarization to 1RM Strength Testing in Old and Young Women. *Journal of Strength and Conditioning Research*. 2001;15(4):519-523.
 502. Schwid SR, Thornton CA, Pandya S, Manzur KL, Sanjak M, Petrie MD, et al. Quantitative assessment of motor fatigue and strength in MS. *Neurology*. 1999;53(4):743-750.
 503. Factor DC, Barbeau AM, Allan KC, Hu LR, Madhavan M, Hoang AT, et al. Cell Type-Specific Intralocus Interactions Reveal Oligodendrocyte Mechanisms in MS. *Cell*. 2020;181(2):382-395.
 504. Attarian H. Importance of sleep in the quality of life of multiple sclerosis patients: A long under-recognized issue. *Sleep Medicine*. 2009;10(1):7-8.
 505. Veauthier C, Radbru H, Gaede G, Pfueller CF, Dörr J, Bellmann-Strobl J, et al. Fatigue in multiple sclerosis is closely related to sleep disorders: A polysomnographic cross-sectional study. *Multiple Sclerosis Journal*. 2011;17(5):613-622.
 506. Latimer-Cheung AE, Martin Ginis KA, Hicks AL, Motl RW, Pilutti LA, Duggan M, et al. Development of evidence-informed physical activity guidelines for adults with multiple sclerosis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2013;94(9):1829-1836.
 507. Rubio-Arias J, Marín-Cascales E, Ramos-Campo DJ, Hernandez AV, Pérez-López FR. Effect of exercise on sleep quality and insomnia in middle-aged women: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Maturitas*. 2017;100:49-56.
 508. Kanegusuku H, Silva-Batista C, Peçanha T, Nieuwboer A, Silva ND, Costa LA, et al. Effects of Progressive Resistance Training on Cardiovascular Autonomic Regulation in Patients With Parkinson Disease: A Randomized Controlled Trial. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2017;98(11):2134-2141.
 509. Memon AA, Coleman JJ, Amara AW. Effects of exercise on sleep in neurodegenerative disease. *Neurobiology of Disease*. 2020;140:104859.
 510. Bahmani DS, Kesselring J, Papadimitriou M, Bansi J, Pühse U, Gerber M, et al. In patients with multiple sclerosis, both objective and subjective sleep,

- depression, fatigue, and paresthesia improved after 3 weeks of regular exercise. *Frontiers in Psychiatry*. 2019;10:265.
511. Ferguson B. *ACSM's guidelines for exercise testing and prescription*. Lippincott Williams & Wilkins. New York: 2016.
 512. Bahmani DS, Esmaili L, Shaygannejad V, Gerber M, Kesselring J, Lang UE, et al. Stability of mental toughness, sleep disturbances, and physical activity in patients with multiple sclerosis (MS)-A longitudinal and pilot study. *Frontiers in Psychiatry*. 2018;9:182.
 513. Kalb R, Brown TR, Coote S, Costello K, Dalgas U, Garmon E, et al. Exercise and lifestyle physical activity recommendations for people with multiple sclerosis throughout the disease course. *Multiple Sclerosis Journal*. 2020;26(12):1459-1469.
 514. Bonardi JMT, Lima LG, Campos GO, Bertani RF, Moriguti JC, Ferrioli E, et al. Effect of different types of exercise on sleep quality of elderly subjects. *Sleep Medicine*. 2016;25:122-129.
 515. Fatt SJ, Beilharz JE, Joubert M, Wilson C, Lloyd AR, Vollmer-Conna U, et al. Parasympathetic activity is reduced during slow-wave sleep, but not resting wakefulness, in patients with chronic fatigue syndrome. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2020;16(1):19-28.
 516. Peroutka SJ. *Migraine: A Chronic Sympathetic Nervous System Disorder*. Headache. 2004;44(1):53-64.
 517. González S, Moreno-Delgado D, Moreno E, Pérez-Capote K, Franco R, Mallol J, et al. Circadian-related heteromerization of adrenergic and dopamine d4 receptors modulates melatonin synthesis and release in the pineal gland. *PLoS Biology*. 2012;10(6):e1001347.
 518. Kovacevic A, Mavros Y, Heisz JJ, Fiatarone Singh MA. The effect of resistance exercise on sleep: A systematic review of randomized controlled trials. *Sleep Medicine Reviews*. 2018;39:52-68.
 519. Passos GS, Poyares D, Santana MG, Garbuio SA, Tufik S, De Mello MT. Effect of acute physical exercise on patients with chronic primary insomnia. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2010;6(3):270-275.
 520. Viana VAR, Esteves AM, Boscolo RA, Grassmann V, Santana MG, Tufik S, et al. The effects of a session of resistance training on sleep patterns in the elderly. *European Journal of Applied Physiology*. 2012;112(7):2403-2408.
 521. Hynynen E, Uusitalo A, Konttinen N, Rusko H. Heart rate variability during night sleep and after awakening in overtrained athletes. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2006;38(2):313-317.

522. Feng YS, Yang SD, Tan ZX, Wang MM, Xing Y, Dong F, et al. The benefits and mechanisms of exercise training for Parkinson's disease. *Life Sciences*. 2020;245:117345.
523. Kleiger RE, Stein PK, Bigger JT. Heart rate variability: measurement and clinical utility. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 2005;10(1):88-101.
524. Figueroa A, Kingsley JD, McMillan V, Panton LB. Resistance exercise training improves heart rate variability in women with fibromyalgia. *Clinical Physiology and Functional Imaging*. 2008;28(1):49-54.
525. Kingsley JD, Figueroa A. Acute and training effects of resistance exercise on heart rate variability. *Clinical Physiology and Functional Imaging*. 2016;36(3):179-87.
526. Hynynen E, Vesterinen V, Rusko H, Nummela A. Effects of moderate and heavy endurance exercise on nocturnal HRV. *International Journal of Sports Med*. 2010;31(6):428-432.
527. Pichot V, Busso T, Roche F, Garet M, Costes F, Duverney D, et al. Autonomic adaptations to intensive and overload training periods: a laboratory study. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2002;34(10):1660-1666.
528. Myllymäki T, Rusko H, Syväoja H, Juuti T, Kinnunen ML, Kyröläinen H. Effects of exercise intensity and duration on nocturnal heart rate variability and sleep quality. *European Journal of Applied Physiology*. 2012;112(3):801-809.
529. Shioda K, Goto K, Uchida S. The effect of 2 consecutive days of intense resistance exercise on sleep in untrained adults. *Sleep and Biological Rhythms*. 2019;17(1):27-35.
530. Chennaoui M, Arnal PJ, Sauvet F, Léger D. Sleep and exercise: a reciprocal issue? *Sleep Medicine Reviews*. 2015;20:59-72.
531. Abellán-Aynés O, López-Plaza D, Alacid F, Naranjo-Orellana J, Manonelles P. Recovery of Heart Rate Variability After Exercise Under Hot Conditions: The Effect of Relative Humidity. *Wilderness & Environ Medicine*. 2019;30(3):260-267.
532. Habek M, Crnošija L, Lovrić M, Junaković A, Skorić MK, Adamec I. Sympathetic cardiovascular and sudomotor functions are frequently affected in early multiple sclerosis. *Clinical Autonomic Research*. 2016;26(6):385-393.
533. Carter JR, Ray CA. Sympathetic neural adaptations to exercise training in

- humans. *Autonomic Neuroscience*. 2015;188:36-43.
534. da Rosa Orssatto LB, de la Rocha Freitas C, Shield AJ, Silveira Pinto R, Trajano GS. Effects of resistance training concentric velocity on older adults' functional capacity: A systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Experimental Gerontology*. 2019;127:110731.
535. Dohoney P, Chromiak JA, Lemire D, Abadie BR, Kovacs C. Prediction of one repetition maximum (1-RM) strength from a 4-6 RM and a 7-10 RM submaximal strength test in healthy young adult males. *Journal of Exercise Physiology*. 2002;5(3):54-59.
536. Andreu-Caravaca L, Chung LH, Ramos-Campo DJ, Marín-Cascales E, Encarnación-Martínez A, Rubio-Arias J. Neuromuscular and Mobility Responses to a Vibration Session in Hypoxia in Multiple Sclerosis. *International Journal of Sports Medicine*. 2021;42(4):307-313.
537. Winters JD, Rudolph KS. Quadriceps rate of force development affects gait and function in people with knee osteoarthritis. *European Journal of Applied Physiology*. 2014;114(2):273-284.
538. Aagaard P, Thorstensson A. Neuromuscular Aspects of Exercise - Adaptive Responses Evoked by Strength Training. In: *Textbook of Sports Medicine*. John Wiley & Sons. USA: 2008.
539. Freund HJ. Motor unit and muscle activity in voluntary motor control. *Physiological Reviews*. 1983;63(2):387-436.
540. Del Vecchio A, Negro F, Holobar A, Casolo A, Folland JP, Felici F, et al. You are as fast as your motor neurons: speed of recruitment and maximal discharge of motor neurons determine the maximal rate of force development in humans. *The Journal of Physiology*. 2019;597(9):2445-2456.
541. Yamada T, Demura S. Effectiveness of Sit-to-stand Tests for Evaluating Physical Functioning and Fall Risk in Community-dwelling Elderly. *Human Performance Measurement*. 2015;12:1-7.
542. Freire B, Dias CP, Oliveira LS, Goulart NBA, Lemos FA, Becker J, et al. Rate of force development and torque production assessment in spastic stroke survivors. *Revista Brasileira de Cineantropometria e Desempenho Humano*. 2015;17(3):328-336
543. Møller AB, Bibby BM, Skjerbæk AG, Jensen E, Sorensen H, Stenager E, et al. Validity and variability of the 5-repetition sit-to-stand test in patients with multiple sclerosis. *Disability and Rehabilitation*. 2012;34(26):2251-2258.
544. Provinciali L, Ceravolo MG, Bartolini M, Logullo F, Danni M. A

- multidimensional assessment of multiple sclerosis: Relationships between disability domains. *Acta Neurologica Scandinavica*. 1999;100(3):156-162.
545. Feigin VL, Nichols E, Alam T, Bannick MS, Beghi E, Blake N, et al. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*. 2019;18(5):459-480.
546. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Medical Progress: Multiple Sclerosis. *The New England Journal of Medicine*. 2000;343:938-952.
547. Djajadikarta ZJ, Dongés SC, Brooks J, Kennedy DS, Gandevia SC, Taylor JL. Impaired central drive to plantarflexors and minimal ankle proprioceptive deficit in people with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2020;46:102584.
548. Sieljacks PS, Søberg CA, Michelsen AS, Dalgas U, Hvid L. Lower extremity muscle strength across the adult lifespan in multiple sclerosis: Implications for walking and stair climbing capacity. *Experimental Gerontology*. 2020;139:111025.
549. Korwin-Piotrowska K, Korwin-Piotrowska T, Samochowiec J. Self perception among patients with multiple sclerosis. *Archives of Psychiatry and Psychotherapy*. 2010;12(3):63-68.
550. Pearson M, Dieberg G, Smart N. Exercise as a therapy for improvement of walking ability in adults with multiple sclerosis: a meta-analysis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2015;96(7):1339-1348.
551. Gordon BR, McDowell CP, Lyons M, Herring MP. The Effects of Resistance Exercise Training on Anxiety: A Meta-Analysis and Meta-Regression Analysis of Randomized Controlled Trials. *Sports Medicine*. 2017;47(12):2521-2532.
552. Giuliano C, Karahalios A, Neil C, Allen J, Levinger I. The effects of resistance training on muscle strength, quality of life and aerobic capacity in patients with chronic heart failure - A meta-analysis. *International Journal of Cardiology*. 2017;227:413-423.
553. Hart PD, Buck DJ. The effect of resistance training on health-related quality of life in older adults: Systematic review and meta-analysis. *Health Promotion Perspectives*. 2019;9(1):1-12.
554. Ensari I, Motl RW, Pilutti LA. Exercise training improves depressive symptoms in people with multiple sclerosis: Results of a meta-analysis. *Journal of Psychosomatic Research*. 2014;76(6):465-471.

555. Vincent HK, George SZ, Seay AN, Vincent KR, Hurley RW. Resistance exercise, disability, and pain catastrophizing in obese adults with back pain. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2014;46(9):1693-1701.
556. Škarabot J, Brownstein CG, Casolo A, Del Vecchio A, Ansdell P. The knowns and unknowns of neural adaptations to resistance training. *European Journal of Applied Physiology*. 2020;121(3):675-685.
557. Marshall PWM, McEwen M, Robbins DW. Strength and neuromuscular adaptation following one, four, and eight sets of high intensity resistance exercise in trained males. *European Journal of Applied Physiology*. 2011;111(12):3007-3016.
558. Kim J, Shin W. How to Do Random Allocation (Randomization). *Clinics in Orthopedic Surgery*. 2014;6(1):103-109.
559. Sullivan MJL, Bishop SR, Pivik J. The Pain Catastrophizing Scale: Development and Validation. *Psychological Assessment*. 1995;7(4):524-532.
560. Krupp LB, Larocca NG, Muir Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale: Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Archives of Neurology*. 1989;46(10):1121-1123.
561. Taul-Madsen L, Connolly L, Dennet R, Freeman J, Dalgas U, Hvid L. Is Aerobic or Resistance Training the Most Effective Exercise Modality for Improving Lower Extremity Physical Function and Perceived Fatigue in People With Multiple Sclerosis? A Systematic Review and Meta-analysis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2021;102(10):2032-2048.
562. Kasser SL, Jacobs JV, Foley JT, Cardinal BJ, Maddalozzo GF. A prospective evaluation of balance, gait, and strength to predict falling in women with multiple sclerosis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2011;92(11):1840-1846.
563. McGrath RP, Kraemer WJ, Snih S, Peterson MD. Handgrip Strength and Health in Aging Adults. *Sport Medicine*. 2018;48(9):1993-2000.
564. Lera L, Albala C, Leyton B, Márquez C, Angel B, Saguez R, et al. Reference values of hand-grip dynamometry and the relationship between low strength and mortality in older Chileans. *Clinical Interventions in Aging*. 2018;13:317-324.
565. Musalek C, Kirchengast S. Grip strength as an indicator of health-related quality of life in old age-a pilot study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2017;14(12):1447.
566. Tietjen-Smith T, Smith SW, Martin M, Henry R, Weeks S, Bryant A. Grip strength in relation to overall strength and functional capacity in very old

- and oldest old females. *Physical and Occupational Therapy in Geriatrics*. 2006;24(4):63-78.
567. Mearns BM. Hand grip strength predicts cardiovascular risk. *Nature Reviews Cardiology*. 2015;12(7):379.
568. Behm DG, Sale DG. Velocity Specificity of Resistance Training. *Sports Medicine*. 1993;15(6):374-388.
569. Kalron A, Rosenblum U, Frid L, Achiron A. Pilates exercise training vs. physical therapy for improving walking and balance in people with multiple sclerosis: A randomized controlled trial. *Clinical Rehabilitation*. 2017;31(3):319-328.
570. Learmonth YC, Dlugonski DD, Pilutti LA, Sandroff BM, Motl RW. The reliability, precision and clinically meaningful change of walking assessments in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2013;19(13):1784-1791.
571. Kieser M, Friede T, Gondan M. Assessment of statistical significance and clinical relevance. *Statistics in Medicine*. 2013;32(10):1707-1719.
572. Rooney S, Wood L, Moffat F, Paul L. Prevalence of fatigue and its association with clinical features in progressive and non-progressive forms of Multiple Sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2019;28:276-282.
573. O'Connor AB, Schwid SR, Herrmann DN, Markman JD, Dworkin RH. Pain associated with multiple sclerosis: Systematic review and proposed classification. *Pain*. 2008;137(1):96-111.
574. Kerns R, Otis JD. Pain in multiple sclerosis: A biopsychosocial perspective. *The Journal of Rehabilitation Research and Development*. 2002;39(2):225-232.
575. Walton C, King R, Rechtman L, Kaye W, Leray E, Marrie RA, et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Multiple Sclerosis Journal*. 2020;26(14):1816-1821.
576. Comber L, Sosnoff JJ, Galvin R, Coote S. Postural control deficits in people with Multiple Sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Gait & Posture*. 2018;61:445-452.
577. Arnold P, Bautmans I. The influence of strength training on muscle activation in elderly persons: A systematic review and meta-analysis. *Experimental Gerontology*. 2014;58:58-68.
578. Trappe S, Gallagher P, Harber M, Carrithers J, Fluckey J, Trappe T. Single

- Muscle Fibre Contractile Properties in Young and Old Men and Women. *Journal of Physiology*. 2003;552(1):47-58.
579. Aagaard P, Andersen JL, Dyhre-Poulsen P, Leffers AM, Wagner A, Peter Magnusson S, et al. A mechanism for increased contractile strength of human pennate muscle in response to strength training: changes in muscle architecture. *Journal of Physiology*. 2001;534(2):613-623.
580. Arroyo R, Massana M, Vila C. Correlation between spasticity and quality of life in patients with multiple sclerosis: the CANDLE study. *International Journal of Neuroscience*. 2013;123(12):850-858.
581. Manca A, Martinez G, Aiello E, Ventura L, Deriu F. Effect of Eccentric Strength Training on Elbow Flexor Spasticity and Muscle Weakness in People With Multiple Sclerosis: Proof-of-Concept Single-System Case Series. *Physical Therapy*. 2020;100(7):1142-1152.
582. Siddique U, Rahman S, Frazer AK, Pearce AJ, Howatson G, Kidgell DJ. Determining the Sites of Neural Adaptations to Resistance Training: A Systematic Review and Meta-analysis. *Sports Medicine*. 2020;50(6):1107-1128.
583. Helgerud J, Thomsen SN, Hoff J, Strandbråten A, Leivseth G, Unhjem R, et al. Maximal strength training in patients with Parkinson's disease: Impact on efferent neural drive, force-generating capacity, and functional performance. *Journal of Applied Physiology*. 2020;129(4):683-690.
584. Hoang P, Saboisky JP, Gandevia SC, Herbert RD. Passive mechanical properties of gastrocnemius in people with multiple sclerosis. *Clinical Biomechanics*. 2009;24(3):291-298.
585. Claflin DR, Larkin LM, Cederna PS, Horowitz JF, Alexander NB, Cole NM, et al. Effects of high- and low-velocity resistance training on the contractile properties of skeletal muscle fibers from young and older humans. *Journal of Applied Physiology*. 2011;111(4):1021-1030.
586. Trappe S, Godard M, Gallagher P, Carroll C, Rowden G, Porter D. Resistance training improves single muscle fiber contractile function in older women. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 2001;281(2):398-406.
587. Kojić F, Mandić D, Ilić V. Resistance training induces similar adaptations of upper and lower-body muscles between sexes. *Scientific Reports*. 2021;11(1):1-10.
588. Hikida RS, Staron RS, Hagerman FC, Walsh S, Kaiser E, Shell S, et al. Effects of high-intensity resistance training on untrained older men. II. Muscle fiber characteristics and nucleo-cytoplasmic relationships. *The*

- Journal of Gerontology: Series A. 2000;55(7):347-354.
589. Bobath B. Adult hemiplegia: evaluation and treatment. *American Journal of Occupational Therapy*. 1991;45(6):574-598.
590. Abal del Blanco J, Taboada-Iglesias Y. Effects of resistance exercise in patients with spasticity: Systematic review. *Apunt Sports Medicine*. 2021;56(212):100356.
591. Ada L, Dorsch S, Canning CG. Strengthening interventions increase strength and improve activity after stroke: a systematic review. *Australian Journal of Physiotherapy*. 2006;52(4):241-248.
592. Chiaravalloti ND, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*. 2008;7(12):1139-1151.
593. Hickman SJ, Raoof N, McLean RJ, Gottlob I. Vision and multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2014;3(1):3-16.
594. Prosperini L, Fortuna D, Gianni C, Leonardi L, Pozzilli C. The diagnostic accuracy of static posturography in predicting accidental falls in people with multiple sclerosis. *Neurorehabilitation and Neural Repair*. 2013;27(1):45-52.
595. Prosperini L, Kouleridou A, Petsas N, Leonardi L, Tona F, Pantano P, et al. The relationship between infratentorial lesions, balance deficit and accidental falls in multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*. 2011;304(1):55-60.
596. Houdijk H, Fickert R, van Velzen J, van Bennekom C. The energy cost for balance control during upright standing. *Gait & Posture*. 2009;30(2):150-154.
597. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *Journal of American Medical Association*. 2013;310(20):2191-2194.
598. Abdalla PP, Carvalho ADS, Dos Santos AP, Venturini ACR, Alves TC, Mota J, et al. One-repetition submaximal protocol to measure knee extensor muscle strength among older adults with and without sarcopenia: A validation study. *BMC Sports Science, Medicine and Rehabilitation*. 2020;12:29.
599. Ferguson B. ACSM's Guidelines for exercise Testing and Prescription. *The Journal of the Canadian Chiropractic Association*. 2009;58(3):328.
600. Cattaneo D, Regola A, Meotti M. Validity of six balance disorders scales in persons with multiple sclerosis. *Disability and Rehabilitation*.

- 2006;28(12):789-795.
601. Prosperini L, Pozzilli C. The Clinical Relevance of Force Platform Measures in Multiple Sclerosis: A Review. *Multiple Sclerosis International*. 2013;2013:756564.
 602. Widener GL, Allen DD, Gibson-Horn C. Randomized clinical trial of balance-based torso weighting for improving upright mobility in people with multiple sclerosis. *Neurorehabilitation and Neural Repair*. 2009;23(8):784-791.
 603. Missaoui B, Thoumie P. How far do patients with sensory ataxia benefit from so-called "proprioceptive rehabilitation"? *Neurophysiologie Clinique*. 2009;39(4):229-233.
 604. van Hooren B, Bosch F, Meijer K. Can Resistance Training Enhance the Rapid Force Development in Unloaded Dynamic Isoinertial Multi-Joint Movements? A Systematic Review. *Journal of Strength and Conditioning Research*. 2017;31(8):2324-2337.
 605. Gandolfi M, Munari D, Geroïn C, Gajofatto A, Benedetti MD, Midiri A, et al. Sensory integration balance training in patients with multiple sclerosis: A randomized, controlled trial. *Multiple Sclerosis Journal*. 2015;21(11):1453-1462.

IX - ANEXOS

IX - ANEXOS

9.1 ANEXO 1: CRITERIOS DE CALIDAD DE LOS ARTÍCULOS.

1. Andreu-Caravaca L, Ramos-Campo DJ, Manonelles P, Abellán-Aynés O, Chung LH, Rubio-Arias JÁ. Effect of COVID-19 home confinement on sleep monitorization and cardiac autonomic function in people with multiple sclerosis: A prospective cohort study. *Physiology & Behavior*. 2021; 237: 113392.
 - Índice de impacto: 3.244
 - Puesto en el *Journal of Citation Report (JCR)*: 20/53.
 - Área de conocimiento: Behavioral Sciences.
 - Cuartil: Q2.
 - Número de citas: 10.

2. Andreu-Caravaca L, Ramos-Campo DJ, Chung LH, Manonelles P, Abellán-Aynés O, Rubio-Arias JÁ. The impact of COVID-19 home confinement on neuromuscular performance, functional capacity, and psychological state in Spanish people with Multiple Sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2021; 53: 103047.
 - Índice de impacto: 4.339
 - Puesto en el *Journal of Citation Report (JCR)*: 62/208.

-
- Área de conocimiento: Clinical Neurology.
 - Cuartil: Q2.
 - Número de citas: 4.
3. Andreu-Caravaca L, Ramos-Campo DJ, Chung LH, Manonelles P, Abellán-Aynés O, Rubio-Arias JÁ. Impact of Lockdown during COVID-19 Pandemic on Central Activation, Muscle Activity, Contractile Function, and Spasticity in People with Multiple Sclerosis. *Biomed Research International*. 2021; 2021: 2624860.
- Índice de impacto: 3.441
 - Puesto en el *Journal of Citation Report (JCR)*: 70/159.
 - Área de conocimiento: Biotechnology & Applied Microbiology.
 - Cuartil: Q2.
 - Número de citas: 2.
4. Andreu-Caravaca L, Ramos-Campo DJ, Chung LH, Rubio-Arias JÁ. Dosage and Effectiveness of Aerobic Training on Cardiorespiratory Fitness, Functional Capacity, Balance, and Fatigue in People With Multiple Sclerosis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2021; 102(9): 1826-39.
- Índice de impacto: 3.966
 - Puesto en el *Journal of Citation Report (JCR)*: 5/68.
 - Área de conocimiento: Rehabilitation.
 - Cuartil: Q1.

-
- Número de citas: 6.
5. Andreu-Caravaca L, Ramos-Campo DJ, Chung LH, Martínez-Rodríguez A, Rubio-Arias JÁ. Effects and optimal dosage of resistance training on strength, functional capacity, balance, general health perception, and fatigue in people with Multiple Sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Disability and Rehabilitation*. 2022; Online.
- Índice de impacto: 3.033
 - Puesto en el *Journal of Citation Report (JCR)*: 15/68.
 - Área de conocimiento: Rehabilitation.
 - Cuartil: Q1.
 - Número de citas: -
6. Andreu L, Ramos-Campo DJ, Ávila-Gandía V, Freitas TT, Chung LH, Rubio-Arias JÁ. Acute effects of whole-body vibration training on neuromuscular performance and mobility in hypoxia and normoxia in persons with multiple sclerosis: A crossover study. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2020; 37: 101454.
- Índice de impacto: 4.339
 - Puesto en el *Journal of Citation Report (JCR)*: 62/208.
 - Área de conocimiento: Clinical Neurology.
 - Cuartil: Q2.
 - Número de citas: 3.

7. Andreu-Caravaca L, Chung LH, Ramos-Campo DJ, Marín-Cascales E, Encarnación-Martínez A, Rubio-Arias JÁ. Neuromuscular and Mobility Responses to a Vibration Session in Hypoxia in Multiple Sclerosis. *International Journal of Sports Medicine*. 2020; 42(4): 307-13.
 - Índice de impacto: 3.118
 - Puesto en el *Journal of Citation Report (JCR)*: 31/88.
 - Área de conocimiento: Sport Sciences.
 - Cuartil: Q2.
 - Número de citas: 1.

8. Andreu-Caravaca L, Ramos-Campo DJ, Abellán-Aynés O, Rubio-Arias JÁ. Movement Velocity as A Measure of Exercise Intensity in Persons with Multiple Sclerosis: A Validity Study. *Journal of Clinical Medicine*. 2020; 9(8): 2458.
 - Índice de impacto: 4.242
 - Puesto en el *Journal of Citation Report (JCR)*: 39/167.
 - Área de conocimiento: Medicine, General & Internal.
 - Cuartil: Q1.
 - Número de citas: 1.

9. Andreu-Caravaca L, Ramos-Campo DJ, Abellán-Aynés O, Ávila-Gandía V, Chung LH, Manonelles P, Rubio-Arias JÁ. 10-Weeks of resistance training improves sleep quality and cardiac autonomic control in persons with multiple sclerosis. *Disability and Rehabilitation*. 2021; 1: 1-9.

- Índice de impacto: 3.033
- Puesto en el *Journal of Citation Report* (JCR): 15/68.
- Área de conocimiento: Rehabilitation.
- Cuartil: Q1.
- Número de citas: -

10. Andreu-Caravaca L, Ramos-Campo DJ, Chung LH, Manonelles P, Vilas Boas JP, Rubio-Arias JÁ. Fast-velocity Resistance Training Improves Force Development and Mobility in Multiple Sclerosis. *International Journal of Sports Medicine*. 2021. Online ahead of print.

- Índice de impacto: 3.118
- Puesto en el *Journal of Citation Report* (JCR): 31/88.
- Área de conocimiento: Sport Sciences.
- Cuartil: Q2.
- Número de citas: 2.

11. Andreu-Caravaca L, Ramos-Campo DJ, Chung LH, Manonelles P, Abellán-Aynés O, Rubio-Arias JÁ. Effects of fast-velocity concentric training in people with Multiple Sclerosis: a randomized controlled trial. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2022; Aceptado y pendiente de publicación.

- Índice de impacto: 3.915
- Puesto en el *Journal of Citation Report* (JCR): 95/212.
- Área de conocimiento: Clinical Neurology.

- Cuartil: Q2.
- Número de citas: -.

12. Andreu-Caravaca L, Ramos-Campo DJ, Chung LH, Rubio-Arias JÁ. Can a strength training program modify voluntary activation, contractile properties and spasticity in people with Multiple Sclerosis?: a randomized controlled trial study. *Physiology & Behavior*. 2022; 255: 113932.

- Índice de impacto: 3.244.
- Puesto en el *Journal of Citation Report (JCR)*: 20/53.
- Área de conocimiento: Behavioral Sciences.
- Cuartil: Q2.
- Número de citas: -

13. Andreu-Caravaca L, Ramos-Campo DJ, Manonelles P, Chung LH, Ramallo S, Rubio-Arias JÁ. The impact of resistance training program on static balance in Multiple Sclerosis population: a randomized controlled trial study. *Journal of Clinical Medicine*. 2022; 11: 2405.

- Índice de impacto: 4.242.
- Puesto en el *Journal of Citation Report (JCR)*: 39/167.
- Área de conocimiento: Medicine, General & Internal.
- Cuartil: Q1.
- Número de citas: -

9.2 ANEXO 2: ARTÍCULOS CIENTÍFICOS

Artículo científico nº 1

Physiology & Behavior 257 (2021) 113392



Contents lists available at ScienceDirect

Physiology & Behavior

journal homepage: www.elsevier.com/locate/physbeh

Effect of COVID-19 home confinement on sleep monitorization and cardiac autonomic function in people with multiple sclerosis: A prospective cohort study ^{☆,☆☆☆☆,☆☆}

Luis Andreu-Caravaca ^{a,b,*}, Domingo Ramos-Campo ^c, Pedro Manonelles ^d, Oriol Abellán-Aynés ^{a,b}, Linda H. Chung ^d, Jacobo Á Rubio-Arias ^e

^a International Chair of Sports Medicine, Catholic University of Murcia, Murcia, Spain

^b Faculty of Sport, Catholic University of Murcia, Murcia, Spain

^c Department of Education, University of Alcalá de Henares, Madrid, Spain

^d UCAM Research Center for High Performance Sport, Catholic University of Murcia, Murcia, Spain

^e Department of Education, University of Almería, Almería, Spain

ARTICLE INFO

Keywords:
Heart rate variability
Lactidown
Cardiovascular
Sedentarianism
Exercise
SARS-CoV-2

ABSTRACT

Background: Low sleep quality, cardiac autonomic dysfunction and poor quality of life are some of the most prevalent symptoms in people with Multiple Sclerosis (MS). In addition to the progression of the disease, these symptoms are aggravated by physical inactivity. Therefore, home confinement due to COVID-19 pandemic restrictions could further worsen these symptoms. This study aims to analyze the effect of home confinement on objective and subjective sleep quality, cardiac autonomic control based on heart rate variability (HRV), and health-related quality of life in people with MS.

Method: Actigraphic and subjective sleep quality (Karolinska Sleep Diary, KSD), HRV (Polar-H7), and quality of life (Multiple Sclerosis Quality of Life-54) were measured before and after 2 months of home confinement in 17 people with MS (7:10 men/women; age: 43.41 ± 10.85 years; body mass index: 24.07 ± 5.31 kg/m²; Expanded Disability Status Scale: 2.65 ± 1.34 s.u.).

Results: Actigraphic sleep quality (sleep efficiency: ES-1.27, $p = 0.01$, sleep time: ES-0.81, $p = 0.01$) and subjective sleep quality (sleep quality: ES-0.34, $p = 0.05$, sleep comfort: ES-0.60, $p = 0.03$, ease of falling asleep: ES-0.70, $p = 0.01$, ease of waking up: ES-0.87, $p < 0.01$, and having enough sleep: ES-0.87, $p < 0.01$) significantly decreased after home confinement. No differences were observed in HRV or quality of life variables ($p \geq 0.13$).

Conclusion: Home confinement has worsened the sleep quality, but not in cardiac autonomic control or quality of life, in people with MS. These data highlight the importance of implementing home physical training programs in this population when situations similar to home confinement occur, thus minimizing the negative effects of physical inactivity and their associated comorbidities.

Introduction

Multiple sclerosis (MS) is a progressive neurological disease with an unknown etiology [1]. Many people with MS have lower quality of life compared to people without pathologies [2], largely as a consequence of poor functional capacity [3,4], high symptomatic fatigue [5] or augmented muscular weakness [4]. In addition to these symptoms,

people with MS experience other problems, such as an autonomic dysfunction [6]. This alteration in the sympathetic nervous system (SNS) and parasympathetic nervous system (PNS), both of which form the autonomic nervous system (ANS), affect cardiovascular function [7]. This may be explained by lesions in the areas of the brain related to autonomic control [8], as well as sedentarianism, a common behavior in people with MS [9]. A dysfunction in cardiac autonomic control leads to

[☆] Financial disclosures: Nothing to report. ^{☆☆} Funding sources for study: Nothing to report.

* Corresponding author at: International Chair of Sports Medicine and Faculty of Sport, Catholic University of Murcia, Murcia, Spain. Campus de los Jerónimos s/n, 30107, Murcia

E-mail address: lcarava@um.es (L. Andreu-Caravaca).

<https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2021.113392>

Received 1 March 2021; Received in revised form 17 March 2021; Accepted 18 March 2021

Available online 19 March 2021

0031-9384/© 2021 Elsevier Inc. All rights reserved.

an increased risk of sudden death, arrhythmia, left ventricular hypertrophy [10], among others. In order to measure the function of cardiac autonomic control, heart rate variability (HRV) has been used in recent years and is a valid tool to observe modifications in ANS activity [11].

Previous studies have determined that autonomic dysfunction can lead to sleep problems in people with MS [12]. The prevalence of sleep problems is very high in people with MS, reaching almost 62% of the MS population [13–15]. Also, other studies have suggested that low levels of physical activity found in people with MS may explain poor sleep quality [16], and this has been supported by research that has shown an improvement in sleep quality after physical training programs in people with MS [17,18]. Furthermore, sleep quality has been associated with symptomatic fatigue and quality of life in people with MS [19]. This relationship highlights the importance of improving sleep quality in this population, with the aim of attenuating some of the common symptoms of the disease.

Although sleep and exercise are mediated by different physiological mechanisms, there is a large body of evidence that demonstrates that physical exercise directly influences sleep [20]. Atkinson and Devane [21] have shown that physical exercise improves sleep because of an increase in serotonin levels post-exercise, the thermoregulatory effect of exercise, which could stimulate serotonergic brain areas to initiate sleep, and the reduction in anxiety linked to exercise. Therefore, physical inactivity could further exacerbate sleep-related problems and associated comorbidities, such as sarcopenia [22] or obesity [23]. It has been shown that better sleep quality is related to a decrease in the low frequency (LF) component, a marker of sympathetic modulation, as well as the predominance in the control of the vagal system. Conversely, poor sleep quality is associated with the predominance of the sympathetic system [24,25].

The global emergency caused by COVID-19, a respiratory disease generated by the SARS-CoV-2 [26], has led to an extraordinary situation in which a large part of the world's population has been confined to their homes in an effort to reduce social transmission. In countries, such as Spain, home confinement began in March 2020 and lasted for more than 2 months. This forced, lifestyle change significantly decreased physical activity levels in the general population [27], regardless of age or health status. As a result, the sedentary lifestyle could lead to a dysfunction in the cardiovascular system [28] and, in turn, affect other variables, such as cardiac autonomic control [29] and sleep quality [30]. People with MS are increasingly immersed in physical training programmes, as it is known to be effective in improving sleep and cardiac autonomic control in healthy population and people with pathologies [17,31]. Although there are no specific studies on the impact of covid confinement in this population, it is assumed that this forced confinement has drastically changed their lifestyles (i.e., decreased minutes of daily active living and social contact), like the rest of the adult population without MS [32]. It is plausible that sedentarism derived from COVID-19-related home confinement could have worsened two of the common symptoms MS: cardiac autonomic dysfunction and poor sleep quality.

To our knowledge, no studies have analyzed the impact of home confinement due to COVID-19 restrictions on cardiac autonomic control, sleep quality and quality of life in MS people. Therefore, the objective of the study was to analyze the effects of home confinement on objective and subjective sleep quality in people with MS. Secondly, the effect of home confinement was examined on cardiac autonomic control based on HRV and health-related quality of life. Our hypothesis was that both cardiac autonomic control, sleep quality, and quality of life would be impaired after the home confinement period in this population.

Methods

Study design

A prospective, observational cohort study was conducted to analyze the effect of COVID-19 home confinement on sleep monitoring and

cardiac autonomic function in people with MS. A follow-up was conducted on one cohort. Data collection was carried out immediately before and after home confinement. Pre-confinement measurements were taken during the week of March 1–5, 2020. Post-confinement measurements were conducted in the week of June 8–12, 2020. This study was approved by the Catholic's University of Murcia's Science Ethics Committee according to the Declaration of Helsinki [33]. We want to acknowledge that the baseline measurements were originally meant for an experimental study, which was suspended because of the declaration of the COVID-19 pandemic. Baseline measures were completed just before the National State of Alarm, forcing the whole population to home confinement. When home confinement restrictions ended, it was important for us to follow-up on these study participants.

Setting

The measurements were carried out at the UCAM Sports Center, Murcia, Spain. Participants visited the laboratory twice. In the first visit, they were explained the protocol and were given an accelerometer and asked to fill out questionnaires. After 24 h, participants returned to the laboratory to turn in the completed questionnaires and the accelerometer to the researchers. Actigraphic sleep quality, subjective sleep quality, nocturnal cardiac autonomic activity and quality of life measurements were measured at pre- and post-home confinement. No monitoring was carried out during the weeks of confinement.

Participants

Participants were recruited from the local MS Association. Eighteen people with MS were recruited to participate in this study. A board-certified neurologist had diagnosed these participants with relapsing-remitting MS or primary progressive MS, according to the McDonald criteria [34]. Participants were included if they were in the stable phase of the disease and were capable of walking independently for >10 m. People with MS were excluded if they had presented with one of the following criteria: 1) Expanded Disability Status Scale of <1 or >6, 2) a relapse in the prior 12 months, 3) on corticosteroid treatment in the preceding 2 months, 4) involved in a training program in the prior 4 months and 5) involved in a home-exercise program during home confinement. Before starting the study, all participants read and signed an informed consent document.

Variables

Primary outcome

Actigraphic sleep quality and subjective sleep quality. The actigraphic and subjective sleep quality were measured on the same two nights (1-night pre- and 1-night post-home confinement). The actigraphic sleep quality was recorded using an Actiwatch wGT3X-BT activity monitoring system (Cambridge Neurotechnology, Cambridge, UK), which contained a piezo-electric accelerometer, and was worn on the non-dominant wrist. Eighty counts per epoch was used for the low threshold of actigraphic sensitivity. Actiwatch sleep analysis software was used to analyze the recorded data from nocturnal rest onset (bedtime) until the onset of daytime activity (wake time), where sleep efficiency (%), percentage of time spent asleep, time in bed (min), actual sleep time (min), actual wake time (min), the number of awakenings and average time of each awakening (min) were obtained. Participants also completed the Karolinska Sleep Diary (KSD) [35] to assess subjective sleep quality in the morning soon after waking up. Karolinska Sleep Diary measured the following parameters: sleep quality (1 = very poor; 5 = very good), sleep comfort (1 = very restless; 5 = very calm/relax), ease of falling asleep (1 = very difficult; 5 = very easy), awakening (1 = woke up too early; 3 = woke up late), ease of waking up (1 = very difficult; 5 = very easy),

feeling of rest (1 = no rest at all; 3 = completely rested) and did you have enough sleep (1 = no, definitely very poor; 5 = Yes, definitely enough).

Secondary outcomes

Heart rate variability analysis. The HRV analysis was performed with a heart rate sensor Polar H7 (Kempele, Finland) to assess the R-R intervals during sleep at pre- and post-home confinement. The analysis of HRV variables was carried out with the Kubios HRV software version 3.0 (Kuopio, Finland). Additionally, if necessary, an artifact correction was performed with this software by applying very low, low or medium threshold filters [36]. Mean R-R interval time (RR; ms), the standard deviation of consecutive R-R intervals (SDNN), the root mean square of successive differences of consecutive R-R intervals (RMSSD) and the percentage of consecutive intervals that differed by more than 50 ms (pNNS50) were measured. Furthermore, the Fast Fourier Transform was applied to convert the R-R data into components of the frequency domain as integrals of the respective power spectral density curve. The frequency-domain components were the high-frequency power (HF; 0.15–1.0 Hz), the low-frequency power (LF; 0.04–0.15 Hz), as well as the ratio LF/HF. Additionally, HF was expressed as a natural logarithm-transformed value (HFln). Finally, Poisson variables, such as the standard deviation of instantaneous beat-to-beat RR interval variability (SD1) and the standard deviation of continuous long-term R-R interval variability (SD2), were calculated aiming to calculate the stress score (SS; equation $1000 \times 1/SD2$) and the sympathetic/parasympathetic ratio (S/PS; equation $SS/SD1$).

Multiple sclerosis quality of life-54. Participants were asked to complete the validated and reliable Spanish version of Multiple Sclerosis Quality of Life-54 (MSQOL-54) questionnaire [37]. MSQOL-54 is a structured, self-report questionnaire that contains 14 sub-scales: physical function, role limitations-physical, role limitations-emotional, pain, emotional well-being, energy, health perceptions, social function, cognitive function, health distress, sexual function, satisfaction with sexual function, change in health and overall quality of life. From the MSQOL-54 questionnaire, 2 summary scores can be derived, which are the physical health composite summary (i.e., the sum of physical function, health perceptions, energy, role limitation-physical, pain, sexual function, social function, and health distress) and the mental health composite summary (i.e., the sum of health distress, overall quality of life, emotional well-being, role limitation-emotional, and cognitive function). Higher scores in each subscale or summary score corresponded to better quality of life.

Bias

Self-selection bias is present in this study. However, as this is a prospective cohort study, self-selection bias cannot be avoided. In addition, confounding bias may have occurred in this study, as the variables analysed in this study may be influenced by other uncontrolled factors (e.g., diet, social contacts). However, these confounding factors are inherent to the exceptional state of home confinement and, therefore, as a whole are the subject of this research.

Statistical methods

Data collection, treatment, and analysis were performed using the SPSS for Windows statistical package (version 20.0; SPSS, Inc., Chicago, IL, USA). Descriptive statistics (mean and SD) were calculated. Before using parametric tests, the assumption of normality was confirmed with the Shapiro-Wilk's test. Student's *t*-test for pair samples or the nonparametric equivalent (Wilcoxon test) was used to test if significant changes occurred in differences between pre- and post-home confinement. A level of $p \leq 0.05$ was set to indicate statistical significance. The

effect size (ES) was calculated using Cohen's guidelines [38]. Threshold values for ES were ≥ 0.1 (small), ≥ 0.3 (moderate), ≥ 1.2 (large), and ≥ 2.0 (very large) [39].

Results

At the beginning, 25 participants with MS were counted to participate in the study. Of these 25 participants, 10 met the inclusion criteria and participated in the study. Finally, 17 people with MS completed the study, since one participant dropped out due to schedule conflicts. Table 1 shows the participant characteristics.

There were no missing data in any of the variables analysed of the 17 study participants. The follow-up visit was conducted at 10 weeks, which was duration of the State of Alarm Decree of home confinement in Spain (i.e., mid-March to the end of May).

Effects of home confinement on sleep quality

Actigraphic sleep quality significantly decreased with large and moderate effects on sleep efficiency (ES = 1.27, $p = 0.01$) and sleep time (ES = 0.81, $p = 0.01$), respectively, after home confinement (Table 2).

In addition, significant decreases with moderate effects were found on subjective sleep quality (ES = 0.54, $p = 0.06$), sleep comfort (ES = 0.60; $p = 0.03$), ease of falling asleep (ES = 0.79, $p = 0.01$), ease of waking up (ES = 0.07, $p < 0.01$), and having enough sleep (ES = 0.07, $p < 0.01$; Table 3).

Effects of home confinement on cardiac autonomic control

Based on the analyzed HRV variables (Table 4), RR showed a tendency to increase with a moderate effect after home confinement (ES = -0.39, $p = 0.14$), indicating a lower heart rate. In addition, there was a trend towards a decrease with a moderate effect in S/PS (ES = 0.38, $p = 0.15$), suggesting a withdrawal of sympathetic activity.

Effect of home confinement on quality of life

There was a trend towards a decrease with moderate effect (ES = 0.39; $p = 0.13$) in the cognitive function subscale. No was no change in the other subscales or summary scores of the MSQOL-54.

Discussion

The present study shows that home confinement caused by the restrictions due to the COVID-19 pandemic led to decreased sleep quality in people with MS. However, contrary to what was hypothesized, cardiac autonomic control and quality of life were not affected after this lockdown period.

Table 1
Participant characteristics (n = 17).

Characteristics	Mean \pm SD
Age (yr)	43.50 \pm 11.23
Sex (male:female)	7:10
EDSS (a.e.)	3.87 \pm 1.38
Type of MS (RRMS/SPMS)	15:2
Weight (kg)	70.63 \pm 12.34
Height (cm)	167.69 \pm 7.18
Lean mass (kg)	51.79 \pm 9.56
Fat mass (%)	27.46 \pm 9.80
BMI (kg/m ²)	25.01 \pm 3.36

Data are presented as mean \pm SD.

BMI: Body Mass Index; EDSS: Expanded Disability Status Scale; MS: Multiple Sclerosis; RRMS: Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis; SD: Standard Deviation; SPMS: Secondary Progressive Multiple Sclerosis.

Table 2
Pre-post effect on actigraphic sleep quality.

Actigraphic Sleep Quality	Pre (mean ± SD)	Post (mean ± SD)	Δ ± ΔSD	t	p	Effect Size	95% CI for Cohen's d	
							Lower	Upper
Latency (min)	8.8 ± 4.3	11.3 ± 6.5	0.16 ± 0.42	-1.27	0.22	-0.34	-0.67	0.21
Sleep efficiency (%)	89.4 ± 6.6	84.9 ± 6.9	-0.05 ± 0.04	4.90	0.01*	1.27	0.57	1.94
Time in bed (min)	451.2 ± 75.8	420.3 ± 75.9	-0.04 ± 0.11	1.60	0.12	0.42	-0.11	0.95
Actual sleep time (min)	401.8 ± 67.4	394.8 ± 71.5	-0.09 ± 0.12	3.13	0.01*	0.81	0.23	1.39
Actual awake time (min)	40.1 ± 30.9	44.5 ± 24.1	0.54 ± 1.47	-0.95	0.26	-0.25	-0.76	0.27
Awakenings (n)	11.9 ± 5.4	14.5 ± 6.8	0.53 ± 0.87	-1.43	0.18	-0.37	-0.89	-0.16
Average time of each awakening (min)	3.7 ± 1.8	3.3 ± 1.4	-0.03 ± 0.32	1.30	0.21	0.23	-0.19	0.65

SD: standard deviation; n: number; CI: Confidence Interval.
* p < 0.05 pre-post differences.

Table 3
Pre-post effect on subjective sleep quality.

KSD	Pre (Mean ± SD)	Post (Mean ± SD)	Δ ± ΔSD	t	p	Effect Size	95% CI for Cohen's d	
							Lower	Upper
Sleep quality	3.4 ± 0.9	2.8 ± 1.0	-0.1 ± 0.4	2.18	0.05*	0.54	0.01	1.07
Sleep comfort	3.1 ± 1.4	2.6 ± 1.2	-0.1 ± 0.2	2.41	0.03*	0.60	0.06	1.13
Ease of falling asleep	3.3 ± 1.1	2.8 ± 1.2	-0.2 ± 0.3	3.15	0.01*	0.79	0.21	1.34
Awakening	1.8 ± 0.5	1.6 ± 0.5	-0.1 ± 0.2	1.73	0.10	0.43	-0.08	0.94
Ease of waking up	3.8 ± 0.8	3.3 ± 0.8	-0.2 ± 0.2	3.47	<0.01*	0.87	0.29	1.44
Finding of rest	2.4 ± 0.5	2.0 ± 0.7	-0.1 ± 0.3	2.09	0.05	0.52	-0.01	1.04
Did you have enough sleep?	3.3 ± 0.8	2.6 ± 0.9	-0.2 ± 0.2	3.47	<0.01*	0.87	0.29	1.43

CI: Confidence Interval; KSD: Karolinska Sleep Diary.
* p < 0.05 differences pre-post.

Table 4
Pre-post effect on sleeping heart rate variability.

Sleeping HRV	Pre (Mean ± SD)	Post (Mean ± SD)	Δ ± ΔSD	t	p	Effect Size	95% CI for Cohen's d	
							Lower	Upper
RR (ms)	893.0 ± 116.8	944.8 ± 118.0	0.07 ± 0.16	-1.56	0.14	-0.39	-0.89	0.12
SDNN (ms)	56.3 ± 34.6	64.3 ± 39.1	0.30 ± 0.82	-1.09	0.29	-0.27	-0.77	0.23
RMSSD (ms)	26.5 ± 17.8	25.3 ± 14.8	-0.01 ± 0.20	1.01	0.32	0.25	-0.25	0.75
pNNSD (%)	7.6 ± 13.9	5.9 ± 8.3	0.46 ± 1.44	1.19	0.25	0.30	-0.21	0.80
HFln	5.3 ± 0.9	5.3 ± 0.79	-0.01 ± 0.14	0.96	0.35	0.24	-0.36	0.73
LF/HF	2.6 ± 1.7	2.1 ± 1.2	0.14 ± 1.23	1.53	0.15	0.36	-0.13	0.89
SS	18.3 ± 10.5	17.2 ± 10.3	0.02 ± 0.41	0.57	0.57	0.14	-0.35	0.63
S/P2	1.4 ± 1.1	1.2 ± 0.9	0.05 ± 0.46	0.91	0.38	0.23	-0.27	0.72

SD: standard deviation; CI: Confidence Interval; HFln: Natural Logarithm of High Frequency Power; LF/HF: Low Frequency/High Frequency Ratio; pNNSD: Proportion of Pairs of Successive RR Intervals that Differ by More than 50 ms; RMSSD: Root Mean Square of the Successive Differences of RR intervals; RR: Mean Heart Rate; S/P2: Sympathetic/Parasympathetic Ratio; SDNN: Standard Deviation of All Normal N-N Intervals; SS: Stress Score.
* p < 0.05 differences pre-post.

Table 5
Pre-post effect on quality of life.

MSQOL-54	Pre (Mean ± SD)	Post (Mean ± SD)	Δ ± ΔSD	t	p	Effect Size	95% CI for Cohen's d	
							Lower	Upper
Physical function	37.8 ± 32.7	55.0 ± 32.8	-0.09 ± 0.28	1.16	0.26	0.28	-0.21	0.76
Role limitations-physical	54.8 ± 47.0	47.1 ± 43.2	-0.46 ± 0.46	0.59	0.58	0.14	-0.34	0.61
Role limitations-emotional	66.7 ± 40.8	72.5 ± 39.3	0.13 ± 0.23	-0.90	0.38	-0.22	-0.69	0.27
Pain	68.3 ± 27.2	74.0 ± 25.8	0.15 ± 0.39	-1.18	0.25	-0.29	-0.77	0.20
Emotional well-being	44.9 ± 19.1	44.7 ± 19.9	-0.01 ± 0.13	0.17	0.87	0.04	-0.49	0.52
Bnergy	45.4 ± 13.0	49.6 ± 19.6	0.11 ± 0.45	-1.01	0.33	-0.25	-0.73	0.24
Health perceptions	37.4 ± 11.7	35.7 ± 10.4	0.03 ± 0.27	0.62	0.54	0.15	-0.33	0.63
Social function	47.6 ± 20.4	60.6 ± 18.3	0.05 ± 0.27	-0.42	0.68	-0.10	-0.58	0.38
Cognitive function	79.9 ± 19.8	66.8 ± 22.3	-0.06 ± 0.18	1.58	0.13	0.39	-0.11	0.88
Health distress	67.4 ± 18.7	66.5 ± 21.3	-0.01 ± 0.18	0.94	0.36	0.23	-0.26	0.71
Sexual function	46.3 ± 17.9	49.3 ± 16.8	0.46 ± 1.95	0.70	0.49	0.17	-0.31	0.65
Change in health	45.6 ± 30.9	42.6 ± 26.2	0.02 ± 0.37	-0.57	0.58	-0.14	-0.61	0.34
Satisfaction overall	44.7 ± 39.6	67.6 ± 35.1	0.20 ± 0.61	0.49	0.63	0.12	-0.36	0.60
Overall QOL	57.7 ± 15.5	56.2 ± 15.8	0.02 ± 0.28	0.32	0.76	0.08	-0.40	0.55
Physical Health Composite	60.0 ± 13.4	60.1 ± 14.4	0.05 ± 0.36	-0.02	0.99	-0.01	-0.48	0.47
Mental Health Composite	41.4 ± 12.9	41.4 ± 11.4	0.01 ± 0.10	0.00	0.94	0.02	-0.46	0.49

CI: Confidence Interval; MSQOL-54: Multiple Sclerosis Quality of Life-54; QOL: Quality of Life.
* p < 0.05 differences pre-post.

Sleep quality

To our knowledge, this is the first study to evaluate the impact of forced home confinement on sleep quality in people with MS. Our sample showed a decrease in sleep efficiency and sleep time measured by actigraphy. In addition, significant decreases were found on subjective sleep quality, sleep comfort, ease of falling asleep, ease of waking up, and having enough sleep measured by the KSD questionnaire. Previous research has shown that low levels of physical activity worsen sleep quality in both clinical and general populations [40–42]. This association between physical activity and sleep has also been studied in people with MS, where those who showed higher levels of physical activity had fewer sleep problems [43]. In addition to the sedentary factor, people with MS have greater prevalence of sleep problems than the non-clinical population [13–15]. The pre-confinement sleep efficiency of actigraphic sleep quality in our sample are in line with those found by other authors in people with moderate disability MS [44,45]. However, the post-confinement data are below the usual levels found in the literature for this population (<85% sleep efficiency) [44,45]. Similarly, the KSD data obtained at pre-confinement agree with the values in the literature in adults with occasional sleep disorders [46], while post-confinement data were below the observed literature values in this population.

This decrease shows the great impact that people with MS have experienced on sleep quality produced by almost absolute sedentary lifestyle. Despite the fact that people with MS usually present low levels of physical activity [47], home confinement has forced them to further decrease their levels of daily activity, as different authors have shown recently in other populations [27,48]. The association between sleep quality and physical exercise has been widely studied and is in line with our results [49].

The data obtained through the actigraphy and those obtained through the KSD questionnaire are in the same line, since both show decreases in the main sleep quality variables after home confinement. Although both tools (actigraphy [50] and KSD [51]) have been validated for the measurement of sleep quality, it is suggested that actigraphy underestimates sleep duration and sleep latency and overestimates awakenings and WASO in relation to questionnaires [52,53]. This may be one reason why the results of both questionnaires differ in some variables both at pre- and post-testing.

Sleep is regulated by different neurochemical and biochemical factors, such as pro-inflammatory cytokines, prostaglandins, melatonin, serotonin, cortisol or growth hormone-releasing hormone [54,55]. The levels of these factors regulate sleep-related processes. Al-Sharman et al. [56] concluded that physical exercise impacts the concentrations of these biomarkers, and that changes in their levels result in improvements in sleep quality in people with MS. Thus, forced physical inactivity in the home may have modified the levels of these biomarkers, producing greater sleep problems. In addition, the thermoregulatory effect of exercise and the reduction of parameters such as spasticity or anxiety, both having acute and chronic effects, after physical exercise may explain the diminished quality of sleep found in our sample after home confinement [21].

Improving sleep quality, especially in populations such as MS, should be a major goal for physical therapists and physical-sport educators because of the close relationship between sleep and other comorbidities. Problems with sleep have been associated with abrupt loss of muscle mass (sarcopenia) [22], high fatigue [57], pain [58], or increased psychological problems. Although more research is needed, the relationship between sleep and different processes regulated by the central nervous system, such as pain or fatigue, suggests that there is an important link between these two mechanisms.

It has been widely studied that physical exercise is, along with pharmacological treatment, one of the most used strategies to improve sleep quality in populations with neurological disorders, such as Parkinson [59] and MS [60]. Therefore, if pandemic-induced home

confinement were to recur, general strategies would need to be implemented to undertake physical home-training programs for this population to mitigate the problems associated with sedentary living, as well as to benefit from the physiological and psychological effects of exercise [47,61–63].

Cardiac autonomic control

The HRV values were not modified after forced home confinement in our sample. One study showed that people with MS demonstrated lower HRV compared to a healthy population [64]. The HRV data were also lower in our study compared to the values published in the aforementioned study. A previous study reported that subjects suffered significant reductions in HRV in the general population after 8-weeks confinement in France [29], which contrasts with our lack of change in HRV after 10-weeks home confinement. These differences may be explained by the fact that healthy individuals have higher HRV values to begin with and may have greater possibilities to present with greater cardiac autonomic modulation due to the confinement stress. Since our MS patients showed HRV values in the lower percentiles of normal values [65], this may explain why these values could not decrease further in such a short period of time, even under environmental stressors such as confinement. There are no previous studies that analyzed the effect of home confinement on autonomic modulation in MS patients. However, a recent study, in accordance with our results, followed-up on MS patients during 3 months and did not observe changes in HRV [66]. Thus, it seems necessary longer periods to observe significant changes of HRV in patients with MS.

Therefore, the absence of change in HRV after confinement can be explained by the already existing dysfunction in cardiac autonomic control.

On the other hand, it has been demonstrated that, under normal conditions of daily life, no decrease in RMSSD is observed in periods of 12 to 16 weeks in other pathologies [67,68]. However, RMSSD has been shown to significantly decrease during detraining, that is, if there were previous adaptations achieved after performing physical exercise protocols in people with pathologies. Thus, this could partially explain the reduction of HRV in other studies [64] since it was carried out in people who followed systematic training protocols and suffered from detraining during home confinement. Since our participants did not perform any prior physical conditioning, it is likely that vagal modulation was not lowered by the absence of the detraining process. Likewise, it seems that the stressor of home confinement on autonomic modulation seems to have affected our population with MS to a lesser extent compared to the active population [29].

Quality of life

Quality of life, as measured by the MSQOL-54 questionnaire, did not change significantly in any of the subscales after home confinement in our participants with MS. Although the change was small and not significant, all the variables showed the same trend. The lack of change may be because pre-test values were already low level, so getting substantially worse was probably more difficult to attain. This finding contrasts with other studies that have shown decreases in health-related quality of life after periods of physical inactivity, such as that produced during home confinement related to the COVID-19 pandemic, in non-pathological [32] and clinical populations [69,70]. But, in line with our results, other research did not observe changes in the quality of life after COVID-19 home confinement in populations with neurological disease, such as Alzheimer's [71]. In people with MS, it has been established that quality of life is influenced by a network of variables, of which pain, symptomatic fatigue and sleep quality play an important role [15,72]. In this study, we have found decreases in sleep quality but not in quality of life after home confinement. The absence of change in quality of life after home confinement can be due to a couple of reasons.

L. Andrea-Correa et al.

Physiology & Behavior 237 (2021) 112392

First, the scores obtained in the subscales of the questionnaire (i.e. physical function or overall quality of life) were low at pre-home confinement with respect to the one found by other studies in MS populations with moderate disability [73]. Our sample had moderate disability and did not perform physical exercise prior to participation in this study. Thus, the consequences of physical inactivity caused by home confinement on the physical and mental component may have been less accentuated than in a population with a lower level of disability (EDSS < 3) that has experienced interruptions in their training programs or physical activity due to home confinement. Second, some of the components assessed in the MSQOL-54, such as sexual function or cognitive function, need longer periods of time to see significant changes in their function. Therefore, studies that have analyzed changes in variables, such as cognitive function, after periods of inactivity [74] or physical training programs [62] have used longer periods of time (>24 weeks).

Limitations

The present study has some limitations. One limitation is the heterogeneity of the sample, since it was composed of participants with different sex (men and women), different subtypes of the disease (relapse-remitting MS and secondary progressive MS) and different disability status (EDSS range: 1–6). Another limitation is that this study only performed measurements at two time points (pre- and post-home confinement). More intermediate measurements would have been interesting to examine the time course of the effects of home confinement. However, due to legal restrictions on mobility during confinement, it was not possible to perform intermediate HRV measurements. Another limitation is that we did not have more socio-demographic information on the participants that would have helped us better interpret and compare our results with those in the literature. Although the sample MS population is within the common characteristics of this group, the results of this study should be taken with caution because the sample is small and heterogeneous, which may affect the external validity of the study.

Conclusions

In our sample of people with MS, a worsening in sleep quality variables was observed. These results show the great impact of home confinement and sedentary lifestyle on sleep-related problems in this population. Furthermore, and contrary to the hypothesis, cardiac autonomic control and quality of life were not modified. Even so, these results highlight the need to prescribe home training programs for people with MS if a similar situation were to occur again in order to decrease the consequences of physical inactivity and, therefore, the possible comorbidities associated with sedentary behaviors.

Acknowledgments

This work has been supported partially by the Spanish Ministry of Education, Culture and Science through the National Program FPI.

Financial disclosure

Nothing to report.

Data Availability Statement

The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

References

- [1] J. Scahill, D.M. Bejen, K. Pochter, H. Bannister, Multiple sclerosis: etiology and diagnosis potential, *Frontiers Hig. Med. Dev.* 71 (2017) 201–202.
- [2] W. Murphy, C. Coulter, J. Hanz, et al., Quality of life in multiple sclerosis in France, Germany, and the United Kingdom, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 65 (4) (1991) 460–465.
- [3] A. Alzoubi, W. Nishikubi, A.A. Amour, A.H. Halabi, The effects of a yoga intervention on balance, speed and endurance of walking, fatigue and quality of life in people with multiple sclerosis, *J. Hum. Ergat.* 23 (2010) 71–75.
- [4] P. Scarpelato, M. Stefanelli, M. Fontana, C. Patacci, G.M. Hoffmann, C. D. Gennaro, Association between functional capacity, weakness, leg strength, sleep quality and cognitive function in multiple sclerosis patients: a cross-sectional study, *Postgrad. Med. J.* (7) (2019) 453–460.
- [5] M.S. Elmaghrabi, N. Goffa, M.S. Rana, et al., Perceived fatigue in multiple sclerosis: the importance of highlighting its impact on quality of life, social network and cognition, *Clin. Neurol. Neurosurg.* 199 (2020) 106263.
- [6] D. Fardipour, L. Nouri, T. Pournazeri, F.E. Karimian, M. Shafiqi, J. Bellini, Cardiac Autonomic Dysfunction in multiple sclerosis: a systematic review of current knowledge and impact of autonomic dysfunctions, *J. Clin. Med.* 9 (2) (2020) 335.
- [7] T.R. English, A.L. Buchanan, M.A. Samuels, Cardiovascular dysfunction in multiple sclerosis, *Neurologist* 10 (4) (2010) 264–270.
- [8] C. Valencia-Sanchez, R.P. Goodwin, J.L. Carter, D.M. Wiegman, The spectrum of acute arrhythmogenic events associated with multiple sclerosis exacerbations, *Heart. Vasc. J.* 25 (6) (2019) 756–765.
- [9] I. Wenz, U. Dulgas, E. Strömmer, S.O. Eljable, Risk factors related to cardiovascular disease and the autonomic dysfunction in multiple sclerosis - a systematic review, *Heart. Vasc. J.* 19 (12) (2013) 1356–1364.
- [10] M.J. Shea, D.P. Zipes, Role of the autonomic nervous system in modulating cardiac arrhythmias, *Clin. Res.* 114 (6) (2014) 1094–1022.
- [11] S.L. Thomas, N. Chaturvedi, F. Becker, M. Vilijanen, Validity of commonly used heart rate variability markers of autonomic nervous system function, *Neuroscience Biobehavioral Rev.* 70 (1) (2019) 14–26.
- [12] L. Fortin-Breault, M. Sirois, A. Ouhassan, et al., Cardiac autonomic function during sleep and wakefulness in multiple sclerosis, *J. Neurol.* 240 (10) (1993) 628–643.
- [13] M. Vilijanen, Z. Górvári, J. Banaš, et al., Factors associated with poor sleep quality in patients with multiple sclerosis differ by disease duration, *Disabil. Health J.* 7 (4) (2014) 468–471.
- [14] M. Vilijanen, J. Banaš, Z. Górvári, et al., Poor sleep quality in patients with multiple sclerosis: gender differences, *Brain Behav.* 6 (11) (2016) e00553.
- [15] L.E. Lofgren, S. Aarhaugen, E. Van, et al., Factors influencing quality of life in multiple sclerosis patients: disability, depressive mood, fatigue and sleep quality, *Acta Neurol. Scand.* 110 (1) (2004) 8–15.
- [16] D.A. Truyen, D. Assadi, J.P. Collet, et al., Fatigue in multiple sclerosis: association with disease related, behavioural and psychosocial factors, *Heart. Vasc. J.* (2017) 885–892.
- [17] D.S. Behnani, N. Fawcett, Y. Fawcett, M. Alkhalaf, F. Tawaji, S. Banaš, Compared to an active control condition, in persons with multiple sclerosis two different types of exercise training improved sleep and depression, but not fatigue, paraesthesia, and amblyopia of sensitivity, *Heart. Vasc. Behav. Disord.* 36 (2019) 101396.
- [18] C.F. Sengco, M. Alkhalaf, M. Ezzou, et al., Randomized controlled trial of exercise intervention to improve sleep quality and daytime sleepiness in patients with multiple sclerosis: a pilot study, *Heart. Vasc. J. Exp. Transl. Clin* 2 (2016), 2050217316488396.
- [19] S. Kishimoto, T. Nishino, C. Nishimura, et al., Sleep quality, daytime sleepiness, fatigue, and quality of life in patients with multiple sclerosis treated with interferon beta: 16 results from a prospective observational cohort study, *BMC Neurol.* 13 (1) (2013) 123.
- [20] M. Basso, Y. Harada, M. Tsuyoshi, et al., Exercise can improve sleep quality: a systematic review and meta-analysis, *Front. Behav. Sci.* (2018) e0172.
- [21] G. Abbondato, D. Deromoni, Relationships between sleep, physical activity and human health, *Physiol. Behav.* 96 (2–3) (2007) 229–235.
- [22] J.A. Rubio-Arias, E. Rodríguez-Pérez, L. Arriero, L.M. Martínez-Aranda, A. Martínez-Rodríguez, D.J. Ramos-Campa, Effect of sleep quality on the prevalence of sarcopenia in older adults: a systematic review with meta-analysis, *J. Clin. Med.* 6 (12) (2019) 2156.
- [23] W.S. Choi, M.P. Levens, C.S. McCray, A meta-analysis of correlations between obesity and autonomic dysfunction and symptoms, *Sleep Med. Rev.* 40 (2010) 179–182.
- [24] J.M. Legrand, M.J. Mariani, F. Flaud, et al., Sleep-related changes in baroreflex sensitivity and cardiovascular autonomic modulation, *J. Hypertens* 21 (5) (2003) 1223–1241.
- [25] E. Takahashi, M. Fuku, N. Shimizu, Effects of acute and chronic sleep deprivation on cardiovascular regulation, *Arch. Int. Biol.* 122 (2–3) (2014) 109–120.
- [26] M.A. Hoveen, S. Khan, A. Raza, M. Butler, R. Siddique, COVID-19 infection: origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses, *J. Adv. Res.* 14 (2020) 81–88.
- [27] C. Zheng, W.Y. Huang, S. Shu, M. Chen, C.H. Du, X.E. Chen, L.H. Wang, Covid-19 pandemic helps a sedentary lifestyle in young adults: a cross-sectional and longitudinal study, *Int. J. Environ. Res. Public Health* 17 (17) (2020) 6095.
- [28] M. Nishi, G. De Vito, M. Passola, et al., Impact of sedentariness due to the COVID-19 home confinement on neuromuscular, cardiovascular and metabolic health: physiological and perophysiological implications and recommendations for physical and nutritional interventions, *Eur. J. Sport Sci.* 12 (2020) 1–22.
- [29] N. Bouillon, S. Yachou, L. Schacht, G.P. Millet, Effects of COVID-19 lockdown on heart rate variability, *PLoS ONE* 15 (11) (2020), e0242305.

- [30] J. Paets, M. van Zeller, F. Assouline, et al., Sleep quality in times of Covid-19 pandemic, *Sleep Med.* 79 (2020) 61–65.
- [31] R.B. Gandhari, B. Rodriguez, D.J. Farioli, et al., Effects of resistance training of moderate intensity on heart rate variability, body composition, and muscle strength in healthy elderly women, *Sport Sci. Health* 12 (2016) 388–395.
- [32] M. Qi, P. Li, W. Ma, B. Wu, C. Jiang, Physical activity, health-related quality of life, and stress among the Chinese adult population during the COVID-19 pandemic, *Int. J. Environ. Res. Public Health* 17 (8) (2020) 0494.
- [33] World Medical Association, Declaration of Helsinki – ethical principles for medical research involving human subjects (2000), *Bull. World Health Organ.* 79 (2001) 373–374.
- [34] A.J. Thompson, N.L. Bazzoff, F. Buckhof, W.M. Carroll, T. Goetze, Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria, *Lancet Neurol.* 17 (2018) 152–171.
- [35] T. Ahumada, E. Hays, D. Miano, J. Warchman, The subjective meaning of good sleep: an international approach using the Epworth Sleep Diary, *Percept. Mot. Skills* 79 (1) (1994) 237–246.
- [36] C. Armita, L. De, B. Cruz, J. Sampaio, Effects of different autonomic filters on the analysis of heart rate variability with Kubio HRV software, *Arch. Med. Depun* 34 (4) (2017) 196–200.
- [37] M. Aytekin, I. Gullonen, H. Pehlil, et al., Spanish adaptation of the disease-specific questionnaire MSQOL-54 in multiple sclerosis patients, *Neurologia* 21 (4) (2006) 101–107.
- [38] J. Cohen, *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*, 2013.
- [39] W.G. Hopkins, S.W. Shumko, A.M. Bettschuck, J. Hwang, Progressive statistics for males in sports medicine and exercise science, *Med. Sci. Sports Exerc.* 41 (1) (2009) 3–13.
- [40] A.D. Claitor, E. Sorey, J.A. Kent, Physical activity, sleep quality, and self-reported fatigue across the adult lifespan, *Exp. Gerontol.* 77 (2016) 7–11.
- [41] S. Wu, S. Cao, Y. Zhang, S. Zhang, F. Tao, Low physical activity and high screen time can increase the risks of mental health problems and poor sleep quality among Chinese college students, *PLoS ONE* 10 (2) (2015) e0118037.
- [42] A.D. Casey, D.R. Wakefield, M.M. Chrousos, Physical activity (PA) and sleep among children and adolescents with autism, *Pediatr. Blood Cancer* 60 (11) (2013) 1900–1913.
- [43] A. Aboon, H. Elshidi, A. Al-Harman, M. Alomari, O. Elshaban, The association between physical activity and sleep characteristics in people with multiple sclerosis, *Mult. Scler. Relat. Disord.* 12 (2017) 28–33.
- [44] L. Narduzzi, F. Tassi, M. Gaviglioli, L. Pagnetti, Sleep disturbance and fatigue in self-relapsing remitting multiple sclerosis patients on disease-modifying therapy: an actigraphic study, *Mult. Scler.* 18 (12) (2012) 218–247.
- [45] M. Alshaghi, J. Matijevic, S.G. Isaac, C.R. Goodson, The relationship between fatigue and sleep quality in people with multiple sclerosis, *Mult. Scler. J. Exp. Transl. Clin.* 2 (2016) 205217916482774.
- [46] R.P. Rosenberg, S.G. Hall, D.A. Laskinoff, et al., A randomized, double-blind, single-dose, placebo-controlled, multicenter, polysomnographic study of gabapentin in treatment insomnia induced by sleep phase advances, *J. Clin. Sleep Med.* 13 (10) (2014) 1099–1106.
- [47] R.W. Matt, E. Melchior, E.M. Simik, Physical activity and multiple sclerosis: a meta-analysis, *Mult. Scler.* 11 (9) (2005) 499–463.
- [48] E. Saitama, E. Boyland, A. Clahalin, et al., Obesity, eating behavior and physical activity during COVID-19 lockdown: a study of US adults, *Appetite* 136 (1) (2020) 104855.
- [49] B. Heijfeld, J.C. Fackler, A longitudinal examination of sleep quality and physical activity in older adults, *J. Appl. Gerontol.* 33 (7) (2014) 791–805.
- [50] C.M. Depner, F.C. Chong, J.E. Dorsey, et al., Wearable technologies for detecting sleep and circadian biomarkers: a summary of workshop discussions, *Sleep* 43 (2) (2020) w0254.
- [51] E. Al, S. Åström-Falkner, U. Smolter, M. Ivarsson, S. Hillert, Reliability of actigraphy and subjective sleep measurements in adults: the design of sleep assessment, *J. Clin. Sleep Med.* 15 (1) (2017) 39–47.
- [52] E. Ancoli-Israel, J.L. Martin, T. Blackwell, L. Bowcove, L. Liu, L.J. Melton, et al., The REMM guide to actigraphy monitoring: clinical and research applications, *Behav. Sleep Med.* 14 (1) (2016) 4–32.
- [53] N.P. Walsh, S.L. Helms, C. Burgess, et al., Sleep and the athlete: narrative review and 2021 expert consensus recommendations, *Br. J. Sports Med.* (2020) 96325.
- [54] A.A. Perrier, A.L. Warburton, M. Hall, S.A. Nazarian, M.P. Madsen, T.B. Massck, Normative variation in self-reported sleep quality and sleep debt is associated with elevated pro-inflammatory cytokine production, *Med. Psychol.* 32 (1) (2009) 12–17.
- [55] N. Smeraldi, B. Vecchiarelli, R. Prady, et al., Melatonin for treatment of sleep disorders, *Ital. J. Geriatr. Aging* 10 (2016) 1–7.
- [56] A. Al-Shammari, M. Elshidi, E. El-Salem, M. Alshaghi, S. Alsharh, The effects of aerobic exercise on sleep quality measures and sleep-related biomarkers in individuals with Multiple Sclerosis: a pilot randomized controlled trial, *Neurorehabilitation* 45 (2019) 107–115.
- [57] M. Pasche, S. Ezer, T. Glazner, Fatigue and sleep in multiple sclerosis patients: a comparison of self-report and performance-based measures, *Front. Neurol.* 8 (2018) 703.
- [58] M. Haack, N. Häggren, N. Isikawa, S. Katt, J. Mollgaard, Sleep efficiency and chronic pain: potential underlying mechanisms and clinical implications, *Neurophysiology* 40 (1) (2020) 205–216.
- [59] M.E. Cassa, E.J. Dowdell, T.E. Olson, The impact of physical activity on non-rapid eye movement in Parkinson's disease: a systematic review, *Front. Med.* 5 (2018) 35.
- [60] C.F. Siosopka, M. Adighetti, M. Kalya, et al., Randomized controlled trial of exercise intervention to improve sleep quality and daytime sleepiness in individuals with multiple sclerosis: a pilot study, *Mult. Scler. J. Exp. Transl. Clin.* 2 (2016) 2052179164836.
- [61] E.M. Scarpoff, R.W. Nyil, S.K. Scarpoff, T. Kozak, J. Symonick, Evidence-based review of exercise, physical activity, and physical fitness effects on cognition in patients with multiple sclerosis, *Neuroepidemiol. Rev.* 36 (3) (2014) 271–294.
- [62] T. Eklöv, S. Swenmarck, D. Wernst, et al., Can resistance training impact MRI outcomes in relapsing-remitting multiple sclerosis? *Mult. Scler. J.* 24 (10) (2018) 1358–1363.
- [63] U. Edgar, E. Smeijer, T. Saperstein-Hansen, Multiple sclerosis and physical exercise: recommendations for the application of resistance, endurance and combined training, *Mult. Scler.* 14 (1) (2008) 29–33.
- [64] O. Dando, C. Adig, K.K. Fium, S. Alper, I.G. Dik, A. Kalyon, Heart rate variability analysis in patients with multiple sclerosis, *Mult. Scler. Relat. Disord.* 24 (2018) 64–68.
- [65] M.M. Carroles, B. de la Cruz Torres, A.G. Tejero, M.A.G. Salazar, J.J. Ovellana, Normal values of heart rate variability at rest in a young, healthy and active Mexican population, *Health* 4 (2012) 377.
- [66] T. Bayliff, Y. Gibson, J. De Ville, M. Hyslop, J. Wong, A. Van Boven, et al., Relation between heart rate variability and disease course in multiple sclerosis, *J. Clin. Med.* 9 (2020) 3.
- [67] B. Gysin, P. Barbano, M.E. Litaker, M. Ferguson, S. Oyman, Heart rate variability in sleep children: relations to total body and visceral adiposity, and changes with physical training and dieting, *Obes. Rev.* 0 (2020) 12–19.
- [68] A.D. Bui, J.R.S. Garcia, R.B. Diaz, et al., Effect of exercise training and detraining in autonomic modulation and cardiovascular fitness in breast cancer survivors, *J. Sport Med. Phys. Fit.* 57 (2017) 1062–1068.
- [69] N. Emani, R. Gupta, H. Kumar, et al., Impact of home environment during COVID-19 pandemic on Parkinson's disease, *Parkinsonism. Relat. Disord.* 77 (2020) 15–22.
- [70] D. Guo, B. Han, Y. Lu, et al., Influence of the COVID-19 pandemic on quality of life of patients with Parkinson's disease, *Park. Dis* 2020 (2020) 1–7.
- [71] B. Lutz, A. Garzon, F. Dolzeraida, I. Benito, G. Pineda-Ripoll, Neuropsychiatric symptoms and quality of life in Spanish patients with Alzheimer's disease during the COVID-19 lockdown, *Int. J. Neurol.* 27 (9) (2020) 1744–1747.
- [72] P.B. Weisand, S.T. Nilsen, M. Håkonsen, The impact of pain and other symptoms on quality of life in women with relapsing-remitting multiple sclerosis, *J. Neuromusc.* 41 (8) (2008) 122–128.
- [73] A. Sandberg, A. Virtanen, B. Rautava, Long-term exercise improves functional impairment but not quality of life in multiple sclerosis, *J. Neurol.* 252 (7) (2005) 839–845.
- [74] M.C. Achberger, M.A. Busch, F.M. Heinrich, A. Strödel, A. Heise, M.A. Rupp, Effect of physical activity on cognitive performance after 23 years of follow-up, *Geriatrics (Berl)* 35 (1) (2010) 7–12.

Artículo científico nº 2



Contents lists available at ScienceDirect

Multiple Sclerosis and Related Disorders

journal homepage: www.elsevier.com/locate/msard

Original article

The impact of COVID-19 home confinement on neuromuscular performance, functional capacity, and psychological state in Spanish people with Multiple Sclerosis

Luis Andreu-Caravaca^{a,b,c,*}, Domingo J Ramos-Campo^b, Linda H Chung^c, Pedro Manonelles^b, Oriol Abellán-Aynés^{a,b}, Jacobo Á Rubio-Arias^d

^a International Chair of Sports Medicine, Catholic University of Murcia, Murcia, Spain

^b Faculty of Sport, Catholic University of Murcia, Murcia, Spain

^c UCAM Research Center for High Performance Sport, Catholic University of Murcia, Murcia, Spain

^d LIFE Research Group, Department of Health and Human Performance, Faculty of Physical Activity, Sport Science-INEF, Madrid, Spain

ARTICLE INFO

Keywords:
Strength
Training
Sedentism
Exercise
Pandemic
Lockdown

ABSTRACT

Background: The COVID-19 pandemic caused a global confinement of more than 2 months in Spain. As a result, the general population has significantly decreased their physical activity levels. The consequences of this abrupt, sedentary lifestyle in Spanish people with Multiple Sclerosis (pwMS) were unknown. Our aim was to examine the impact of COVID-19 home confinement on neuromuscular performance, functional capacity, physical self-perception, and anxiety in pwMS.

Methods: Eighteen pwMS (8/10 men/women, age: 43.41±10.68 years, Expanded Disability Status Scale: 2.55±1.34) participated in the study. Rate of force development (RFD) and maximal voluntary isometric contraction during knee extension in both legs, Timed-Up and Go test (TUG), sit-to-stand test, 6 min walk test, 10 m walk test, Physical Self Perception Questionnaire (PSPQ) and State-Trait Anxiety Inventory (STAI) were performed just before and after home confinement.

Results: A non-significant moderate effect ($p = 0.07$; ES = -0.46) was observed in the time in the sit-to-stand test compared to pre-home confinement. There was a significant increase in the time in TUG ($p = 0.02$; ES = -0.67). The PSPQ score decreased ($p = 0.01$; ES = 0.79) and STAI-state increased ($p = 0.01$; ES = -0.65) following home confinement.

Conclusion: Home confinement had an impact on functional capacity, physical self-perception and state anxiety. However, neuromuscular performance was not altered after home confinement.

1. Introduction

The COVID-19 pandemic, caused by the SARS-CoV-2 virus (Coronavirus et al., 2020) has created a global emergency since the beginning of 2020. Governments have adopted preventive actions to reduce the risk of transmission via social contact. In many countries, home confinement has been widely used and, in Spain, it has lasted more than two months. This period of confinement has affected the entire population, regardless of age or previous health status. Recently, a worldwide survey showed that mental health and multiple lifestyle behaviors (e.g., physical activity, diet, sleep quality or social participation) were altered in the general population during COVID-19 confinement. The authors showed

that the greater proportion of individuals experiencing psychosocial and emotional disorders (+10% to +16.5%, respectively, compared to before COVID-19 home confinement). In addition, these psychosocial parameters were associated with unhealthy lifestyle behaviors: (i) physical (+15.2%) and social (+7.2%) inactivity, (ii) poor sleep quality (+12.6%) and (iii) unhealthy diet behaviours (+10%) (Ammar et al., 2020). In line with previous research, it has been demonstrated that home confinement leads to an increase in various psychological (Amman et al., 2020), social and behavioral problems (González-Serguano et al., 2020; Ammar et al., 2020). Among them, physical activity levels significantly decreased (Ammar et al., 2020). Thus, many people were forced to adopt a sedentary and inactive

* Corresponding author at: International Chair of Sports Medicine and Faculty of Sport, Catholic University of Murcia, Murcia, Spain.
E-mail address: lcaravaca@ucam.edu (L. Andreu-Caravaca).

<https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.103047>

Received 2 January 2021; Received in revised form 16 April 2021; Accepted 20 May 2021

Available online 27 May 2021

2211-0348/© 2021 Elsevier B.V. All rights reserved.

lifestyles (Ammari et al., 2020; Aksumri et al., 2020; Tsuboi et al., 2021). Physical inactivity and sedentary lifestyles derived from COVID are associated with higher risk of cardiovascular disease (Pecordia et al., 2020), and poor sleep quality (Aukun-Caravaca et al., 2021). Furthermore, in general, it has been shown that a sedentary lifestyle is associated with lower levels of strength and functional capacity (González-Guasa and Meléndez, 2013; Arocha-Rodulfo, 2019), which suggests that confinement caused by COVID-19 may lead to a situation similar to a sedentary lifestyle. Furthermore, inactivity negatively impacts the muscular system in a short period of time, resulting in significant decreases in muscle size, alterations in the contractile properties of the muscle fiber and declines in strength per unit of cross-sectional area (Narici et al., 2020). Moreover, recent research suggests that covid-induced inactivity may lead to degeneration of the central nervous system (Narici et al., 2020). Together, the literature implies that the loss of strength is not only due to the absence of mechanical load but also to degenerative processes. Therefore, physical exercise programs, as public health strategies, are important to avoid the rapid deterioration produced by physical inactivity for the general population and especially for those populations with pathologies, such as multiple sclerosis (MS) patients.

To date, there are no conclusive studies that have determined the prevalence of COVID-19 in people with MS (pwMS). However, one recent study (3028 pwMS) showed that only 17 people (0.56%) tested positive for COVID-19 out of 3028 pwMS (Moss et al., 2020). Although it is unclear how COVID-19 affects these patients, an acute sedentary lifestyle due to home confinement (Mod et al., 2020) could worsen the symptoms of these patients and accelerate the impairments and disabilities of the disease (Dalgas and Steingard, 2012; Dalgas et al., 2019). Overall, MS patients have greater muscle weakness compared to the general population (Oleff-Braun et al., 1997). Furthermore, physical inactivity, which is more prevalent in pwMS compared to healthy subjects (Casey et al., 2010), exacerbates the impairment in these variables in pwMS.

From the scientific literature and in practice, physical exercise is shown to be effective in slowing down the functional deficiencies and muscle weakness related to the disease progression in MS patients (Dalgas et al., 2009; Jørgensen et al., 2017). Increases in strength, improvements in quality of life and functional capacity, as well as reductions in symptomatic fatigue and anxiety, have been found after physical training programs in pwMS (Cruickshank et al., 2015). Training programs with different modalities, such as aerobic (Andru-Carrasco et al., 2021), strength, or combined training, have become fundamental in treating symptoms in pwMS in the last several years (Dalgas et al., 2019; Dalgas et al., 2000).

In addition to alterations in the musculoskeletal system, pwMS suffer from psychological problems, such as anxiety, depression, and low physical and general self-perception (Boschstein et al., 2017). Recent studies show that home confinement has a great impact on these psychological variables in other populations (Rodríguez-Rey et al., 2020), so it is presumable that the impact is similar in MS patients. To the best of our knowledge, no study has analyzed the impact of COVID-19 home confinement on muscle strength, functional capacity and psychological state in pwMS. Hence, this study aims to analyze the impact of home confinement on neuromuscular performance, functional capacity, physical self-perception and anxiety in pwMS.

2. Methods

2.1. Participants

Eighteen pwMS volunteered to participate in this study. Participants were diagnosed with Relapsing-Remitting or Primary Progressive types of Multiple Sclerosis according to the McDonald criteria (Thompson et al., 2018) by a board-certified neurologist. Participants were included if they were in the stable phase of the disease and able to walk

independently for more than 10 m. PwMS were excluded if they: (1) scored <1 or >6 in the Expanded Disability Status Scale; (2) experienced a relapse within the prior 12 months; (3) were taking corticosteroid treatment within the preceding 2 months; (4) were involved in a resistance or aerobic training program in the 4 months prior to home confinement; and (5) were involved in a home-training program during home confinement. All participants read and signed an informed consent before starting the study.

2.2. Study design

All testing sessions were performed in the UCAM Sports Center (Murcia, Spain). All evaluations occurred at the same time of day to minimize the differing changes in the circadian rhythm responses. In the first visit, subjects were familiarized with all testing procedures. Additionally, the height was measured using a tallimeter (Seca 709, Hamburg, Germany), and weight, lean mass and fat mass were assessed via electronic bioimpedance (Tanita Corp., Tokyo, Japan). After 48 h, subjects returned for the second visit to perform the neuromuscular assessment. Visit 3 occurred 48 h following visit 2 where participants performed the functional capacity test battery and completed the questionnaires. Pre-confinement measurements were taken during the week of March 1–5, 2020. Post-confinement measurements were conducted on June 8–12, 2020. The State of Alarm was decreed in Spain on March 14, 2020, and all citizens were confined to their homes, except for strictly necessary reasons (e.g., medical emergency, buy food, etc.). All gyms, sports centers and physiotherapy clinics were closed. As of May 9th, Spanish citizens were allowed to go out for a walk or do sports for one hour during a pre-determined hour of the day. From June 1st and on, citizens were allowed to be outside without restrictions, although gyms and sports centers were still closed. Participants performed the testing measurements immediately before and after home confinement. This study was approved by the Science Ethics Committee of the Catholic University of Murcia in accordance with the Declaration of Helsinki. It should be noted that the baseline measurements were completed just before the National State of Alarm, forcing the whole population to home confinement. These baseline measures were originally meant for an experimental intervention study, which was suspended due to the COVID-19 pandemic. When the home confinement restriction was lifted, we felt it important to follow-up on these study participants.

2.3. Testing procedures

For each visit, participants performed a standardized warm-up of 5 min on a cycle ergometer at 50 W and a dynamic stretching routine. Each assessment was conducted by the same researcher. The primary outcome variables were maximal voluntary isometric contraction (MVIC) and rate of force development (RFD), which represent neuromuscular performance. The secondary outcome variables consisted of functional capacity tests (Timed Up and Go test (TUG), Sit-to-stand test, 10 m walk test and 6 min walk test), the Physical Self-Perception Questionnaire (PSPQ) and the State-Trait Anxiety Inventory (STAI).

2.3.1. Neuromuscular testing: maximal voluntary isometric contraction and rate of force development

Participants were seated on the isokinetic dynamometer chair (Bio-dex Medical System, NY) with both legs flexed at 90° and the testing leg's ankle strapped directly to a customized apparatus with a load cell (Model SML500, Interface Scottsdale, AZ, USA). To warm-up, each subject performed 3 progressive MVICs with 3 min of rest between attempts. To assess RFD in each leg, verbal encouragement was given to the participants to apply "as much force as possible, as fast as possible" throughout the 2 consecutive maximal contractions. RFD was analyzed using the following time intervals 0–50 ms (RFD₀₋₅₀) and 0–200 (RFD₀₋₂₀₀). Subsequently, participants performed 2 MVICs, each lasting for 5 s with 3 min of rest between contractions, with verbal

encouragement. Maximal torque (MVIC) and time to peak voluntary torque (time to MVIC) were evaluated. The right leg was always evaluated first, and the trial with the highest value was used for both RFD and MVIC.

2.3.2. Sit-to-stand test

The sit-to-stand test evaluated the time a participant required to stand quickly as possible from the sitting position. Participants began the test seated upright in an adjustable chair (based on the lower limb length) with the knees flexed at 90° and the arms crossed over the chest. The end time was determined via video recording analysis, when the participant's trunk and knees were fully extended. Participants repeated the test 2 times using the best trial for analysis.

2.3.3. Timed up and go test

Participants were asked to stand up from the seated position, walk three meters in the forward direction, turn around, walk back to the start, and sit down again as quickly as possible. The fastest time of two trials was determined via video recording and used for analysis.

2.3.4. 10-meters walk test

Participants were instructed to walk as quickly as possible for 10 m (marked by taped lines) without running. The test was repeated after 2 min of rest. Verbal encouragement was given throughout the test. Two photocells (Witty, Microgate, Italy) were placed at 6 and 10 m to record walking time. The lowest walking time was used for the analysis.

2.3.5. 6-min walk test

Participants walked for six minutes at their preferred walking speed. The test was carried out on a rectangular track (40 x 20 m) defining the corners with cones. Subjects were allowed to rest if needed, but the time did not stop during their rest period. The total distance (m) covered after six minutes of walking was measured. All patients were accompanied by the investigator during the test but were not allowed to make conversation.

2.3.6. Physical self-perception questionnaire

The PSPQ, validated and published by [Ganssmantaghe et al. \(2004\)](#), consists of six subscales that assess self-perception in sports competence, physical condition, attractive body, physical strength, general physical self-perception, and general self-perception. The answers are structured on a 5-point Likert scale, where each subscale score may range from 6 to 36 points. The Cronbach's coefficient alpha of each subscale was as follows: sports competence (0.783), physical condition (0.833), attractive body (0.859), physical strength (0.839), general physical self-perception (0.871) and general self-perception (0.764).

2.3.7. State-trait anxiety inventory

This questionnaire evaluates and discriminates the temporary psychological state to a given situation (state anxiety; 20 items) and the more stable character trait of attitudes and temperaments (trait anxiety; 20 items) ([Spielberger and Rehniser, 2004](#)). It is especially useful for the diagnosis of anxiety disorders in non-psychiatric patients. The State-Trait Anxiety Inventory (STAI) uses a 4-point Likert scale, and the score may range from 10 to 40 points for each subscale. The Cronbach's coefficient alpha was 0.92 (IC95%: 0.91–0.93) for the state anxiety subscale and 0.91 (IC95%: 0.90–0.92) for trait anxiety subscale ([Guillen-Riquelme and Suela-Casal, 2014](#)).

2.4. Statistical analyses

SPSS for Windows statistical package (version 20.0; SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) was used for data analysis. Descriptive statistics (mean and standard deviation (SD)) were determined. The assumption of normality and homoscedasticity was confirmed with the Shapiro-Wilk's test before using parametric tests. The Student's *t*-test for paired

samples was used to detect significant changes between pre and post home confinement. A level of $p \leq 0.05$ was established for statistical significance. The effect size (ES) was calculated using Cohen's guidelines [ES = (Mean Post - Mean Pre)/ SD difference] ([Cohen, 2013](#)).

3. Results

Seventeen pwMS (7 men, 10 women; age: 43.5 ± 11.2 ; EDSS: 2.9 ± 1.4 ; weight: 70.6 ± 12.3 kg; height: 167.7 ± 7.2 cm; lean mass: 51.7 ± 9.6 kg; fat mass: $27.5 \pm 9.8\%$; BMI: 25.0 ± 3.4 kg/m²) completed the study, where one participant dropped out due to schedule conflicts with the testing sessions. Fifteen people presented relapsing-remitting multiple sclerosis, and 2 secondary-progressive multiple.

3.1. Neuromuscular performance

There were no pre-post changes found in MVIC, MVIC_{time to peak}, RFD_{early} and RFD_{peak} in both legs ([Table 1](#)).

3.2. Functional capacity

Regarding sit-to-stand, a non-significant moderate effect size (ES = -0.40) was observed in the time required to perform the test post-confinement, tending towards an increase in time. In addition, a significant increase was shown in the time required to perform TUG (ES = -0.67, $p = 0.02$) ([Table 2](#)).

3.3. Physical self-perception questionnaire and state-trait anxiety inventory

Significant decreases were found in all subscales of the PSPQ (sports competence: ES = 0.54, $p = 0.04$; physical condition: ES = 0.64, $p = 0.02$; attractive body: ES = 0.59, $p = 0.02$; physical strength: ES = 0.51, $p = 0.05$; general physical self-perception: ES = 0.79, $p = 0.01$), except for general self-perception. Regarding STAI, significant increases were shown in Anxiety State (ES = -0.65, $p = 0.01$) but not in Anxiety Trait ([Table 3](#)).

4. Discussion

After 2 months of home confinement, pwMS did not show a change in any of the neuromuscular performance variables. However, there was a worsening in functional capacity. In addition, a lower physical self-perception and a greater anxiety state were found after home confinement.

4.1. Neuromuscular performance

No changes were observed in MVIC and RFD variables. Previous studies have shown that changes in RFD are generally associated with changes in MVIC ([Andersen et al., 2010](#)). In contrast, our study did not find a significant decrease in RFD and MVIC. Several studies have determined that changes in the magnitude of RFD can be caused by a change in the structural components of the muscle (cross-sectional area, modification of fiber type...) or due to alterations in the neural component (recruitment of motor units and frequency of discharge) ([Carroll et al., 2011](#)). Furthermore, the early rate of force development (RFD_{early}) during the first 50 ms of contraction is largely affected by the neural component and intrinsic contractile properties of the muscle ([Andersen and Aagaard, 2006](#)), while the RFD 0–200 ms (RFD_{mid}) is more influenced by the structural component ([Andersen et al., 2010](#)). [Mulder et al. \(2006\)](#) observed that after a period of inactivity due to the bed rest, structural component variables are generally affected first, while the neural component variables tend to change later. However, [Mulder et al. \(2006\)](#) findings could be contributed by their frequent testing of neuromuscular function during the intervention period, which

Table 1
Pre-post effect comparison in neuromuscular outcomes.

Neuromuscular outcome	Pre (Mean±SD)	Post (Mean±SD)	Δ±ΔSD	t	p	Effect Size	95% CI for Cohen's d	
							Lower	Upper
Right leg								
MVIC (N=8)	484.60±201.72	476.20±179.05	0.06±0.18	-0.82	0.42	-0.21	-0.70	0.29
MVIC _{normalized} (s)	2.34±0.92	2.13±0.24	-0.04±0.25	1.29	0.21	0.32	-0.19	0.82
RFD _{early} (N=8 s ⁻¹)	100.78±39.57	100.29±40.20	-0.03±0.15	0.20	0.84	0.05	-0.44	0.54
RFD _{late} (N=8 s ⁻¹)	231.28±99.59	241.00±87.11	0.07±0.20	-1.06	0.29	-0.27	-0.76	0.23
Left leg								
MVIC (N=8)	387.69±224.71	399.02±218.81	0.05±0.07	-1.36	0.19	-0.66	-1.19	-0.11
MVIC _{normalized} (s)	1.84±0.68	1.96±0.71	0.14±0.38	-0.86	0.40	-0.22	-0.71	0.20
RFD _{early} (N=8 s ⁻¹)	92.40±39.65	94.41±38.12	0.04±0.17	-0.35	0.37	-0.15	-0.63	0.35
RFD _{late} (N=8 s ⁻¹)	225.10±110.16	226.07±115.97	-0.01±0.15	-0.14	0.88	-0.04	-0.53	0.45

CI: Confidence Interval; MVIC: Maximal voluntary isometric contraction; RFD: Rate of force development.

* $p \leq 0.05$ pre-post differences.

Table 2
Pre-post effect comparison in functional capacity.

Functional capacity	Pre (Mean±SD)	Post (Mean±SD)	Δ±ΔSD	t	p	Effect Size	95% CI for Cohen's d	
							Lower	Upper
Sit-to-stand (s)	1.03±0.67	1.07±0.64	0.06±0.09	-1.91	0.07	-0.40	-0.99	0.05
TUG (s)	11.90±9.75	12.20±9.45	0.02±0.03	-2.09	0.01*	-0.07	-1.21	-0.12
10-MWT (s)	6.62±7.04	6.21±6.46	-0.01±0.12	1.05	0.31	0.26	-0.24	0.76
6-MWT (mins)	484.00±266.00	477.00±290.00	0.01±0.13	-0.66	0.51	-0.17	-0.66	0.33

CI: Confidence Interval; TUG: Timed Up and Go test; 6-MWT: 6-min walk test; 10-MWT: 10-metres walk test.

* $p \leq 0.05$ differences pre-post.

Table 3
Pre-post effect comparison in Physical Self-Perception and State-Trait Anxiety Inventory.

Psychological Outcome	Pre (Mean±SD)	Post (Mean±SD)	Δ±ΔSD	t	p	Effect Size	95% CI for Cohen's d	
							Lower	Upper
Physical Self-Perception								
Sports competence	17.98±5.59	18.08±5.94	-0.00±0.14	2.24	0.04*	0.34	0.02	1.05
Physical condition	17.49±5.53	15.30±5.74	-0.08±0.22	2.63	0.02*	0.64	0.11	1.15
Attractive body	19.40±5.90	17.50±4.33	-0.00±0.14	2.44	0.03*	0.59	0.07	1.10
Physical strength	17.20±5.96	18.30±5.25	-0.04±0.10	2.11	0.05*	0.51	-0.01	1.01
General physical self-perception	17.08±4.28	15.16±2.59	-0.19±0.15	3.25	0.01*	0.79	0.23	1.32
General self-perception	17.20±3.09	16.40±2.15	-0.03±0.16	1.09	0.30	0.26	-0.22	0.74
STAI								
STAI-State	17.40±12.77	22.16±11.8	0.35±0.83	-3.69	0.01*	-0.65	-1.17	-0.12
STAI-Trait	20.68±11.14	21.80±9.80	0.16±0.20	-1.35	0.19	-0.33	-0.81	0.17

CI: Confidence Interval; STAI: State-Trait Anxiety Inventory.

* $p \leq 0.05$ differences pre-post.

would theoretically stimulate the nervous system (and intrinsic contractile properties) but less likely the structural component. In this context, other research have indicated that the neural component has a great capacity to adapt to both training and disuse (Narici and Di Biase, 2011; Reje et al., 2010). Medina-Perez et al. (2014) examined the effect of 12 weeks of resistance training followed by 12 weeks of detraining on MVIC and muscle power. They showed that pwMS improved MVIC and muscle power after resistance training. However, after detraining, the muscle power achieved remained higher than baseline while MVIC decreased and returned to baseline values. Therefore, the strength increases observed in this study are most likely attributed to the neural component (muscle power), which appears to have lasting effects after training than the strength manifestations that are related to the structural component (MVIC).

In recent years, the relationship between RFD and different functional tests has been studied, as well as with the risk of falls in at-risk populations, such as the elderly or pwMS (Ojelhede et al., 2015). These studies have shown that pwMS who have higher levels in RFD_{late} have better performance in different functional tests, such as the time needed to get up from a chair or walk a certain distance (Ojelhede et al., 2015). Therefore, monitoring the state of RFD in pwMS is essential and

can be an important variable in providing valuable information regarding the patient's functional status.

4.2. Functional capacity

The performance in TUG and sit-to-stand test decreased after home confinement in pwMS. Sedentary behaviour and time spent sitting have been associated with loss of functional capacity in both healthy (Narici et al., 2020) and pathological populations (Dürr et al., 2014), and is a common behaviour among pwMS (Casey et al., 2018), which has been correlated with poorer performance in functional capacity (Rooney et al., 2019). For pwMS, certain tasks of daily life are a real challenge, so improving the ability to perform them without reaching high fatigue is a challenge for rehabilitation and exercise professionals. On the other hand, numerous studies have analyzed the improvements in different functional tests produced by physical exercise, such as getting up from a chair or walking performance in pwMS (Dalgas et al., 2009). According to previous studies, improving functional capacity in pwMS could lead to an increase in the quality of life (Dalgas et al., 2010) and a decrease in symptomatic fatigue, which underlines the importance of measuring and improving these variables (Dalgas et al., 2019; Jørgensen et al.,

L. Andreu-Caravaca et al.

Multiple Sclerosis and Related Disorders 53 (2021) 103047

2017).

According to Ramati et al. (2020), the task performance, such as sit-to-stand, is affected by knee extensor MVIC. In addition, a systematic review with meta-analysis by Ramati et al. (2020) stated that lower limb functional test correlates with muscle strength in the weaker leg more so than with the stronger leg in pwMS. Our results show decreases in sit-to-stand and TUG performance. However, no decreases have been found in 6-MWT and 10-MWT. Similar to these findings, other authors have found very low correlations between muscle strength in both legs and short-long walking tests (Abushlaw et al., 2018). Therefore, the relationship between these variables is not entirely clear.

4.3. Physical self-perception and anxiety

Anxiety-state increased and physical self-perception decreased after confinement in pwMS. Psychological problems, such as depression, loneliness and anxiety, have risen in the general population during home confinement and COVID-19 pandemic (Bartoszczak et al., 2020). The restrictions on social contacts, fear of contagion, economic crisis, the threat of unemployment, and the fear of losing a family member are some of the causes for these psychological problems (Bartoszczak et al., 2020). It has been demonstrated that physical activity plays an important role in modulating one's mood and psychological state. Therefore, the quantity of physical activity has been correlated with self-concept, anxiety (Chen et al., 2019) and depression in the general population, as well as in people with long-term physical disabilities (Battaglia et al., 2020). The amygdala, a cerebral structure responsible for processing events produced by fear, can be activated by stimuli that are non-threatening and produce anxiety. Numerous studies have shown that physical exercise can regulate the activity of the amygdala (Chen et al., 2019). A meta-analysis by Wegner et al. (2014) reported that physical activity leads to physiological changes in the levels of cortisol (stress hormone) and causes adaptations in limbic structures associated with depression as well as increased regulation of neurotrophic factors. Therefore, the forced sedentary lifestyle due to home confinement may explain heightened anxiety and diminished physical self-perception found in our study.

To the best of our knowledge, this is the first study that investigated the direct consequences of home confinement because of the COVID-19 pandemic on neuromuscular performance, functional capacity and psychological state in pwMS. However, the main limitations of this study are the reduced sample size and the heterogeneity of the sample (i. e., gender, type of MS, etc.), necessitating precaution when interpreting the findings.

4.4. Limitations

One of the main limitations of the study is the lack of accelerometry data regarding the level of physical activity prior to and during confinement. These data would have given us more information and provided better interpretation of the results. However, due to the peculiarities of the national State of Alarm, it was impossible to include these measurements in the study design.

4.5. Practical recommendation

As this and other studies have reported, home confinement has a great impact on people with MS, and it would be essential to carry out interventions that promote an Active and Healthy Confinement Lifestyle (AHCL). Following the recommendations proposed by Bentlage et al. (2020), supervised and individualized virtual training programs, including the use of exergames can be a valid tool to reduce the negative impact of home confinement. Additionally, the inclusion of relaxation techniques to reduce stress has been proposed by these authors during this period. Similarly, Chironous et al. (2020) highlighted the importance to accumulate at least 150 min of weekly exercise of moderate intensity

and 75 min of vigorous intensity, divided into 5–7 sessions per week. For this, home-based exercise, exergaming, dancing to music and participation in yoga are viable options to fulfill the aforementioned recommendation with the help of phone applications or wearable sensors to monitor the activity level. Finally, it is recommended that exercise professionals rely on digital technological solutions to ensure AHCL, especially in vulnerable populations, such as MS. These types of applications allow for closer monitoring and supervision of their clients (Amma et al., 2021).

5. Conclusions

Home confinement caused by COVID-19 has resulted in significant decreases in functional capacity, and physical self-perception, as well as an increase in anxiety-state in pwMS. However, neuromuscular performance was not affected. These findings demonstrate the consequences of forced physical inactivity in this population, as well as highlight the need to implement at-home training programs to aid the rehabilitation process and psychological state for pwMS.

Financial disclosures

Nothing to report

Formatting of funding sources

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sector.

ORCID iD authorship contribution statement

Luis Andreu-Caravaca: Conceptualization, Project administration, Formal analysis, Writing – original draft, Writing – review & editing. **Domingo J Ramos-Campo:** Conceptualization, Project administration, Writing – review & editing, Formal analysis. **Linda H Chung:** Investigation, Writing – review & editing. **Pedro Munozelles:** Project administration, Writing – review & editing. **Oriol Abellán-Ayón:** Project administration, Writing – review & editing. **Jacobo Á Rubio-Arias:** Conceptualization, Project administration, Formal analysis, Writing – review & editing.

Declaration of Competing Interest

None.

Acknowledgments

This work has been supported partially by the Spanish Ministry of Education, Culture and Science through the National Program FPU (Formación del Profesorado Universitario).

References







- Centrone, A., De Biasi, S., Giacchetti, G., et al., 2020. SARS-CoV-2, the virus that causes COVID-19: cytometry and the new challenge for Global Health. *Cytom.* 17 (4), 340–345.
- Costa, A., Trabello, E., Badi, M., et al., 2020a. Effects of home confinement on mental health and lifestyle behaviours during the COVID-19 outbreak: insights from the ECLSE COVID-19 multicentre study. *Styl. Sport* 38 (1), 9–23.
- Costa, A., Mueller, F., Trabello, E., et al., 2020b. Psychological consequences of COVID-19 home confinement: the ECLSE COVID-19 multicentre study. *PLoS ONE* 15 (11), e0240204.
- Domínguez-González, C., Acosta, E., Castellanos, M.A., et al., 2020. Mental health consequences during the initial stage of the 2020 Coronavirus pandemic (COVID-19) in Spain. *Brain Behav. Immun.* 87, 172–176.
- Estroff, A., Chouman, H., Boudreau, D., et al., 2020. Covid-19 home confinement negatively impacts social participation and life satisfaction: a worldwide multicentre study. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 17 (17), 6237.

- Arnsperger, A., Bouch, M., Trabelsi, E., et al., 2020. Effects of COVID-19 home confinement on sitting behaviour and physical activity: results of the ECLB COVID-19 international online survey. *Work* 65 (1), 1503.
- Alamir, M.A., Shaban, O.F., Alzaidi, K.H., 2020. Changes in physical activity and sedentary behavior amid confinement: the Iraq-covid-19 project. *Risk Manag. Health Policy* 15, 1757-1764.
- Trabelsi, E., Anwar, A., Mansourni, L., et al., 2021. Globally observed sleep patterns and physical activity levels by confinement in 5056 individuals: ECLB COVID-19 international online survey. *Biol. Sport* 38 (4), 493-506.
- Pevsner, E.F., Gosselin, M., Roehrig, H., Ozols, R., 2020. Social isolation during the COVID-19 pandemic may increase physical inactivity and the global burden of cardiovascular disease. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 318 (6), 1441-1446.
- Andrés-Carrasco, L., Ramos-Casas, D.J., Mateosillo, P., et al., 2021a. Effect of COVID-19 home confinement in people with multiple sclerosis: sleep and cardiac autonomic function reevaluation. *Physiol. Behav.* 1, 111792.
- Gonzalez-Gomez, M., Molokanov, A., 2013. Substrate across lifestyle and sport: impact on health and obesity prevention. *Hum. Biop.* 23, 89-94.
- Archeo-Bachillo, J.J., 2019. Sedentism: a disease from our century. *Chil. J. Sport. Arteterapia* 31 (5), 235-249.
- Kazid, M., De Vito, G., Fratelli, M., et al., 2020. Impact of sedentariness due to the COVID-19 home confinement on cardiovascular, cardiovascular and metabolic health: physiological and pathophysiological implications and recommendations for physical and nutritional countermeasures. *Eur. J. Sport Sci.* 13, 1-22.
- Wass, R.F., Madigan, E.R., Bremer, R.A., et al., 2020. Multiple sclerosis management during the COVID-19 pandemic. *Mult. Scler. J.* 30 (10), 1-7.
- Mull, R., Ehrle, D., Himm, L., et al., 2020. Health behaviour, well-being, and multiple sclerosis and COVID-19. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 101, 1819-1841.
- Dalgas, U., Strangas, E., 2011. Exercise and disease progression in multiple sclerosis: can exercise slow down the progression of multiple sclerosis? *Ther. Adv. Neurol. Disord.* 3 (2), 81-93.
- Dalgas, U., Langkilde-Christensen, M., Strangas, E., et al., 2019. Exercise as medicine in Multiple Sclerosis: Time for a Paradigm Shift: preventive, symptomatic, and disease-modifying aspects and perspectives. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 19 (11), 88.
- Kost-Nielsen, L.A., Ng, A.V., Carter, M., et al., 1997. Strength, skeletal muscle composition, and aerobic activity in multiple sclerosis. *J. Appl. Physiol.* 83 (6), 1946-1954.
- Casey, B., Curtis, S., Galbraith, R., et al., 2018. Objective physical activity levels in people with multiple sclerosis: meta-analysis. *Scand. J. Med. Sci. Sport* 28 (9), 1665-1669.
- Dalgas, U., Strangas, E., Jakobsen, J., et al., 2008. Resistance training improves muscle strength and functional capacity in multiple sclerosis. *Neurology* 71 (18), 1478-1484.
- Jorgensen, M.L.E., Dalgas, U., Wass, L., et al., 2017. Muscle strength and power in persons with multiple sclerosis - A systematic review and meta-analysis. *J. Neurol. Sci.* 378, 225-241.
- Costa-Jokubaitis, T.H., Reyes, A.R., Dumas, M.B., 2015. A systematic review and meta-analysis of strength training in individuals with multiple sclerosis or Parkinson disease. *Med* 94 (4), e411.
- Andrés-Carrasco, L., Ramos-Casas, D.J., Chung, L.H., et al., 2021b. Damage and effectiveness of aerobic training on cardiorespiratory fitness, functional capacity, balance, and fatigue in people with Multiple Sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* S0003-9926(21)00140-8.
- Dalgas, U., Strangas, E., Sogaard-Jensen, T., 2008. Multiple sclerosis and physical exercise: recommendations for the application of resistance, endurance- and combined training. *Mult. Scler.* 14 (7), 55-58.
- Beauchemin, R.E., Brannon, A.M.J., Bazczarek, A.T.F., et al., 2017. Prevalence of depression and anxiety in Multiple Sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J. Neurol. Sci.* 375, 331-341.
- Rodríguez-Rey, R., Carrillo-Hernández, H., Galindo, J., 2020. Psychological impact and associated factors during the initial stage of the coronavirus (COVID-19) pandemic among the general population in Spain. *Front. Psychol.* 11, 15-46.
- Thompson, A.J., Barwell, B.L., Buckle, P., Carroll, W.M., Gorman, T., 2018. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revision of the McDonald criteria. *Lancet. Neurol.* 17, 162-173.
- Grandjeanovic, A.S., Anis, S.R., Liberal, I., 2004. Propiedades psicométricas de un nuevo cuestionario para la medida del autoconcepto físico. *Rev. Psicol. Depart.* 13, 195-213.
- Spitznagel, C.D., Haberman, E.C., 2004. Measuring anxiety, anger, depression, and activity in emotional states and personality traits with the STAI, YFAS and ETP. *Comprehensive Handbook of Psychological Assessment*, 2nd ed. John Wiley & Sons Inc, London, pp. 70-85.
- Galindo-Burgos, A., Escobedo-Castel, G., 2014. Metabolismo de los nutrientes: fisiología y metabolismo de la generación de los ácidos grasos: estado actual de la investigación. *Rev. Esp. Fisiol. Pathol. Exp.* 118, 103-112.
- Gohari, J., 2013. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*, 2nd ed. Lawrence Erlbaum Associates, Hillsdale, NJ.
- Andrés-Carrasco, L., Anwar, A., Trabelsi, E., et al., 2021b. Early and late rate of force development: differential adaptive responses to resistance training? *Scand. J. Med. Sci. Sport* 29 (1), 183-189.
- Carrall, V.J., Selvarajugan, V.A., Bak, S., et al., 2011. Neural adaptation to strength training: moving beyond conventional magnetic stimulation and prefer studies. *Acta Physiol.* 202 (2), 119-144.
- Andrés-Carrasco, L., Aguado, F., 2006. Influence of muscular muscle strength and intrinsic muscle contractile properties on contractile rate of force development. *Eur. J. Appl. Physiol.* 96 (1), 46-52.
- Muller, E.R., Stephens, D.F., Gerritt, K.H.L., et al., 2006. Strength, size and activation of knee extensors followed during 8 weeks of horizontal bed rest and the influence of a countermeasure. *Eur. J. Appl. Physiol.* 97 (8), 706-715.
- Karril, M.V., De Bono, M.D., 2011. Delineation of the musculo-skeletal system in space and on earth. *Eur. J. Appl. Physiol.* 111 (3), 433-439.
- Karril, M., Pavesoni, M., Tolinga, P., et al., 2013. Loss of maximal explosive power of lower limbs after 3 weeks of space and incomplete recovery after returning to earth orbit. *J. Physiol.* 596 (4), 947-965.
- Medina-Perez, C., De Souza-Tanner, P., Fossati-Goncalves, R., et al., 2014. Effects of a resistance training program and telerehabilitation (focusing on muscle strength and muscle power) in multiple sclerosis patients. *NeuroRehabilitation* 34 (3), 523-540.
- Collaris, T., Vianna, K., Longeloo-Christensen, B., et al., 2015. Relationship between muscle strength parameters and functional capacity in persons with mild to moderate degree multiple sclerosis. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 4 (2), 153-158.
- Datti, S., Zogg, S., Hladkyj, D., et al., 2014. Daily physical activity, functional capacity and quality of life in patients with COPD. *COPD J. Chronic Obstr. Pulm. Dis.* 11 (6), 638-646.
- Karril, M., Kivimänttinen, M., Dalgas, U., et al., 2018. Physical activity is associated with neuromuscular and physical function in patients with multiple sclerosis independent of disease severity. *Disabil. Rehabil.* 43 (3), 432-439.
- Dalgas, U., Strangas, E., Jakobsen, J., et al., 2010. Fatigue, mood and quality of life improve in MS patients after progressive resistance training. *Mult. Scler.* 16 (4), 480-490.
- Karril, C., Hild, L.G., David, A.C., et al., 2020. The importance of lower-extremity muscle strength for lower-limb functional capacity in multiple sclerosis: systematic review. *Ann. Phys. Rehabil. Med.* 63 (2), 123-137.
- Alveland, A.W., Dettis, L., Hamilton, L.D., et al., 2018. Water and discharge characteristics and walking performance of individuals with multiple sclerosis. *J. Neurophysiol.* 119 (4), 1273-1282.
- Karril, M., Wallendorf, D., Hertenstein, A., et al., 2020. Mental Well-Being (depression, loneliness, insomnia, daily life fatigue) during COVID-19 related home confinement: A study from Poland. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 17, 7417.
- Chen, Y.C., Chen, C., Shieh, R.H., et al., 2010. Habitual physical activity modifies the acute neuroendocrine modulation of anxiety-related autolytic functional connectivity. *Sci. Rep.* 9, 19727.
- Kerrale, S.L., Hoffman, S.E., Deans, M.P., 2020. Longitudinal Associations between physical activity, anxiety, and depression in adults with long-term physical disabilities. *Health Psychol.* 39 (6), 528-536.
- Wegman, M., Helmich, I., Machulski, S., et al., 2014. Effects of exercise on anxiety and depression disorder: review of meta-analysis and neurobiological mechanisms. *Chil. Neurol. Disord. Drug Targets* 19 (6), 1002-1014.
- Bealain, E., Anwar, A., Hise, D., et al., 2020. Physical recommendations for maintaining active lifestyle during the covid-19 pandemic: a systematic literature review. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 17 (17), 1-22.
- Chenosa, H., Trabelsi, E., Huse, C., et al., 2020. Staying physically active during the quarantine and self-isolation period for controlling and mitigating the COVID-19 pandemic: a systematic review of the literature. *Front. Psychol.* 11, 1796.
- Anwar, A., Bouch, M., Trabelsi, E., et al., 2021. Applying digital technology to promote active and healthy confinement lifestyle during pandemic is the ability. *Biol. Sport* 38 (3), 381-396.

Artículo científico nº 3

Research Article

Impact of Lockdown during COVID-19 Pandemic on Central Activation, Muscle Activity, Contractile Function, and Spasticity in People with Multiple Sclerosis

Luis Andreu-Caravaca ^{1,2}, Domingo J. Ramos-Campo ³, Linda H. Chung ⁴,
Pedro Manonelles ¹, Oriol Abellán-Aynés ^{1,2} and Jacobo Á. Rubio-Arias ⁵

¹International Chair of Sports Medicine, Catholic University of Murcia, Murcia, Spain

²Faculty of Sport, Catholic University of Murcia, Murcia, Spain

³LFE Research Group, Department of Health and Human Performance, Faculty of Physical Activity and Sport Science-INEE, Universidad Politécnica de Madrid, Madrid, Spain

⁴UCAM Research Center for High Performance Sport, Catholic University of Murcia, Murcia, Spain

⁵Department of Education, University of Almería, Almería, Spain

Correspondence should be addressed to Luis Andreu-Caravaca; landrea@ucam.edu

Received 10 June 2021; Revised 23 September 2021; Accepted 4 October 2021; Published 21 October 2021

Academic Editor: Fausto Bini

Copyright © 2021 Luis Andreu-Caravaca et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Background. People with multiple sclerosis (MS) suffer from symptoms related to neural control, such as reduced central activation, lower muscle activity, and accentuated spasticity. A forced 9-week home confinement related to COVID-19 in Spain may have worsened these symptoms. However, no study has demonstrated the impact of home confinement on neuromuscular mechanisms in the MS population. This study was aimed at analyzing the effects of a 9-week home confinement on central activation, muscle activity, contractile function, and spasticity in MS patients. **Methods.** Eighteen participants were enrolled in the study. Left and right knee extensor maximum voluntary isometric contraction (MVIC), maximal neural drive via peak surface electromyography (EMG) of the vastus lateralis, central activation ratio (CAR), and muscle contractile function via electrical stimulation of the knee extensor muscles, as well as spasticity using the pendulum test, were measured immediately before and after home confinement. **Results.** Seventeen participants completed the study. CAR significantly decreased after lockdown (ES = 1.271, $p < 0.001$). Regarding spasticity, there was a trend to decrease in the number of oscillations (ES = 0.511, $p = 0.059$) and a significant decrease in the duration of oscillations (ES = 0.568, $p = 0.038$). Furthermore, in the left leg, there was a significant decrease in the first swing excursion (ES = 0.612, $p = 0.027$) and in the relaxation index (ES = 0.992, $p = 0.001$). Muscle contractile properties, MVIC, and EMG variables were not modified after confinement. **Conclusions.** The results suggest that a home confinement period of 9 weeks may lead to an increase in lower limb spasticity and a greater deficit in voluntary activation of the knee extensors.

1. Introduction

Multiple sclerosis (MS) is a clinically complex disease that affects the central nervous system [1]. Patients with MS show symptoms that mainly affect functional capacity [2], balance [3], and gait [4]. Pronounced muscle weakness, particularly in the lower limbs, can aggravate these symptoms in people with MS [5]. The mechanism underlying the deficit

in muscle strength originates from both structural [6] and neural factors [7]. Regarding structural factors, different studies have found modifications in the distribution of muscle fibers [8] and muscle size [9] with respect to similar populations without diseases, while others have not found such changes [10]. Compared to healthy subjects, people with MS have lower cross-sectional area in both type I and II fibers [11]. This is mainly due to the lower rates of physical

activity performed by people with MS [12], as well as the difficulty of the nervous system to recruit certain motor units. This inability to recruit certain motor units leads to their atrophy [13]. Lower limb muscles are more affected, as they are the ones most related to walking, mobility, and autonomy [2].

However, the central motor impairment largely explains the alteration in force production capacity in MS [7]. According to Ng et al. [7], people with MS present problems with motor unit recruitment, which leads to a higher deficit in voluntary muscle activation. This is measured using the central activation ratio (CAR), which provides information about the difference between the maximum voluntary force and the maximum force that would be produced if all motor units were recruited during a maximum contraction. Healthy people show a higher CAR than people with MS [7]. In this line, recent studies have shown that the maximum neural drive, measured through surface electromyography (EMG), is impaired in people with MS compared to people without clinical diseases [14]. In addition, a change in fiber-type distribution to faster and more glycolytic fibers after reduced activity has been observed in people with MS, resulting in an alternation in the muscle contractile properties [15]. A sedentary lifestyle and restricted movement could affect these changes in people with MS, leading to a decline in mobility, spasticity, and quality of life [16].

Along these lines, spasticity is another symptom that is prevalent in people with MS, and its occurrence is also due to changes in the central motor system. It is estimated that around 60% and 75% of the population with MS have high levels of spasticity [17]. Spasticity is caused by a lesion of the upper motor neuron and, consequently, leads to a non-synchronous and intermittent activation of the muscles [18]. The presence of spasticity is related to poorer quality of life, as well as gait, mobility, and balance problems [19]. Spasticity is also worsened by a sedentary lifestyle [18].

Although neural and structural limitations elicit a variety of symptoms in people with MS, there are different treatments that can slow down their progress (e.g., pharmacological treatments and physical exercise training). In this context, physical exercise can be an effective nonpharmacological stimulus that can improve central activation [20, 21], muscle activity [22], and spasticity [23], among others. On the contrary, physical inactivity and sedentary lifestyle have been associated with lower levels of strength, greater central motor problems and higher levels of spasticity in people with MS with moderate and high disabilities [24]. Therefore, the 9-week home confinement related to the coronavirus disease-19 (COVID-19) pandemic in Spain has forced the general population to adopt an almost absolute sedentary lifestyle and sedentary behavior [25]. In a progressive disease, such as MS, where symptoms worsen over time, a sudden decrease in physical activity levels could aggravate these symptoms in a period of 9 weeks.

To our knowledge, this is the first study to demonstrate the impact of COVID-19-related home confinement on neuromuscular parameters in MS patients. Therefore, the aims of our study were (1) to analyze the effect of home confinement on central activation, muscle activity, and muscle con-

tractile properties in people with MS and (2) to study whether home confinement had produced any increase in spasticity in this population.

2. Materials and Methods

2.1. Participants. Eighteen persons with MS participated in this study, and they were diagnosed with either Relapsing-Remitting or Primary Progressive MS by a board-certified neurologist using the McDonald criteria [26]. Participants were included if they were in the stable phase of the disease and were able to walk independently for more than 100 meters. Volunteers with MS were excluded from participation if they (1) did not have an expanded disability status scale between 2 and 6, (2) suffered a relapse within the prior 12 months, (3) were taking corticosteroid treatment within the prior 2 months, (4) were exercise training in the preceding 4 months, and (5) were participating in a home-based training program during home confinement. All participants gave signed, informed consent before starting the study.

2.2. Study Design. This study used a prospective observational cohort design. The participants visited the UCAM Research Center for High Performance Sport and UCAM Sport Center (Murcia, Spain) on 3 occasions. Testing sessions were performed at the same time of day to minimize differing responses due to circadian rhythm changes throughout the day. The first visit consisted of a familiarization session of all testing procedures. Subjects then returned 48 h later for the second visit to perform the neuromuscular and electromyographical assessments. Visit 3 took place 48 h later, where the spasticity measurement using the pendulum test was performed. This study was approved by the Science Ethics Committee of the Catholic University of Murcia in accordance to the Declaration of Helsinki [27]. The baseline measurements were conducted 5 days (March 1-5, 2020) before the National State of Alarm, obliging the entire population to home confinement for 9 weeks. These baseline measures were originally meant for an experimental intervention study, which was suspended due to the COVID-19 pandemic. When home confinement was no longer imposed, we felt it important to follow-up (i.e., postmeasurements) on these study participants. The postmeasurements were conducted 15 days after home confinement was lifted.

2.3. Testing Procedures. Prior to all tests that required the musculoskeletal system, a standardized warm-up was performed and consisted of 5-min on a cycle ergometer at 50W and a dynamic stretching routine. Each assessment was conducted by the same researcher.

2.3.1. Maximal Voluntary Isometric Contraction and EMG Measurements. Participants were seated upright on an isokinetic dynamometer chair (Biodex Medical System, NY) with the right knee flexed at 90° and the ankle fixed to a customized apparatus attached to a load cell (Model SML500, Interface Scottsdale, AZ, USA). Subjects performed 3 MVICs, each lasting for 5 s with 3 min of rest between contractions, and to ensure maximal performance, the highest 2 MVICs had to be within a 10% of difference. Participants were told

to contract the muscle with "as much force as possible, as fast as possible." Verbal encouragement was given throughout the contraction to ensure maximal effort. The highest trial was used for MVIC.

Surface EMG activity [28] was recorded from the vastus lateralis during the MVIC to assess neural drive. The skin was first prepared via shaving, abrasion, and cleansing with alcohol. Then, the upper electrode of each pair (Ambu Blue Sensor SP, Ambu A/S, Denmark) was positioned over the vastus lateralis following SENIAM Guidelines [29]. The exact electrode placements were carefully measured and mapped on transparent paper for subsequent measurements. The EMG activity from the vastus lateralis of the right leg were analyzed using the following time intervals: 0-30 ms (EMG 0-30), 0-50 ms (EMG 0-50), 0-100 ms (EMG 0-100), 0-200 ms (EMG 0-200), EMG Peak, and EMG time to peak. According to Aagaard et al. [28], EMG peak during maximal isometric contraction can be interpreted as maximal neural drive.

2.3.2. Central Activation Ratio and Contractile Function. Two bipolar 10 × 15 cm stimulating electrodes were placed over the proximal and distal portions of the quadriceps of the right leg and secured with a Velcro wrap. Signal 6.0 software (CED, Cambridge, England) was used to control the electrical stimulation characteristics: 100 Hz, 50 pulses, length 0.009 s, and interval 0.01 s. The intensity of the stimulus was set at 40–50% of MVIC. To assess muscle contractile function and central activation ratio, participants underwent the following protocol (Figure 1): a single supra-maximal stimulus (resting twitch); a 100 Hz, 50-pulse train of stimuli (resting tetanic contraction); an MVIC with a superimposed 100 Hz train when maximal force was steady; a 100 Hz, 50-pulse train of stimuli (potentiated tetanic contraction); and, finally, a single supra-maximal stimulus (potentiated twitch). This sequence was repeated 2 times with 2 min of rest between measurements. Twitch-to-tetanus ratio (Tw/Tet) was calculated. Peak MVIC and peak force obtained by superimposed twitch and tetanus stimulation were determined. The CAR was calculated as follows: [30].

$$\text{CAR} = \frac{\text{MVIC}}{\text{MVIC} + \text{Superimposed train}} \cdot 100. \quad (1)$$

2.3.3. Spasticity. The participants were seated with the torso reclined approximately 30° (to avoid stretching of the biceps femoris) and the legs hanging freely over the edge of the seat. All subjects were barefoot and wore shorts. Three small circular markers were placed in the following anatomical positions in each leg: major trochanter of the femur, lateral epicondyle of the femur, and lateral malleolus of the fibula. A video was recorded during the pendulum test using a high-speed camera. Participants were instructed to close their eyes, remain silent, and keep their leg muscles completely relaxed. The researcher grasped the participant's heel and moved the leg from its resting position (−90° knee flexion) to full extension (−180° knee extension). The heel was then liberated to fall and oscillate until excursions came

to a stop. The researcher determined that the participant maintained the leg at a relaxed state throughout the test by monitoring the absence of extraneous movement or muscle contraction. Two valid trials were performed with 30 seconds of rest between trials. The mean of the two trials was analyzed. The knee angles [31] were determined from the video recordings of each pendulum test (ImageJ software, version 1.42; National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA). The first swing excursion was defined as the difference between the starting angle and the first inversion angle of the swinging limb. The starting angle was determined as the position at which the examiner released the participant's heel. The number of swings was established by counting the number of sine wave peaks produced by the swinging limb after the heel was released. The criterion for each oscillation was a shift of at least 3° towards extension. The duration (s) of the oscillations was also determined as the duration of the pendulum oscillations from the release of the lower limb to the end of the final oscillation, which was determined by the prior criterion. The relaxation index (RI) was calculated as follows: $RI = (\text{initial angle} - \text{first angle}) / (\text{initial angle} - \text{rest angle})$. The rest angle was the position of the knee joint that was maintained after the oscillatory movement ceased.

2.4. Statistical Analyses. Data collection, treatment, and analysis were performed using the SPSS for Windows statistical package (version 20.0; SPSS, Inc., Chicago, IL, USA). Descriptive statistics (mean and SD) were calculated. Before using parametric tests, the assumption of normality was confirmed with the Shapiro-Wilks test. Student's *t*-test for pair samples was used to test if significant changes occurred pre- and posthome confinement. A level of $p \leq 0.05$ was set to indicate statistical significance. The effect size (ES) was calculated using Cohen's guidelines [32], and the Cohen scale was used to demarcate effect sizes, where 0.2 represents a small effect, 0.5 a moderate effect, and 0.8 a large effect.

3. Results

Seventeen participants with MS completed the study (one participant dropped out due to schedule incompatibility with the posttesting sessions). Table 1 [33] shows the participant characteristics. Participants reported that they had not undertaken any home training programs.

3.1. Maximal Voluntary Isometric Contraction and EMG Measurements. EMG time-to-peak (s) tended to increase with a moderate effect after home confinement ($d = -0.526$, $p = 0.061$) (Figure 2). No changes were observed in the other EMG variables.

3.2. Central Activation Ratio and Contractile Function. A significant decrease with a large effect size was observed in CAR after home confinement ($d = 1.271$, $p < 0.001$). No changes were observed in any of the analyzed contractile function variables (resting twitch, resting tetanic contraction, 1st Tw/Tet, potentiated twitch, potentiated tetanic contraction, and 2nd Tw/Tet; $p = 0.088$) (Table 2).

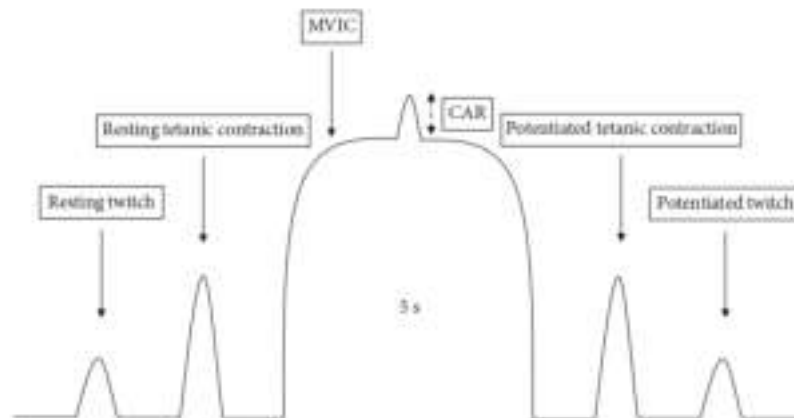


FIGURE 1: Illustration of the experimental protocol. CAR: central activation ratio; MVIC: maximal voluntary isometric contraction.

TABLE 1: Participant characteristics [33].

Characteristics	Mean \pm SD ($n = 17$)
Age (yrs)	43.50 \pm 11.23
Sex (men: women)	7: 10
EDSS (a.u.)	2.87 \pm 1.38
Type of MS (RRMS: SPMS)	15: 2
Weight (kg)	70.63 \pm 12.34
Height (cm)	167.69 \pm 7.18
Lean mass (kg)	51.70 \pm 9.56
Fat mass (%)	27.46 \pm 9.80
BMI (kg/m ³)	25.01 \pm 3.36

Values are means \pm SD. BMI: body mass index; EDSS: expanded disability status scale; MS: multiple sclerosis; RRMS: relapsing-remitting multiple sclerosis; SD: standard deviation; SPMS: secondary progressive multiple sclerosis.

3.3. Spasticity. On the right leg, a significant reduction with a moderate effect was observed in the oscillation duration after home confinement ($d = 0.568$, $p = 0.038$). In addition, number of oscillations tended to decrease with a moderate ES (number of oscillations: $d = 0.511$, $p = 0.059$) at posthome confinement.

On the left leg, a significant decrease was observed in the first swing excursion ($d = 0.612$, $p = 0.027$). Furthermore, RI significantly decreased in post measurements ($d = 0.992$, $p = 0.001$) (Table 3). No changes were found in the other spasticity variables.

4. Discussion

Our study was aimed at analyzing the impact of home confinement due to the COVID-19 pandemic on central activation, muscle activity, muscle contractile function, and spasticity in people with MS. The results showed that voluntary muscle activation decreased after home confinement, which was explained by the lower central activation of the

muscle. In addition, home confinement caused an increase in spasticity in our sample population with MS.

4.1. Effects of Home Confinement on Neuromuscular Mechanisms. MVIC showed no statistically significant change after home confinement. The deficits in maximal strength of the lower limb muscles that are present in this population [5] can lead to significant problems, such as impaired gait kinematics [34], poor postural control [35], and reduced functional capacity [2]. Although the changes were not significant, our study showed a mean decrease of 5% in lower body maximal strength following 9 weeks of home confinement. This decrease may be explained mainly by impairments in the neural component of the neuromuscular system, where decreases in CAR and EMG peak and increases in spasticity were observed. In this context, the muscle activity of the vastus lateralis (EMG) of all of the analyzed time intervals decreased, but not significantly, during knee extensor maximal isometric contraction at posthome confinement. In addition, maximal neural drive (EMG peak) showed a small effect size, but it was not statistically significant. Previous studies found that people with MS had 54% less vastus lateralis activity (surface EMG) during MVIC compared to control subjects [14]. Since there is an existing deficit in muscle activity in people with MS, a drastic decrease in physical activity, such as that imposed by forced home confinement, would result in a greater deficit in neuromuscular activity. In general, lower muscle activity in MS patients can be explained by their inability to activate all motor neurons of the vastus lateralis [7, 15], as well as having lower motor unit firing rates [36]. Thus, resistance training may be a promising approach to reverse these neuromuscular changes. A previous study by Dalgas et al. [20] demonstrated that 12 weeks of resistance training improved neural drive (EMG peak) in people with MS. These data indicate that neural plasticity in response to resistance training is preserved in people with MS, despite the impairment of MS in the central nervous system [20]. Although EMG activity is a valid tool to measure neural drive, other variables, such as fiber size, fiber-type composition,

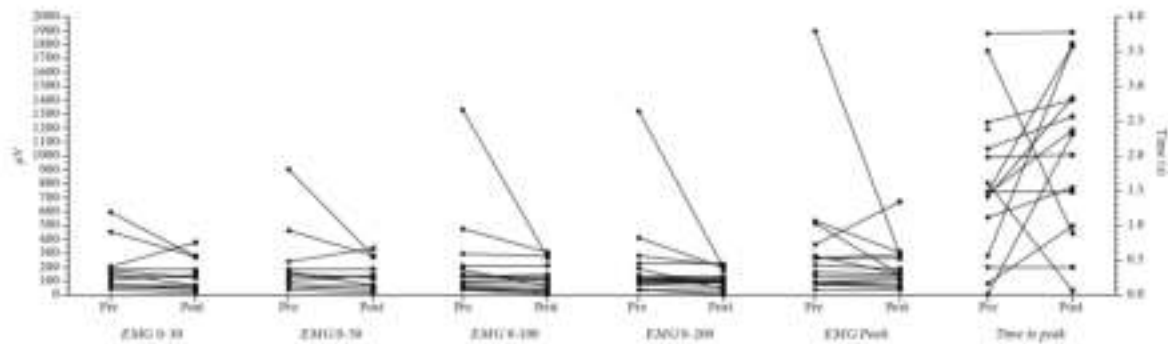


FIGURE 2: Effects of home confinement on muscle activity during knee extension MVIC. EMG: surface electromyography; MVIC: maximal voluntary isometric contraction.

TABLE 2: Comparison pre-post effect on neuromuscular characteristics.

Muscle strength	Pre (mean ± SD)	Post (mean ± SD)	$\Delta \pm \Delta SD$	<i>t</i>	<i>p</i>	Effect size	95% CI for Cohen's <i>d</i>	
							Lower	Upper
MVIC (<i>N</i>)	446.0 ± 196.0	424.0 ± 162.0	-0.03 ± 0.09	1.774	0.096	0.443	-0.078	0.952
<i>Stimulated force</i>								
Resting twitch (<i>N</i>)	25.0 ± 14.4	25.5 ± 15.5	0.06 ± 0.62	-0.613	0.872	-0.040	-0.530	0.450
Resting tetanic contraction (<i>N</i>)	259.0 ± 103.0	277.0 ± 94.1	0.15 ± 0.35	-1.252	0.230	-0.313	-0.811	0.194
1 st Tw/Tet	0.10 ± 0.05	0.09 ± 0.06	-0.07 ± 0.44	0.592	0.562	0.148	-0.347	0.638
Potentiated tetanic contraction (<i>N</i>)	247.0 ± 81.1	230.0 ± 69.1	-0.05 ± 0.16	1.822	0.088	0.456	-0.067	0.965
Resting twitch (<i>N</i>)	33.8 ± 17.6	36.4 ± 17.8	0.21 ± 0.77	-0.796	0.439	-0.199	-0.691	0.299
2 nd Tw/Tet	0.13 ± 0.05	0.16 ± 0.08	0.27 ± 0.72	-1.314	0.209	-0.329	-0.827	0.180
<i>Central activation</i>								
CAR (%)	91.5 ± 5.3	88.7 ± 4.2	-0.03 ± 0.02	5.084	<0.001	1.271	0.594	1.925

Values are means ± SD. CAR: central activation ratio; EMG: electromyography; MVIC: maximal voluntary isometric contraction; SD: standard deviation; Tw/Tet: twitch-to-tetanus ratio.

TABLE 3: Comparison pre-post effect on spasticity.

Spasticity		Pre (mean ± SD)	Post (mean ± SD)	$\Delta \pm \Delta SD$	<i>t</i>	<i>p</i>	Effect size	95% CI for Cohen's <i>d</i>	
								Lower	Upper
Right leg	First swing excursion (°)	95.6 ± 18.7	88.2 ± 17.6	-0.06 ± 0.23	1.910	0.075	0.477	-0.048	0.989
	Number of oscillations (<i>n</i>)	11.6 ± 4.3	10.6 ± 3.8	-0.05 ± 0.19	2.043	0.059	0.511	-0.019	1.025
	Duration of oscillations (s)	7.6 ± 2.5	6.7 ± 2.4	-0.10 ± 0.18	2.271	0.038	0.568	0.030	1.089
	Relaxation index	1.6 ± 0.4	1.7 ± 0.3	0.21 ± 0.54	-1.563	0.139	-0.391	-0.893	0.125
Left leg	First swing excursion (°)	96.6 ± 21.1	89.0 ± 15.5	-0.06 ± 0.13	2.448	0.027	0.612	0.068	1.139
	Number of oscillations (<i>n</i>)	11.3 ± 3.4	10.6 ± 3.8	-0.04 ± 0.28	1.180	0.256	0.295	-0.211	0.791
	Duration of oscillations (s)	7.1 ± 1.8	6.5 ± 2.5	-0.11 ± 0.21	1.725	0.105	0.431	-0.089	0.938
	Relaxation index	1.7 ± 0.2	1.6 ± 0.3	0.11 ± 0.11	3.967	0.001	0.992	-1.584	-0.378

Values are means ± SD. SD: standard deviation.

intramuscular ionic concentrations, and sodium-potassium pump content [37], could have been altered after 9 weeks of home confinement.

In addition, CAR decreased significantly (pre vs. post -2.8%) after the period of home confinement. A decrease in CAR implies a greater voluntary muscle activation deficit. Previous studies affirm that CAR is lower in people with MS than in the population without disease [7]. In this context, it has been established that resistance training has the capacity to increase CAR [38, 39]. The mechanisms that have been suggested to improve CAR are better synchronization and motor unit recruitment [7]. Additionally, decreased antagonist muscle activity during agonistic muscle contraction and increased corticospinal excitability are factors that may contribute to increases in CAR [40]. Although there are no previous studies analyzing the consequences of physical inactivity or detraining period in CAR in people with MS, our study observed that COVID-19-related sedentary behavior (e.g., increased sitting time and decreased number of daily steps) during home confinement had a profound impact on voluntary muscle activation in people with MS. The decrease in CAR leads to a decline in maximal force production and diminished capacity to perform explosive actions in short periods of time [41]. Thus, variables related to maximal muscle strength or rate of force development, such as balance [35], mobility [42], gait [34], and spasticity [43], may be impaired.

No changes were found in pre- and post-MVIC twitch and tetanic forces after 9 weeks of home confinement. The lack of change in twitch and tetanic forces suggest that the changes in MVIC are mainly explained by lower central activation and not due to alterations in the peripheral contractile properties. These findings agree with those found in previous investigations that showed that neural changes, measured through neural drive and central activation, are more important in strength reductions [7], although a period of inactivity can interfere with the contractile properties of the muscle. Perhaps longer or more severe periods of physical inactivity (such as bed rest) might have significantly affected the contractile properties of the muscle fibers [44].

4.2. Effects of Home Confinement on Spasticity. The findings of this study shed light on the effects of decreased physical activity on spasticity, one of the most prevalent symptoms in MS. Although previous studies had established a strong relationship between physical activity and spasticity in this population [18], no study has had the opportunity to examine the effects of home confinement, with its associated consequences, on this variable. In our study, both the number and the duration of oscillations (right leg), as well as the first swing excursion and relaxation index (left leg), decreased after home confinement, indicating increased spasticity. High levels of spasticity generate gait problems [45], increased energy cost of walking [46], poor balance [47], reduced mobility [19], and, consequently, poorer quality of life [48]. From a neuromuscular perspective, increases in spasticity may be due to worsening of synchronization and recruitment of the motor units [18], along with an augmented resistance to muscle lengthening due to the activa-

tion of tonic stretch reflexes [24]. This could also be associated with the significant decreases in CAR, suggesting that home confinement impairs neural control. Moreover, spasticity is a multifactorial problem, which is also influenced by psychological and behavioral aspects. The psychological and behavioral impacts of the health emergency caused by COVID-19 (e.g., fear of infection, anxiety [49], and poorer sleep quality [50]) may have contributed to increased spasticity in people with MS [51].

5. Limitations of the Study

The study has some limitations, and therefore, the results should be interpreted with caution. The sample population was composed of men and women with different MS phenotypes, which may have affected the results. In addition, we did not objectively quantify the level of physical activity (i.e., with accelerometers) during the 9 weeks of home confinement, and thus, we cannot confirm that the participants did not perform any home training program, although the study criteria included only those who did not perform any exercise training. In addition, electrical stimulation was not performed over the nerve but over the muscle. Although the method used in our study has been extensively validated, it may present some difficulties in the interpretation of the results. Furthermore, the force data in the different measured intervals of the EMG were not analyzed. Finally, we did not have a high-density electromyography decomposition to indirectly estimate motor unit firing rates.

6. Conclusion

The present study shows the adverse consequences of 9 weeks of home confinement on voluntary activation and spasticity in persons with moderate MS disability. In a progressive disease such as MS in which pharmacological and nonpharmacological treatments are aimed at slowing down the symptoms and disability of the disease, a significant worsening of neural activation and an increase in spasticity observed in this study highlights the risk that physical inactivity and sedentary behavior have on this MS population. These results provide evidence for the need to implement home training programs in the daily rehabilitation of people with MS. Due to the duration of confinement (9 weeks), our results suggest that the adverse effects were greatest on the neural component.

Data Availability

The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

Ethical Approval

We confirm that we have read the Journal's position on issues involved in ethical publication and affirm that this report is consistent with those guidelines.

Conflicts of Interest

The authors declare that they have no conflicts of interest.

Acknowledgments

This work has been supported partially by the Spanish Ministry of Education, Culture and Science through the National Program FPU.

References

- [1] J. Kamińska, O. M. Koper, K. Piechal, and H. Kemona, "Multiple sclerosis - etiology and diagnostic potential," *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej*, vol. 71, pp. 551-563, 2017.
- [2] C. Ramari, L. G. Hvid, A. C. Davidde, and U. Dalgas, "The importance of lower-extremity muscle strength for lower-limb functional capacity in multiple sclerosis: systematic review," *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, vol. 63, no. 2, pp. 123-137, 2020.
- [3] H. Gunn, S. Markevics, B. Haas, J. Marsden, and J. Freeman, "Systematic review: the effectiveness of interventions to reduce falls and improve balance in adults with multiple sclerosis," *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, vol. 96, no. 10, pp. 1898-1912, 2015.
- [4] L. Cumber, R. Galvin, and S. Coote, "Gait deficits in people with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis," *Gait & Posture*, vol. 51, pp. 25-35, 2017.
- [5] M. L. K. Jørgensen, U. Dalgas, I. Wens, and L. G. Hvid, "Muscle strength and power in persons with multiple sclerosis - a systematic review and meta-analysis," *Journal of the Neurological Sciences*, vol. 376, pp. 225-241, 2017.
- [6] C. C. Carroll, P. M. Gallagher, M. E. Sedle, and S. W. Trappe, "Skeletal muscle characteristics of people with multiple sclerosis," *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, vol. 86, no. 2, pp. 224-229, 2005.
- [7] A. V. Ng, R. G. Miller, D. Gelinas, and J. A. Kent-Braun, "Functional relationships of central and peripheral muscle alterations in multiple sclerosis," *Muscle and Nerve*, vol. 29, no. 6, pp. 843-852, 2004.
- [8] J. A. Kent-Braun, A. V. Ng, M. Castro et al., "Strength, skeletal muscle composition, and enzyme activity in multiple sclerosis," *Journal of Applied Physiology*, vol. 83, no. 6, pp. 1998-2004, 1997.
- [9] D. J. P. Garner and J. J. Widrick, "Cross-bridge mechanisms of muscle weakness in multiple sclerosis," *Muscle and Nerve*, vol. 27, no. 4, pp. 456-464, 2003.
- [10] C. P. Lambert, R. Lee Archer, and W. J. Evans, "Body composition in ambulatory women with multiple sclerosis," *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, vol. 83, no. 11, pp. 1559-1561, 2002.
- [11] I. Wens, U. Dalgas, F. Vandenberghe, M. Kreckels, L. Grevendonk, and B. O. Eijnde, "Multiple sclerosis affects skeletal muscle characteristics," *PLoS One*, vol. 9, no. 9, article e018158, 2014.
- [12] R. W. Motl, E. McAuley, and E. M. Snook, "Physical activity and multiple sclerosis: a meta-analysis," *Multiple Sclerosis*, vol. 11, no. 4, pp. 459-463, 2005.
- [13] J. Vogt, F. Paul, O. Aktas et al., "Lower motor neuron loss in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis," *Annals of Neurology*, vol. 66, no. 3, pp. 310-322, 2009.
- [14] S. M. Scott, A. R. Hughes, S. D. R. Galloway, and A. M. Hunter, "Surface EMG characteristics of people with multiple sclerosis during static contractions of the knee extensors," *Clinical Physiology and Functional Imaging*, vol. 31, no. 1, pp. 11-17, 2011.
- [15] A. De Haan, C. I. De Ruiter, L. H. V. Van Der Woude, and P. J. H. Jongen, "Contractile properties and fatigue of quadriceps muscles in multiple sclerosis," *Muscle and Nerve*, vol. 23, no. 10, pp. 1534-1541, 2000.
- [16] J. J. C. S. Veldhuijzen van Zanten, L. A. Pilvatti, J. L. Duda, and R. W. Motl, "Sedentary behaviour in people with multiple sclerosis: is it time to stand up against MS?," *Multiple Sclerosis*, vol. 22, no. 10, pp. 1250-1256, 2016.
- [17] K. Stuke, P. Hachensecker, U. K. Zettl et al., "Symptomatology of MS: results from the German MS registry," *Journal of Neurology*, vol. 256, no. 11, pp. 1932-1935, 2009.
- [18] V. L. Stevenson, "Rehabilitation in practice: spasticity management," *Clinical Rehabilitation*, vol. 24, no. 4, pp. 293-304, 2010.
- [19] A. D. Norbye, R. Midgard, and G. Thrane, "Spasticity, gait, and balance in patients with multiple sclerosis: a cross-sectional study," *Physiotherapy Research International*, vol. 25, no. 1, article e1799, 2020.
- [20] U. Dalgas, E. Senager, C. Lund et al., "Neural drive increases following resistance training in patients with multiple sclerosis," *Journal of Neurology*, vol. 260, no. 7, pp. 1822-1832, 2013.
- [21] M. S. Finland, J. Helgerud, M. Gruber, G. Leivseth, and J. Hoff, "Enhanced neural drive after maximal strength training in multiple sclerosis patients," *European Journal of Applied Physiology*, vol. 110, no. 2, pp. 435-443, 2010.
- [22] T. Kjøthede, K. Vissing, and U. Dalgas, "Multiple sclerosis and progressive resistance training: a systematic review," *Multiple Sclerosis Journal*, vol. 18, no. 9, pp. 1215-1228, 2012.
- [23] M. Etloom, Y. Khravesh, F. Lena et al., "Effectiveness of physiotherapy interventions on spasticity in people with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis," *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, vol. 97, no. 11, pp. 793-807, 2018.
- [24] L. J. White and R. H. Dressendorfer, "Exercise and multiple sclerosis," *Sports Medicine*, vol. 34, no. 15, pp. 1077-1100, 2004.
- [25] M. A. Akomari, O. F. Khabour, and K. H. Alzoubi, "Changes in physical activity and sedentary behavior amid confinement: the BKSQ-COVID-19 Project," *Risk management in healthcare Policy*, vol. 13, pp. 1757-1764, 2020.
- [26] A. J. Thompson, B. L. Banwell, F. Barkhof et al., "Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria," *Lancet Neurology*, vol. 17, no. 2, pp. 162-173, 2018.
- [27] World Medical Association, "Declaration of Helsinki-ethical principles for medical research involving human subjects (2000)," *Bulletin of the World Health Organization*, vol. 79, pp. 373-374, 2001.
- [28] P. Aagaard, E. B. Simonsen, J. L. Andersen, P. Magnusson, and P. Dyhre-Poulsen, "Increased rate of force development and neural drive of human skeletal muscle following resistance training," *Journal of Applied Physiology*, vol. 93, no. 4, pp. 1318-1326, 2002.
- [29] H. J. Hermens, G. Rau, C. Disselhorst-Klug, and B. Freriks, "Surface electromyography application areas and parameters

- (SENIAM 3),” *Stand Surf Electromyogr Eur Proj*, vol. 2, pp. 106–112, 1998.
- [30] J. A. Kent-Braun, “Central and peripheral contributions to muscle fatigue in humans during sustained maximal effort,” *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*, vol. 80, no. 1, pp. 57–63, 1999.
- [31] E. Greeman Fowler, A. I. Nwagwu, and T. Wong Ho, “Sensitivity of the pendulum test for assessing spasticity in persons with cerebral palsy,” *Developmental Medicine and Child Neurology*, vol. 42, no. 3, pp. 182–189, 2000.
- [32] J. Cohen, *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*, New York: Routledge, 2nd edition, 2013.
- [33] L. Andreu-Caravaca, D. J. Ramus-Campo, P. Manonelles, O. Abellán-Aynés, L. H. Chung, and J. A. Rubio-Arias, “Effect of COVID-19 home confinement on sleep monitorization and cardiac autonomic function in people with multiple sclerosis: A prospective cohort study,” *Physiology & Behavior*, vol. 237, p. 113392, 2021.
- [34] S. Güner, S. Haghari, F. Inanici, S. Alsancaak, and G. Aytekin, “Knee muscle strength in multiple sclerosis: relationship with gait characteristics,” *Journal of Physical Therapy Science*, vol. 27, no. 3, pp. 809–813, 2015.
- [35] A. Yahia, S. Ghroubi, C. Mhiri, and M. H. Elleuch, “Étude des corrélations des forces musculaires avec les paramètres de marche et d’équilibre dans une population de scléroses en plaques,” *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, vol. 54, no. 3, pp. 144–155, 2011.
- [36] C. L. Rice, T. L. Vollmer, and B. Bigland-Ritchie, “Neuromuscular responses of patients with multiple sclerosis,” *Muscle & Nerve*, vol. 15, no. 10, pp. 1123–1132, 1992.
- [37] J. P. Folland and A. G. Williams, “The adaptations to strength training: morphological and neurological contributions to increased strength,” *Sports Medicine*, vol. 37, no. 2, pp. 145–168, 2007.
- [38] C. A. Knight and G. Kamen, “Adaptations in muscular activation of the knee extensor muscles with strength training in young and older adults,” *Journal of Electromyography and Kinesiology*, vol. 11, no. 6, pp. 405–412, 2001.
- [39] N. D. Reeves, M. V. Narici, and C. N. Maganaris, “In vivo human muscle structure and function: adaptations to resistance training in old age,” *Experimental Physiology*, vol. 89, no. 6, pp. 675–689, 2004.
- [40] A. J. Kittelson, A. C. Thomas, B. M. Kluger, and J. E. Stevens-Lapsley, “Corticospinal and intracortical excitability of the quadriceps in patients with knee osteoarthritis,” *Experimental Brain Research*, vol. 232, no. 12, pp. 3991–3999, 2014.
- [41] K. G. Hammond, R. F. Pfeiffer, M. S. LeDoux, and B. K. Schilling, “Neuromuscular rate of force development deficit in Parkinson disease,” *Clinical Biomechanics*, vol. 45, no. 1, pp. 14–18, 2017.
- [42] T. Kjølhede, K. Vissing, D. Langeskov-Christensen, E. Stenager, T. Petersen, and U. Dalgas, “Relationship between muscle strength parameters and functional capacity in persons with mild to moderate degree multiple sclerosis,” *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, vol. 4, no. 2, pp. 151–158, 2015.
- [43] E. Tarakci, I. Yeldan, B. E. Huseyinsizoglu, Y. Zenginler, and M. Eraksoy, “Group exercise training for balance, functional status, spasticity, fatigue and quality of life in multiple sclerosis: a randomized controlled trial,” *Clinical Rehabilitation*, vol. 27, no. 9, pp. 813–822, 2013.
- [44] S. Trappe, T. Trappe, P. Gallagher, M. Harber, B. Alkner, and P. Tesch, “Human single muscle fibre function with 84 day bed-rest and resistance exercise,” *The Journal of Physiology*, vol. 557, no. 2, pp. 501–513, 2004.
- [45] M. Pau, G. Coghe, F. Corona, M. G. Marroso, and E. Cocco, “Effect of spasticity on kinematics of gait and muscular activation in people with multiple sclerosis,” *Journal of the Neurological Sciences*, vol. 358, no. 1–2, pp. 339–344, 2013.
- [46] R. Ögüzi, J. M. Burgunder, and M. Mümenthaler, “Increased energy cost of walking in multiple sclerosis: effect of spasticity, ataxia, and weakness,” *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, vol. 69, no. 10, pp. 846–849, 1988.
- [47] J. J. Sosnoff, E. Gappmaier, A. Frame, and R. W. Motl, “Influence of spasticity on mobility and balance in persons with multiple sclerosis,” *Journal of Neurologic Physical Therapy*, vol. 35, no. 3, pp. 129–132, 2011.
- [48] P. Flachenecker, T. Henze, and U. K. Zenzl, “Spasticity in patients with multiple sclerosis - clinical characteristics, treatment and quality of life,” *Acta Neurologica Scandinavica*, vol. 129, no. 3, pp. 154–162, 2014.
- [49] L. di Renzo, P. Gualtieri, G. Cinelli et al., “Psychological aspects and eating habits during COVID-19 home confinement: results of EHLIC-COVID-19 Italian online survey,” *Nutrients*, vol. 12, no. 7, p. 2152, 2020.
- [50] J. Pinto, M. van Zeller, P. Amorim et al., “Sleep quality in times of Covid-19 pandemic,” *Sleep Medicine*, vol. 74, no. 1, pp. 81–85, 2020.
- [51] H. L. Zwibel, “Contribution of impaired mobility and general symptoms to the burden of multiple sclerosis,” *Advances in Therapy*, vol. 26, no. 12, pp. 1043–1057, 2009.

Artículo científico nº 4

ARTICLE IN PRESS



Archives of Physical Medicine and Rehabilitation

Journal homepage: www.archives-pmr.org

Archives of Physical Medicine and Rehabilitation 2021; ■■■■■■■■■■



REVIEW ARTICLE(META-ANALYSIS)

Dosage and Effectiveness of Aerobic Training on Cardiorespiratory Fitness, Functional Capacity, Balance, and Fatigue in People With Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis

Luis Andreu-Caravaca, MS,^{a,b} Domingo J. Ramos-Campo, PhD,^c Linda H. Chung, PhD,^d Jacobo Á. Rubio-Arias, PhD^{e,f}

From the ^aInternational Chair of Sports Medicine, Catholic University of Murcia, Murcia; ^bFaculty of Sport, Catholic University of Murcia, Murcia; ^cDepartment of Education, University of Alcalá, Madrid; ^dUCAM Research Center for High Performance Sport, Catholic University of Murcia, Murcia; ^eLFE Research Group, Department of Health and Human Performance, Faculty of Physical Activity and Sport Science-INEF, Madrid; and ^fDepartment of Education, University of Almería, Almería, Spain

Abstract

Objectives: To evaluate the benefits of aerobic training (AT) programs on cardiorespiratory fitness, functional capacity, balance, and fatigue in individuals with multiple sclerosis (MS) and to identify the optimal dosage of AT programs for individuals with MS via a systematic review with meta-analysis.

Data sources: Two electronic databases were searched until March 2020 (PubMed-Medline and Web of Science).

Study Selection: Studies examining the effect of AT program on cardiorespiratory fitness, functional capacity, balance, and fatigue were included.

Data Extraction: After applying the inclusion and exclusion criteria, we included 43 studies. A total sample of 1070 individuals with MS (AT group, n=680; control group, n=390) were analyzed.

Data Synthesis: The AT group demonstrated a significant increase in cardiorespiratory fitness (standardized mean difference [SMD], 0.29; $P=.002$), functional capacity (timed Up and Go Test: SMD, -1.14 ; $P<.001$; gait speed: SMD, -1.19 ; $P<.001$; walking endurance: SMD, 0.46; $P<.001$), and balance (SMD, 3.49; $P<.001$) after training. Fatigue perception also decreased (SMD, -0.45 ; $P<.001$). However, no significant differences were observed when compared with the control group in either cardiorespiratory fitness (SMD, 0.14; $P=.19$) or fatigue perception. Nevertheless, we observed significant differences between the AT and control groups in balance ($P=.02$), gait speed ($P=.02$), and walking endurance ($P=.03$), favoring the participants who performed AT. Regarding the subgroup analysis, no significant differences were observed between subgroups in any of the variables studied except for gait speed, for which a greater increase in posttraining was observed when the AT program applied the continuous method ($\chi^2=7.75$; $P=.005$) and the exercises were performed by walking ($\chi^2=9.36$; $P=.002$).

Conclusions: Aerobic training improves gait speed, walking endurance, and balance. Cardiorespiratory fitness and fatigue perception also improved after AT, but we found no differences with the control group. In addition, subgroup analysis suggested that training using continuous and walking methods could optimize gait speed.

Archives of Physical Medicine and Rehabilitation 2021; ■■■■■■■■■■

© 2021 Published by Elsevier Inc. on behalf of the American Congress of Rehabilitation Medicine.

Multiple sclerosis (MS) is a progressive chronic disease of the central nervous system defined by demyelination, inflammation,

and axonal loss.¹ This neurologic disease is the most prevalent among young adults and affects more than 2.5 million people worldwide.² An intrinsic characteristic of MS is the different degrees of disability presented by its patients, generally expressed by the score on the Expanded Disability Status Scale (EDSS).³ Treatments for MS are aimed at reducing the symptoms of the

Supported in part by the Spanish Ministry of Education, Culture and Science through the National Program PGC (Grant number: PGC16/0046).

Disclosures: The authors have no disclosures.

0003-9993/21/536 - see front matter © 2021 Published by Elsevier Inc. on behalf of the American Congress of Rehabilitation Medicine.
<https://doi.org/10.1016/j.apmr.2021.04.076>

disease, including fatigue, muscle weakness, poor balance, and spasticity, among others.^{4,5} The main treatment to improve symptoms, such as fatigue or balance, is generally pharmacologic.⁶

Traditionally, individuals with MS have been advised not to exercise to minimize increases in body temperature and aggravation of disease symptoms.⁷ For many years, this recommendation, together with the level of disability, led to very low amounts of physical exercise in individuals with MS, which in turn worsened their symptoms such as fatigue and muscle weakness.⁸ The first studies by Gehlsen et al⁹ in the 1980s demonstrated the benefits of physical exercise in this population. Since then, physical training programs have been included and have become an integral part of the rehabilitation process for individuals with MS. Different types of training programs have been implemented and improvements in cardiorespiratory fitness, functional capacity, balance, and fatigue have been observed in this population.^{10,11} Among them, aerobic training (AT) programs¹² appear to provide many advantages with respect to symptomatology and have thus provoked much interest in recent years in the scientific community and for rehabilitation professionals.^{13,17}

Numerous authors have investigated the potential benefits of AT with promising results.^{14,19} AT improves neuroendocrine parameters, neurotrophic factors, and coordination function, as well as quality of life and balance, in individuals with MS.²¹ In addition, an AT program increases submaximal and maximal aerobic capacity, indicating improvements in cardiorespiratory fitness.²⁰ Furthermore, others have found enhancements in functional capacity and gait speed after AT programs.²¹ These variables in particular have been associated with quality of life and autonomy in individuals with MS, which are 2 of the most important variables for patients with MS.²² However, other authors have shown no benefits with AT programs in this population.²³ Therefore, the overall effect of this training is not yet clear.

In the literature, there is a wide variety of AT programs studied with different training protocols. AT programs have implemented high²⁴ and low²⁴ intensities, different types of exercise (cycling,²⁵ arm cycling,²⁶ walking,²⁷ aquatic exercise,²⁸ robot-assisted cycling or walking²⁹), short³⁰ or long³⁰ durations of training program, short³¹ or long³² sessions, and different modalities (continuous,¹³ interval,²⁴ combined³³). It is well known that the management of these different components of a training protocol will modify the neuromuscular and cardiovascular adaptations in individuals with MS.³² Although the majority of programs have shown beneficial effects on patients with MS, it is necessary to determine which stimulus will provide the most benefit for this population. In addition to the variables inherent to AT programs, other factors such as EDSS score should be taken into account because the psychophysiological and functional differences among individuals with MS with different EDSS scores may modify training adaptations.

List of abbreviations:

AT	aerobic training
BBS	Berg Balance Scale
CI	confidence interval
EDSS	Expanded Disability Status Scale
FSS	Fatigue Severity Scale
MS	multiple sclerosis
SMD	standardized mean difference
TUG	timed Up and Go
$\dot{V}O_2$	maximum oxygen uptake

To the best of our knowledge, no studies have conducted a systematic review with meta-analysis regarding the effects of AT on the aforementioned variables in individuals with MS. Other meta-analyses, such as that of Platta et al,³⁴ differ from the present study in that they analyzed different types of exercise and did not investigate the effect of training on functional capacity, balance, and fatigue. Therefore, given the wide variety of AT programs in the literature with heterogeneous samples, it is important to determine the optimal dosage of AT to ensure benefits for individuals with MS. Therefore, the aims of this study were (1) to evaluate the benefits of AT programs on cardiorespiratory fitness, functional capacity, balance, and fatigue in individuals with MS and (2) to determine the type of exercise, modality, frequency, and intensity of AT program that are most beneficial for people with MS via a systematic review with meta-analysis.

Methods

Design

We followed the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses statement³⁵ for this systematic review and meta-analysis. The study was registered in the International Prospective Register of Systematic Review (CRD42020199266).

Data sources and searches

We used the PubMed-Medline and Web of Science databases to search for articles from their inception through March 25, 2020. Two authors (L.A.C., D.J.R.C.) independently reviewed the titles and abstracts, identified and read full-text articles, extracted relevant information from the included articles, and assessed the methodological quality of the included clinical trials. In the event of a disagreement between the 2 reviewers, a third author (J.A.R.A.) was consulted to reach a consensus. The following keyword strategy was used: "multiple sclerosis" AND ("aerobic training" OR "aerobic exercise" OR "aerobic capacity" OR "endurance" OR "walking training" OR "walking exercise" OR "cycling training" OR "cycling" OR "cycling exercise" OR "cardiopulmonary").

Selection criteria

The specific inclusion criteria for studies were as follows: (1) examined the effect of an AT program lasting at least 2 weeks on cardiorespiratory fitness, functional capacity, balance, and/or fatigue; (2) enrolled participants with definite MS according to the McDonald criteria;³⁶ (3) available in English or Spanish language; and (4) provided enough information of outcome variables both at baseline and postintervention. Studies were excluded if they (1) used a sample population with other pathologies; (2) were observational studies; (3) were case study reports; (4) did not provide or specify numerical data on the specified variables; (5) examined only acute effects of interventions; or (6) combined AT program with other types of training (eg, yoga, resistance training).

Outcome variables

Maximum oxygen uptake ($\dot{V}O_{2max}$ and $\dot{V}O_{2peak}$) measured cardiorespiratory fitness. The following outcome variables represented overall functional capacity. The 2- and 6-minute walk tests were

used to assess walking endurance, whereas we used the 7.62-, 10-, and 12-meter walk tests to evaluate gait speed. In addition, the timed Up and Go Test (TUG) quantified functional capacity. We used the Berg Balance Scale (BBS) and the Fatigue Severity Scale (FSS) to analyze balance and fatigue, respectively. Studies that met the inclusion criteria had to include at least 1 of these variables; otherwise, they were excluded. Furthermore, the research question was formulated based on the PICO strategy,³⁸ in which P indicates participants (individuals with MS), I indicates intervention (AT programs), C indicates comparison (individuals with MS who did not perform an AT program), and O indicates outcomes (cardiorespiratory fitness, functional capacity, balance, and fatigue).

Study selection and data extraction

Two authors (L.A.C., D.J.R.C.) independently retrieved relevant articles. If needed, any disagreements were discussed and resolved by a third author (J.A.R.A.). The reference lists of included articles were also screened for more relevant articles, and the corresponding authors of some articles were contacted for nonreported information. Individually, 2 reviewers (L.A.C., D.J.R.C.) extracted data from the included studies. The following information was codified: site and country of the study, sex, age (y), weight (kg), height (cm), score on the EDSS (0-10; arbitrary units), time since diagnosis of MS (y), and subtype of MS. The characteristics of the AT programs included type of exercise, modality of exercise, duration of program training (wk), frequency (d/wk), intensity, sets, duration of sets (min), and recovery between sets (min).

Risk of bias assessment (study quality)

We used the modified Cochrane Collaboration tool to assess risk of bias based on judgment (high, low, or unclear) for each study.³⁷ This tool evaluated (1) randomness of the allocation sequence (selection bias); (2) concealment of the allocation sequence (selection bias), blinding of participants and personnel, and blinding to outcome assessment (performance and detection bias, respectively); (3) incomplete outcome data (attrition bias); (4) selective outcome reporting (reporting bias); and (5) any other biases. Thus, this tool's judgment is largely affected by the study's consideration of randomization and blinding. Two authors (L.A.C., D.J.R.C.) independently assessed the risk of bias. The funnel plot assessed publication bias and was analyzed using the Egger's test,³⁹ which detects symmetry in the funnel plot when there is a minimum of 10 studies available.

Data synthesis and statistical analysis

We performed the meta-analysis and statistical analysis using Review Manager Software (RevMan 5.2).⁴⁰ Effects sizes of outcomes between the AT and control groups, as well as the differences before and after the AT program, were expressed as mean difference, standardized mean difference (SMD), and 95% confidence interval (CI). We calculated the effect estimation using the inverse variance random effects method. The heterogeneity between studies was evaluated using the I^2 statistic, and between study variance was assessed using the τ^2 statistic.³⁹ I^2 values between 30%-60% were considered as moderate levels of heterogeneity. In addition, a τ^2 value >1 suggested the presence of substantial statistical heterogeneity. The statistical significance threshold was established using a P value $<.05$. Effect size threshold values were 0.2 for small effect, 0.5 for moderate effect, and 0.8 for large effect.⁴⁰

Effects of covariates: meta-regression and subanalysis

Subgroup analysis was conducted using the Review Manager software (RevMan 5.2) to examine the effect of categorical variables. Therefore, we divided studies into categories to evaluate the effect of the AT program, including intensity (low [$<40\%$ $\dot{V}O_{2max}$], moderate [$40\%-80\%$ $\dot{V}O_{2max}$], and high [$>80\%$ $\dot{V}O_{2max}$]),⁴¹ frequency (2, 3, or >3 sessions/wk), interval or continuous training, and cycling or walking modality. For those studies that did not determine the intensity using $\dot{V}O_{2max}$ values, previously published equivalence tables were used.⁴² In each study, the SMD and 95% CI before and after the AT program were calculated. The estimate of the effect was determined using the inverse variance random effects method. We calculated the difference between groups using the chi-square test. In addition, a random effects restricted maximum-likelihood estimator analyzed the effects of continuous covariates: age (y), EDSS, duration of disease (y), and duration of training (wk). These analyses were conducted using JASP, version 0.14.⁷ Significance was accepted at an α level of $\leq .05$.

Results

Search results and characteristics of included studies

A total of 1473 studies were identified in the initial search. After the duplicates were removed, 954 records were screened and 67 full-text articles were assessed. After applying the inclusion and exclusion criteria, 43 studies (45 AT, 26 control) were included in the quantitative analysis (Fig 1), 26 of which were randomized controlled trials.^{11-15,16,18,20,22-25,30,31,43-73}

General characteristics of studies

The participant characteristics and the AT programs are summarized in tables 1 and 2, respectively. There were 680 participants in the AT group and 390 in the control group. The participants' mean age was 46.0 years (range, 30-62y), and the mean EDSS score was 4.2 (range, 1.7-7.3). The average duration of the AT programs was 9.6 weeks (range, 2-48wk), with a weekly frequency of 3.2 sessions (range, 2-15). All studies were published between 1996-2020.

Risk of bias assessment

The risk of bias was high in the included studies owing to the lack of blinding of participants and personnel. However, this issue could not be omitted because of the peculiarity of the intervention (AT program vs no exercise) and should be taken into consideration. The risk of bias assessment is shown in supplemental figure S1 (available online only at <http://www.archives-pmr.org>).

Funnel plot and Egger's test

Visual inspection showed an absence of asymmetry of the variables included in the quantitative analysis (cardiorespiratory fitness: $Z=1.189$, $P=.234$; BBS: $Z=0.553$, $P=.580$; TUG: $Z=-0.442$, $P=.659$; and walking endurance: $Z=-0.468$,

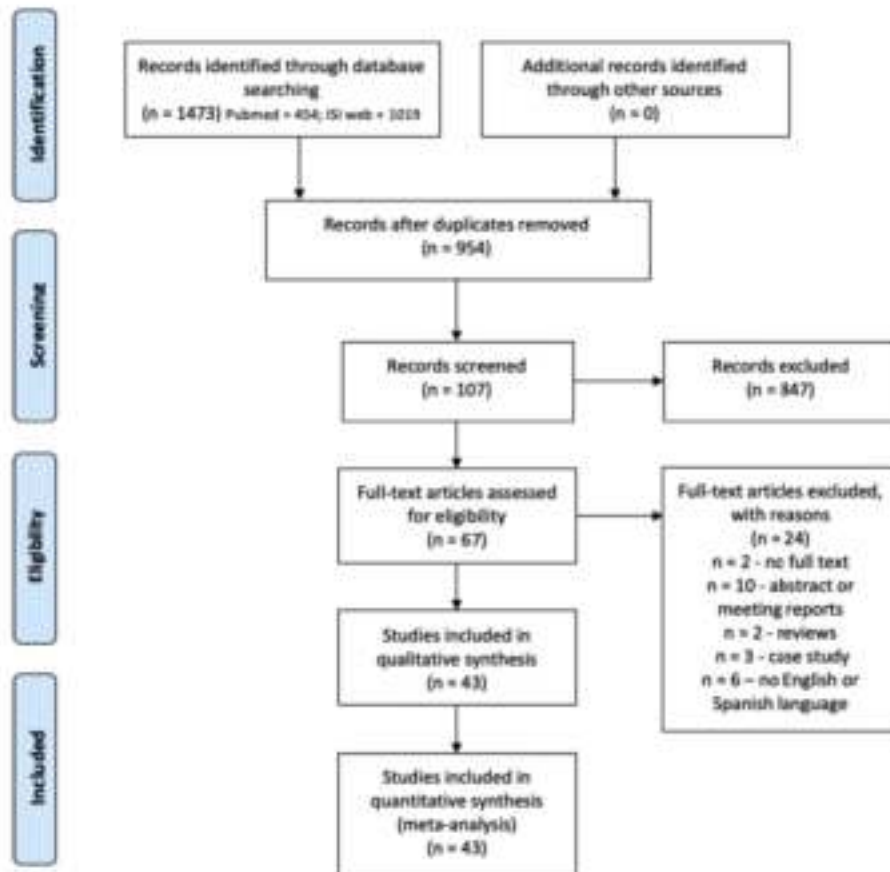


Fig 1 Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses flow diagram of study selection.

$P = .364$), except for gait speed ($Z = -2.187$, $P = .005$) and fatigue perception ($Z = -2.556$, $P = .011$), which showed significant asymmetry (supplemental fig S2, available online only at <http://www.archives-pmr.org/>).

Meta-analysis

Table 3 shows the overall time effects on the control and AT groups. The AT group demonstrated a small significant increase after training in cardiorespiratory fitness (SMD, 0.29; $P = .002$). In addition, the training program led to moderate and large effects on functional capacity (BBS: SMD, 3.49; $P < .001$; TUG: SMD, -1.14 , $P < .001$; gait speed: SMD, -1.19 , $P < .001$; and walking endurance: SMD, 0.46; $P < .001$) after training. The perception of fatigue in the trained individuals with MS also had a significant moderate improvement (SMD, -0.45 ; $P < .001$). However, we observed no significant difference when compared with the control group in aerobic performance (cardiorespiratory fitness, 0.14; $P = .19$) (fig 2).

Interestingly, we observed no significant differences between the AT and control groups in fatigue perception (fig 3). However, significant differences were observed between the AT and control group in BBS ($P = .02$), gait speed ($P = .02$), and walking

endurance ($P = .03$), favoring those participants who performed the AT program (fig 4).

Subgroup analysis and meta-regression

Subgroup analysis

We observed no significant pre-post differences between the subgroups in any of the variables except for gait speed (supplemental table 51, available online only at <http://www.archives-pmr.org/>), for which a greater increase in posttraining gait speed was observed when training was carried out using the continuous modality ($\chi^2 = 7.75$; $P = .005$) and the exercises were performed by walking ($\chi^2 = 9.36$; $P = .002$).

However, an improvement in cardiorespiratory fitness was only observed when training was performed at a moderate intensity (SMD, 0.30; 95% CI, 0.09-0.52; $P = .006$), 3 days per week (SMD, 0.31; 95% CI, 0.08-0.53; $P = .008$), using the continuous modality (SMD, 0.51; 95% CI, 0.16-0.85), and on a bicycle (SMD, 0.27; 95% CI, 0.04-0.51). With regards to BBS, significant improvements were observed when training was performed 3 (SMD, 0.80; 95% CI, 0.09-1.52) or more than 3 sessions per week (SMD, 0.49; 95% CI, 0.10-0.87), using the continuous modality (SMD, 0.44; 95% CI,

ARTICLE IN PRESS

Aerobic training in multiple sclerosis

5

Table 1 Characteristics of participants included in the quantitative analysis

Study	Group	n	Sex	Age, y	Weight, kg	Height, cm	EDSS	MS Phenotype	Duration of Disease, y
Ahmadi et al ¹⁷	AT	10	Women	36.8±9.2			2.4±1.2	Not reported	5.6±3.3
	CG	10	Women	36.7±9.3			2.3±1.3	Not reported	5.0±3.1
Ahmadi et al ¹⁷	AT	10	Women	36.8±9.2			2.4±1.2	Not reported	5.6±3.3
	CG	10	Women	36.7±9.3			2.3±1.3	Not reported	5.0±3.1
Bahmani et al ¹⁸	AT	25	Women	38.0±8.7			2.5±1.5	Not reported	6.9±6.8
	CG	21	Women	37.9±9.9			2.0±1.8	Not reported	7.2±6.6
Baquet et al ¹⁵	AT	34	Both	38.2±9.6			1.7±0.9	RRMS	8.1±5.7
	CG	34	Both	39.6±9.7			1.8±1.0	RRMS	9.1±7.7
Barclay et al ¹⁴	AT	15	Both	54.9±2.6			7.2±0.2	RRMS, PPMS, SPMS	14.6±2.3
	CG	9	Both	53.6±2.7			7.3±0.2	RRMS, PPMS, SPMS	16.9±4.5
Cakit et al ¹⁹	AT	14	Both	36.4±10.5			≤6	RRMS, SPMS	9.2±5.0
	CG	9	Both	35.5±10.9			≤6	RRMS, SPMS	6.6±2.4
Devasahyam et al ¹⁶	AT	10	Both	53.2±15.6			6.6±0.5	Not reported	17.6±10.2
Edwards et al ²⁰	AT	4	Both	57.3±8.0	70.6±19.5	161.1±10.4	6.3±0.5	MSRR, MSSP	22.3±5.3
	CG	4	Women	48.5±7.7	85.8±46.0	160.5±9.2	6.3±0.9	MSRR, MSSP	20.8±8.5
Feltham et al ¹⁹	AT	12	Both	52.3±2.1	72.6±2.8	169.9±3.0		Not reported	
	AT	9	Both	49.3±4.5	75.8±4.5	172.0±2.0		Not reported	
Feys et al ¹⁹	AT	15	Both	36.6±8.5				Not reported	8.1±6.1
	CG	15	Both	44.4±8.5				Not reported	9.2±5.3
Gervasoni et al ²¹	AT	15	Both	49.6±9.4			5.0±	RRMS, PPMS, SPMS	14.5±9.7
	CG	15	Both	45.7±8.9			5.5±	RRMS, PPMS, SPMS	15.5±10.3
Heine et al ¹⁹	AT	43	Both	43.1±9.8			2.5±0.5	RRMS, PPMS, SPMS	7±
	CG	46	Both	48.2±9.2			3.0±1.0	RRMS, PPMS, SPMS	12±
Huiskamp et al ¹⁹	AT	15	Women	38.1±8.1				Not reported	9.9±6.1
	CG	14	Both	44.7±7.5				Not reported	8.8±5.8
Jonsdottir et al ¹⁹	AT	26	Both	51.4±10.7			5.5±	Not reported	
Kara et al ¹⁹	AT	26	Both	43.0±10.3			3.2±1.9	RRMS	12.3±7.6
Keytsman et al ¹⁴	AT	18	Both	41.7±8.5		173.0±10.0	1.9±1.1	Not reported	
	CG	19	Both	41.5±9.9		175.0±10.0	No MS	No MS	
Killeff and Ashburn ²²	AT	6	Women	45.0±			4 to 6	Not reported	
Mahler et al ²³	AT	17	Both	51.0±10.0			3.0±	RRMS	13.17±
Mostert et al ¹⁹	AT	13	Both	45.2±8.7	63.2±11.5	166.9±9.2	4.6±1.2	RRMS, PPMS	11.2±8.5
	CG	13	Both	43.9±13.9	64.4±13.2	167.9±6.5	4.5±1.9	RRMS, PPMS	12.6±8.1
Newman et al ²⁴	AT	16	Both	53.6±8.7		168.2±9.5		N/A	17.3±8.3
Niwald et al ¹⁹	AT	21	Both	57.2±7.6			5 to 6	Not reported	13.9±11.5
	CG	32	Both	59.7±4.2			5 to 6	Not reported	13.9±11.5
Orban et al ¹⁹	AT	10	Both	44.7±9.4			3.5±0.5	RRMS	14.6±6.5
	CG	7	Both	48.7±8.4			3.0±1.0	RRMS	20.2±10.4
Penuzzi et al ¹⁴	AT	8	Both	44.4±7.6			4.8±0.9	RRMS	11.6±5.5
Penuzzi et al ¹⁴	AT	11	Both	42.0±12.0		163.0±7.0	3.5±0.8	RRMS	12.4±4.0
	AT	21	Both	41.1±2.0	66.9±2.9	168.9±2.0	3.8±0.3	N/A	9.3±1.6
Petajan et al ¹⁹	CG	25	Both	39.0±1.7	74.7±4.0	171.3±1.9	2.9±0.3	N/A	6.2±1.1
	AT	4	Both	57.3±6.0			6.3±0.9	RRMS, SPMS	22.3±5.3
Pompa et al ¹⁹	AT	21	Both	47.0±11.7			6.6±0.4	N/A	17.1±9.1
Rampello et al ¹¹	AT	6	Both	44.0±6.0			3.5±	N/A	6.0±4.0
	CG	5	Both	44.0±6.0			3.5±	N/A	6.0±4.0
Ratchford et al ¹⁶	AT	5	Both	50.0±			6.5±0.5	PPMS, SPMS	13.0±
Sahapathy et al ¹⁹	AT	5	Both	55.0±7.0				N/A	10.0±10.0
Samaei et al ¹¹	AT	16		33.9±7.3	69.2±10.4	165.8±8.2		RRMS	4.8±3.3
	AT	15		32.1±7.6	66.8±11.9	162.9±7.4		RRMS	4.5±2.8
Sandroff et al ²⁵	AT	5	Women	41.6±11.5			3.0±	RRMS	11.4±9.8
	CG	5	Women	44.2±8.6			2.5±	RRMS	12.2±7.9
Schmidt and Wonneberger ²³	AT	20	Both	37.4±8.7	73.2±18.8	169.6±9	1.8±0.5	RRMS	7.8±6.8
	CG	24	Both	39.9±8.7	72.6±14.7	171.9±10	2.0±0.6	RRMS	7.7±5.8
Schulz et al ¹¹	AT	15	Both	39.0±9.0			2.0±1.4	RRMS	11.4±1.6
	CG	13	Both	30.0±11.0			2.5±0.8	RRMS, PPMS, SPMS	11.4±1.6

(continued on next page)

ARTICLE IN PRESS

6

L. Andreu-Caravaca et al

Table 1 (continued)

Study	Group	n	Sex	Age, y	Weight, kg	Height, cm	EDSS	MS Phenotype	Duration of Disease, y
Skjærbaek et al ¹³	AT	6	Both	62±5.9	71.9±6.3	172.0±9.0	6.5 to 8	PPMS, SPMS	
	CG	5	Both	55.2±8.2	84.5±20.6	169.0±10.0	6.5 to 8	PPMS, SPMS	
Straudi et al ¹⁴	AT	8	Both	49.6±12.0			5.8±0.8	RRMS, PPMS, SPMS	17.1±12.0
	CG	8	Both	61.0±8.8			5.7±0.7	RRMS, PPMS, SPMS	18.6±10.8
Straudi et al ¹⁵	AT	12	Both	49.9±7.5			4.9±0.6	RRMS, PPMS, SPMS	12.2±6.9
	CG	12	Both	55.3±13.8			4.8±0.5	RRMS, PPMS, SPMS	18.2±9.5
Straudi et al ¹⁶	AT	27	Both	52.3±11.1			6.4±0.4	PPMS, SPMS	13.3±6.6
	CG	25	Both	54.1±11.4			6.5±0.4	PPMS, SPMS	17.8±8.7
Straudi et al ¹⁷	AT	36	Both	56.0±11.0			6.5±0.5	PPMS, SPMS	12.0±
Swank et al ¹⁸	AT	9	Both	42.6±8.7			3.0±1.7	RRMS	3.2±1.4
Tollari et al ¹⁹	AT	14	Both	48.1±5.7	55.6±5.3	169.3±4.7	5.0±0.5	RRMS, SPMS	13.2±4.4
	CG	12	Both	44.4±6.7	57.9±7.8	173.5±6.3	5.0±0.5	RRMS, SPMS	14.0±4.1
Van den Berg et al ²¹	AT	8	Both	30-65				N/A	
	CG	8	Both	30-65				N/A	
Vaney et al ²²	AT	23	Both	54.2±11.3			5.7±1.1	N/A	

NOTE. Data are presented as mean ± SD.

Abbreviations: CG, control group; N/A, not available; PPMS, primary progressive multiple sclerosis; RRMS, relapse remitting multiple sclerosis; SPMS, secondary progressive multiple sclerosis.

0.16-0.71), and walking (SMD, 0.45; 95% CI, 0.15-0.75). According to the TUG test, mobility improved in all categories and only when training was carried out 3 times a week (SMD, -0.47; 95% CI, -0.87 to -0.07). Concerning gait speed, walking velocity improved when training was conducted at a low intensity (SMD, -0.75; 95% CI, -1.22 to -0.27), 3 sessions a week (SMD, -0.76; 95% CI, -1.23 to -0.29), using the continuous modality (SMD, -1.62; 95% CI, -2.55 to -0.70), and walking (SMD, -1.63; 95% CI, -2.46 to -0.80). On the other hand, walking endurance improved when training was carried out at a low intensity (SMD, 0.81; 95% CI, 0.26-1.36), 3 times a week (SMD, 0.47; 95% CI, 0.23-0.71) or more than 3 sessions per week (SMD, 0.65; 95% CI, 0.18-1.13), with interval (SMD, 0.28) or continuous (SMD, 0.65) modalities, and walking (SMD, 0.51; 95% CI, 0.31-0.70). Finally, fatigue perception decreased with low intensity (SMD, -0.85; 95% CI, -1.32 to -0.37), 3 sessions per week (SMD, -0.48) or more than 3 sessions per week (SMD, -0.43), the continuous modality (SMD, -0.43; 95% CI, -0.66 to -0.20), and walking (SMD, -0.55) or cycling (SMD, -0.39).

Meta-regression analysis

The results from the meta-regression model are presented in supplemental table S2 (available online only at <http://www.archives-pmr.org>) and supplemental figure S2 (available online only at <http://www.archives-pmr.org>). Meta-regression analyses showed no significant relationships between the variables except for the BBS test. We observed a negative relationship between age (omnibus test, 0.012), EDSS (omnibus test, 0.004), duration of disease (omnibus test, 0.007), and BBS test.

Discussion

The present study reviewed and analyzed the available evidence regarding AT programs in individuals with MS. The main findings of this systematic review with meta-analysis were that AT improves gait speed, walking endurance, and balance compared with the

control group. Cardiorespiratory fitness and fatigue perception also improved, although no differences were found with the control group. In the subgroup analysis, gait speed showed a greater effect when an AT program was performed walking and using the continuous modality. On the other hand, meta-regression analyses showed no significant relationships between the analyzed variables except for the BBS test, for which a negative relationship was observed between age, EDSS, duration of disease, and BBS test.

Cardiorespiratory fitness

$\dot{V}O_{2max}$ and $\dot{V}O_{2peak}$ increased after the AT programs. However, no significant differences were observed compared with the control group. The lack of difference between the AT and control groups may be explained by the large variety of programs used (intensity, duration), as well as by the heterogeneity of the study samples (age, EDSS, sex). In most of the studies in this meta-analysis, the AT groups improved their cardiorespiratory fitness after the AT program, whereas control groups did not show changes or had decreased their levels.^{20,22,23,30,35,37,49-51} In general, individuals with MS exhibit lower $\dot{V}O_{2peak}$ and $\dot{V}O_{2max}$ compared with the general population.²³ Previous studies suggest that these lower values are mainly due to the decreased level of daily activity²³ and not necessarily caused by a problem at the physiological level. Therefore, Feltham et al²⁰ affirm that adaptations at the cardiovascular level in patients with MS are similar to the healthy population. Based on these results, the decreased cardiorespiratory fitness in individuals with MS is caused by an effect of sedentary lifestyle and inactivity, which underlines the importance of implementing training programs in this population. Improvements in $\dot{V}O_{2max}$ and $\dot{V}O_{2peak}$ may be due to increased peak cardiac output and peak difference in arteriovenous oxygen.²⁰ An increment in peak stroke volume, mitochondrial density, and muscle oxidative enzymes are the underlying factors that lead to an increase in peak cardiac output and the peak difference in arteriovenous oxygen. Other studies have indicated that individuals with neurologic disabilities have decreased cardiorespiratory fitness

ARTICLE IN PRESS

Aerobic training in multiple sclerosis

7

Table 2 Characteristics of the training programs included in the quantitative analysis

Study	Type of Exercise	Modality	Duration, wk	Frequency, Sessions/wk	Sets	Intensity	Set Duration, min	Rest Between Sets, min
Ahmadi et al. ¹²	Walk on treadmill	Continuous	8	3	1	40%-75% MHR	30	-
Ahmadi et al. ¹³	Walk on treadmill	Continuous	8	3	1	40%-75% MHR	30	-
Bahmani et al. ¹⁴	Walk on treadmill or bicycle ergometer	Continuous	8	3	1	Slightly exhausted	25-35	-
Baquet et al. ¹⁵	Bicycle ergometer	Interval	12	2-3	3-5	60% $\dot{V}O_{2max}$	3-20	2-5
Barclay et al. ¹⁶	Bicycle ergometer	Continuous	4	5	1	12-14 RPE	26	-
Cakit et al. ¹⁷	Bicycle ergometer	Interval	8	2	15	40% TMW	2	2
Devasahyam et al. ¹⁸	Walk on treadmill	Continuous	10	3	1	40%-65% HRR	30	-
Edwards et al. ¹⁹	Bicycle ergometer with FES	Continuous	24	3	1	50 rpm	10-30	-
Feltham et al. ²⁰	Bicycle ergometer	Continuous	12	2	1	45% peak power	20	-
Feltham et al. ²¹	Bicycle ergometer	Interval	12	2	20	90% peak power	0.5	0.5
Feys et al. ²²	Walk	Interval	12	3	1-10	5-10 km/h	1-30	1-4
Gervasoni et al. ²³	Walk on treadmill	Continuous	2	6	1	11-12 RPE	15	-
Heine et al. ²⁴	Bicycle ergometer	Interval	16	3	6	40%-80% peak power	1-3	-
Huiskamp et al. ²⁵	Walk	Interval	12	3	1-10	5-10 km/h	1-30	1-4
Jonsdottir et al. ²⁶	Walk on treadmill	Continuous	4	4-5	1	10 min <14 to 30 min >14 RPE	30	-
Kara et al. ²⁷		Continuous	8	2	1	60% MHR	20	-
Keytsman et al. ²⁸	Bicycle ergometer	Continuous and interval	24	2	1-3	60%-90% HR_{max}	1-60	1-3
Kiloff and Ashburn ²⁹	Bicycle ergometer	Continuous	12	2	1	60%-80% HR_{max}	30	-
Mahler et al. ³⁰	Walk on treadmill	Interval	4	3	3	65% MHR	15	5
Mostert et al. ³¹	Bicycle ergometer	Continuous	4	5	1	Aerobic threshold	30	-
Newman et al. ³²	Walk on treadmill	Continuous	4	3	1	55%-85% MHR	30	-
Niwald et al. ³³	Bicycle ergometer	Continuous	4	15	1	25-100 W/min	10	-
Orban et al. ³⁴	Walk on treadmill or bicycle ergometer	Continuous	8	4	1	70% MHR	30	-
Peruzzi et al. ³⁵	Walk on treadmill with virtual reality	Interval	6	2	3	80% GS in 10-MWT	10	5
Peruzzi et al. ³⁶	Walk on treadmill	Interval	6	2	3	80% GS in 10-MWT	10	5
Petajan et al. ³⁷	Bicycle ergometer	Continuous	15	3	1	60% $\dot{V}O_{2max}$	30	-
Pilardi et al. ³⁸	Bicycle ergometer with FES	Continuous	24	3	1	Moderate to vigorous		
Pumpa et al. ³⁹	Walk on treadmill with RAGT	Continuous	4	3	1	1.3-1.8 km/h	20	-
Rampello et al. ⁴⁰	Bicycle ergometer	Continuous	8	3	1	60%-80% TMW	30	-
Ratchford et al. ⁴¹	Bicycle ergometer with FES	Continuous	24	3	1		60	-
Sabapathy et al. ⁴²	Upper and lower limb ergometers	Interval	8	2	8		5	2
Samuel et al. ⁴³	Walk on treadmill (downhill)	Continuous	4	3	1	85% MHR	30	-
Samuel et al. ⁴⁴	Walk on treadmill (uphill)	Continuous	4	3	1	85% MHR	30	-
Sandhoff et al. ⁴⁵	Walk on treadmill	Continuous	12	3	1	40%-80% HRR	15-40	-
Schmidt and Wonneberger ⁴⁶	Walk on treadmill	Continuous and interval	48	3	1-3	65%-80% MHR	5-30	-
Schulz et al. ⁴⁷	Bicycle ergometer	Continuous	8	2	1	75% peak power	30	-
Skjærbaek et al. ⁴⁸	Arm ergometer	Interval	4	2-3	6	65%-75% $\dot{V}O_{2max}$	3	-

(continued on next page)

ARTICLE IN PRESS

8

L. Andreu-Caravaca et al

Table 2 (continued)

Study	Type of Exercise	Modality	Duration, wk	Frequency, Sessions/wk	Sets	Intensity	Set Duration, min	Rest Between Sets, min
Straudi et al ¹⁶	Walk on treadmill with RAGT	Continuous	6	2	1	3 km/h	30	-
Straudi et al ¹⁷	Walk on treadmill	Continuous	2	5	1	0.9-2.9 km/h	30	-
Straudi et al ¹⁸	Walk on treadmill with RAGT	Continuous	6	2	1	0.1-3 km/h	30	-
Straudi et al ¹⁹	Walk on treadmill with RAGT	Continuous	4	2	1	0.50 m/s	30	-
Swank et al ²⁰	Walk on treadmill and upper ergometer	Continuous	8	2	1	50%-70% $\dot{V}O_{2max}$ achieved during 6-MWT	30	-
Tollar et al ²¹	Bicycle ergometer	Continuous	5	5	1		40	-
Van den Berg et al ²²	Walk on treadmill	Continuous	4	3	1	55% MHR	30	-
Vaney et al ²³	Walk on treadmill with RAGT	Continuous	3	3	1	Self-selected	30	-

Abbreviations: 6-MWT, 6-minute walk test; 10-MWT, 10-meter walk test; FES, functional electrical stimulation; GS, gait speed; HR_{max}, maximum heart rate; HRR, heart rate reserve; MHR, maximal heart rate; RAGT, robot-assisted gait trail training; RPE, rating of perceived exertion; THW, tolerated maximal workload.

due to impairments in central motor commands, which cause early fatigue and volitional termination during an incremental exercise test or by impairments in the autonomic nervous system.⁷⁶ In addition, the association between cardiorespiratory fitness and cortical plasticity,⁷⁷ thalamic, hippocampal, and basal ganglia volumes,⁷⁸ and gray matter volume and white matter integrity⁷⁹ found in patients with MS emphasizes the importance of improving cardiorespiratory fitness in this population.

Recent research has defined a $\dot{V}O_{2peak}$ normative value of 25.5 ± 5.2 mL/kg/min as the threshold value for reducing the risk of mortality and cardiovascular event in individuals with MS.⁸⁰ In this systematic review with meta-analysis, the AT group showed a premean $\dot{V}O_{2peak}$ of 24.88 mL/kg/min, below the established normative value, whereas the postvalue reached 25.78 mL/kg/min. On the other hand, the control group had a premean $\dot{V}O_{2peak}$ of 26.99 mL/kg/min and a post-value of 26.32 mL/kg/min. The difference in the predata between the control group and the experimental group may be due to heterogeneity in the samples. Thus, increased cardiorespiratory fitness should be a major goal in rehabilitation, which would result in better fatigue resistance and adherence to training. Furthermore, a strong relationship has been identified between the aerobic capacity of MS patients and many variables such as disease duration, neurologic disability, strength, vitamin D levels, cognitive processing speed, quality of life, and fatigue, among others.⁸¹

Although measuring cardiorespiratory fitness with $\dot{V}O_{2peak}$ is the criterion standard, there are certain limitations when using it with patients with MS, which may explain why no significant group differences (ie, control group) were found in the present meta-analysis. There is some controversy in the literature regarding which criteria best establish the maximum aerobic capacity in patients with MS, as it is not clear that all patients with MS can achieve such levels. Criteria regarding energy substrates⁸² or heart rate plateau⁸³ should be taken with caution in the population with MS. In addition, other measurement variables, such as test duration or instrument used to perform the test, can also modify the results.⁸⁴ These factors are the main reasons why we

included both $\dot{V}O_{2peak}$ and others $\dot{V}O_{2max}$ for this meta-analysis, even though the latter is the most important variable when measuring the individual's maximum cardiovascular capacity. Some authors state that $\dot{V}O_{2max}$ is a valid variable in patients with an EDSS score lower than 4,⁸⁵ but not for patients with an EDSS value >6, for whom the validity of the test decreases mainly due to leg impairment.⁷⁷ However, in the regression conducted in our meta-analysis, no interaction was found between $\dot{V}O_{2max}$ or $\dot{V}O_{2peak}$ and the EDSS score.

When training was performed at a moderate intensity 3 days per week using the continuous modality and on a bicycle ergometer, a greater improvement in cardiorespiratory fitness was observed in this meta-analysis. In line with our results, a review conducted by Latimer-Cheung et al⁷ reported that a moderate intensity (approximately 60% $\dot{V}O_{2peak}$) with a weekly frequency of 2-3 days are adequate stimuli to improve cardiovascular capacity in people with MS. Regarding the type of exercise, studies found better results in those groups that used a bicycle ergometer, although the use of both treadmills and bicycle ergometers are recommended for individuals with MS.³⁴ However, individuals with MS who have an EDSS scale >4 may have problems and discomfort when walking either on a treadmill⁸⁶ or on a track, mainly due to spasticity and muscle weakness of the lower body.⁸⁷ In addition, neuromuscular impairment limits patients with MS to reach a certain intensity to improve $\dot{V}O_{2max}$. Thus, bicycle ergometer training can be more effective, as it is less demanding on the musculoskeletal system and allows a patient with MS to reach a sufficient intensity to obtain cardiorespiratory enhancements.

Functional capacity and balance

AT programs lead to an improvement in functional capacity (gait speed and walking endurance [TUG]) and balance in individuals with MS compared with the control group. In line with our results, several systematic reviews have concluded that both AT and resistance training improves walking, mobility, and balance in patients with MS.^{37,38} This evidence is critical because walking

ARTICLE IN PRESS

Aerobic training in multiple sclerosis

9

Table 3 Effects of aerobic training program in the control and AT groups

	Groups, n	Participants, n	IV Random, 95% CI	Overall Effect	Heterogeneity			
			Effect (95% CI; LB-UB)	Z (P Value)	τ^2	I^2	P Value	I^2 , %
Cardiorespiratory Fitness								
Cardiorespiratory fitness, SMD								
CG	11	189	0.13 (-0.07 to 0.34)	1.28 (.200)	0.00	7.09	.930	0
AT	15	230	0.29 (0.10-0.47)	3.06 (.002)	0.00	8.76	.550	0
Functional capacity								
TUG, SMD								
CG	6	65	-0.07 (-0.42 to 0.27)	0.40 (.690)	0.00	0.38	>.99	0
AT	12	189	-1.14 (-1.64 to -0.64)	3.58 (<.001)	0.00	8.79	.640	0
Gait speed, SMD								
CG	10	136	-0.53 (-0.23 to 1.28)	1.36 (.170)	1.27	71.29	<.001	87
AT	20	294	-1.19 (-1.81 to -0.58)	3.81 (<.001)	1.72	198.31	<.001	90
Walking endurance, SMD								
CG	13	154	0.02 (-0.21 to 0.24)	0.14 (.890)	0.00	2.62	>.99	0
AT	23	292	0.46 (0.30-0.63)	5.44 (<.001)	0.00	19.16	.640	0
Balance								
BBS, MD								
CG	5	72	0.71 (-1.20 to 2.62)	0.73 (.470)	0.12	4.09	.390	2
AT	10	198	3.49 (1.80-5.18)	4.05 (<.001)	2.00	12.92	.170	30
Fatigue perception								
FSS, SMD								
CG	11	210	-0.08 (-0.28 to 0.11)	0.87 (.380)	0.00	6.81	.740	0
AT	15	245	-0.45 (-0.68 to -0.23)	3.92 (<.001)	0.00	19.86	.130	30

Abbreviations: CG, control group; CI, confidence interval; IV, inverse variance method; LB, lower bound; MD, mean difference; UB, upper bound.

mobility³⁹ is impaired as a result of disease progression in MS, and exercise training is a nonpharmacologic treatment that can positively affect walking mobility.⁴¹ In our results, gait speed improved significantly after the AT program and compared with the control group. Gait speed is a crucial parameter because it has been associated with the risk of mortality in cardiovascular disease,⁴⁰ so our results confirm that AT is a promising treatment for patients with MS.

Overall, we found greater increases in functional capacity when training was performed at low to moderate intensity, 3 days per week, continuous, and walking. The intensity of the AT programs is a moderator of cardiovascular adaptations.⁴¹ However, although the cardiovascular system influences the execution of the functional tests analyzed in this meta-analysis, the muscular system is the most important factor that conditions performance in these tests, especially in individuals with MS.⁴² In this context and knowing that

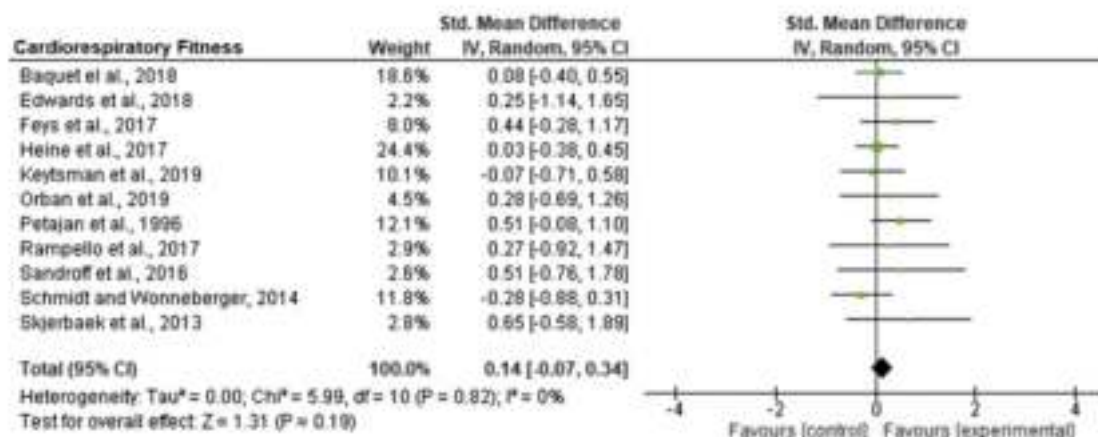


Fig 2 Effects of AT vs the control group on aerobic performance. Forest plot showing the results of random effects meta-analysis for AT compared with the control group, shown as SMD with 95% CIs on cardiorespiratory fitness in individuals with MS. Green squares represent the mean difference in training effect with the lower and upper 95% CI limits. The size of the square represents the relative weight of each study in relation to the overall effect. Black diamonds represent the overall effect of training. Total cardiorespiratory fitness: 0.14 (95% CI, -0.07 to 0.34; P = .19). IV, inverse variance.

ARTICLE IN PRESS

10

L. Andreu-Caravaca et al.

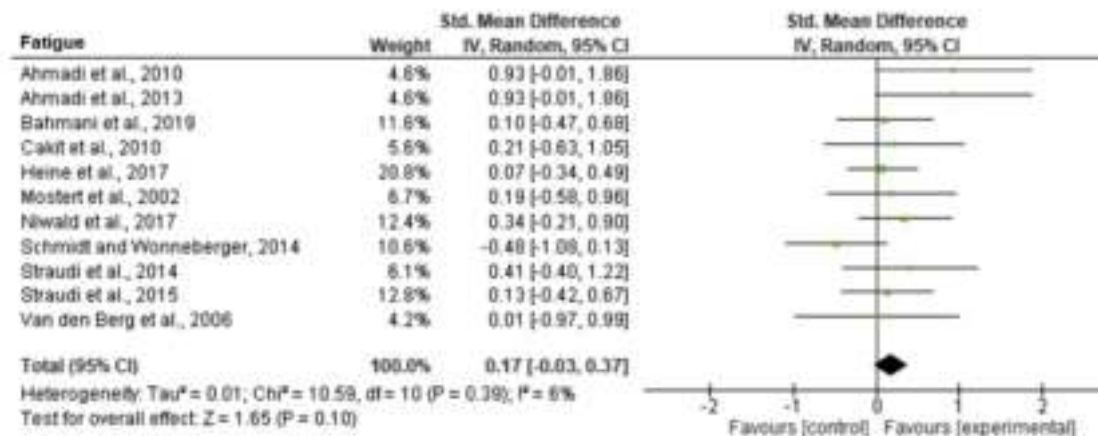


Fig 3 Effects of AT vs the control group on fatigue perception. Forest plot showing the results of a random effects meta-analysis for AT compared with the control group, shown as SMD with 95% CIs on fatigue perception in individuals with MS. Green squares represent the mean difference in training effect with the lower and upper 95% CI limits. The size of the square represents the relative weight of each study in relation to the overall effect. Black diamonds represent the overall effect of training. Total fatigue perception: 0.17 (95% CI, -0.03 to 0.37; $P = .10$). IV, inverse variance.

individuals with MS present accentuated muscular weakness³⁷ and spasticity³⁸ in the lower limbs, the importance of intensity must be taken with caution when the objective of an AT program is to improve functional capacity. Concerning the dichotomy between continuous vs interval modalities in AE, there is no clear consensus in the literature about which has a greater effect on functional capacity. Although our results indicate that continuous training has the highest effect on functional capacity, we found studies in the literature that showed benefits of interval training vs continuous,^{93,94} whereas other authors have found similar results between both protocols^{97,98} in populations with other pathologies. Most of these studies used a correct protocol, as they match all other training variables (ie, volume or intensity). To our knowledge, there are no studies that compare the effects of interval vs continuous AT on functional capacity in individuals with MS, so more studies are needed to explore the difference between both types of AT programs in this population. With regard to the type of exercise, AT programs that used walking exercise had greater improvements in functional capacity and balance compared with those performed on a bicycle. As mentioned above, both walking and cycling are suitable training methods for individuals with MS.³⁴ However, it is reasonable to state that the beneficial effects on functional capacity (mobility, walking endurance, gait speed) was greater in the walking training programs. In addition, another important factor that may explain the greater effect on functional capacity in walking AT programs may be the walking economy. If MS patients achieve an improvement in this variable through training, they can be much more efficient at low intensities, as found in walking AT, even without improvement in $\dot{V}O_{2max}$. For intensity, only subgroups with low and moderate intensities were analyzed, without significant differences found between them. There were no studies that analyzed the effects of high intensity aerobic training on functional capacity.

Fatigue

Fatigue perception decreased after the AT program, without significant group differences with respect to control group. Although

short-term programs are shown to be effective in improving fatigue perception in individuals with MS, longer-term programs could have made the group differences (AT vs control group) more evident and statistically significant. In the present meta-analysis, 15 studies analyzed the effect of AT on fatigue,^{13,17,18,22,24,43,45,46,50,51,56,60,67} a total of 11 of which were randomized controlled trials. The perception of fatigue measured with the FSS questionnaire decreased in all studies, except those of Schmidt and Wonneberger²³ and Bahmani et al.,⁵¹ in which AT did not produce a decrease in this variable. Both studies used moderate intensities, lasting 8 and 48 weeks, respectively. One possible reason for the lack of change could be the low level of initial fatigue perception in the AT participants, especially in the study by Schmidt and Wonneberger,²³ in which the pre-fatigue value in FSS was 2.8 ± 1.0 . Recent research has associated fatigue perception with physical activity and sedentary behavior in patients with MS.¹⁰⁴ These authors claim that individuals with higher symptomatic fatigue spend more hours of physical inactivity over the course of a day, so it is suggested that there needs to be a reversal in sedentary behavior to help decrease symptomatic fatigue in patients with MS. In addition, the level of daily physical activity has also been related to physical function and strength in individuals with MS,¹⁰⁵ demonstrating that individuals who perform more daily physical activity had better neuromuscular and physical functions. One study suggests that AT modifies serum IL-10, tumor necrosis factor- α , and adipokine levels, so this may be the underlying cause of decreases in fatigue and increases in quality of life in MS.¹⁰⁵ This interrelationship between fatigue, sedentary behavior, and physical function highlights the importance of decreasing fatigue perception in patients with MS.

Study limitations

There are several limitations to this study that must be considered. It has not been possible to conduct subanalyses on the sex variable because there were not enough studies that distinguished between women and men, which could distort the results because, as it has been seen in the literature, sex is a key factor in the development

ARTICLE IN PRESS

Aerobic training in multiple sclerosis

11

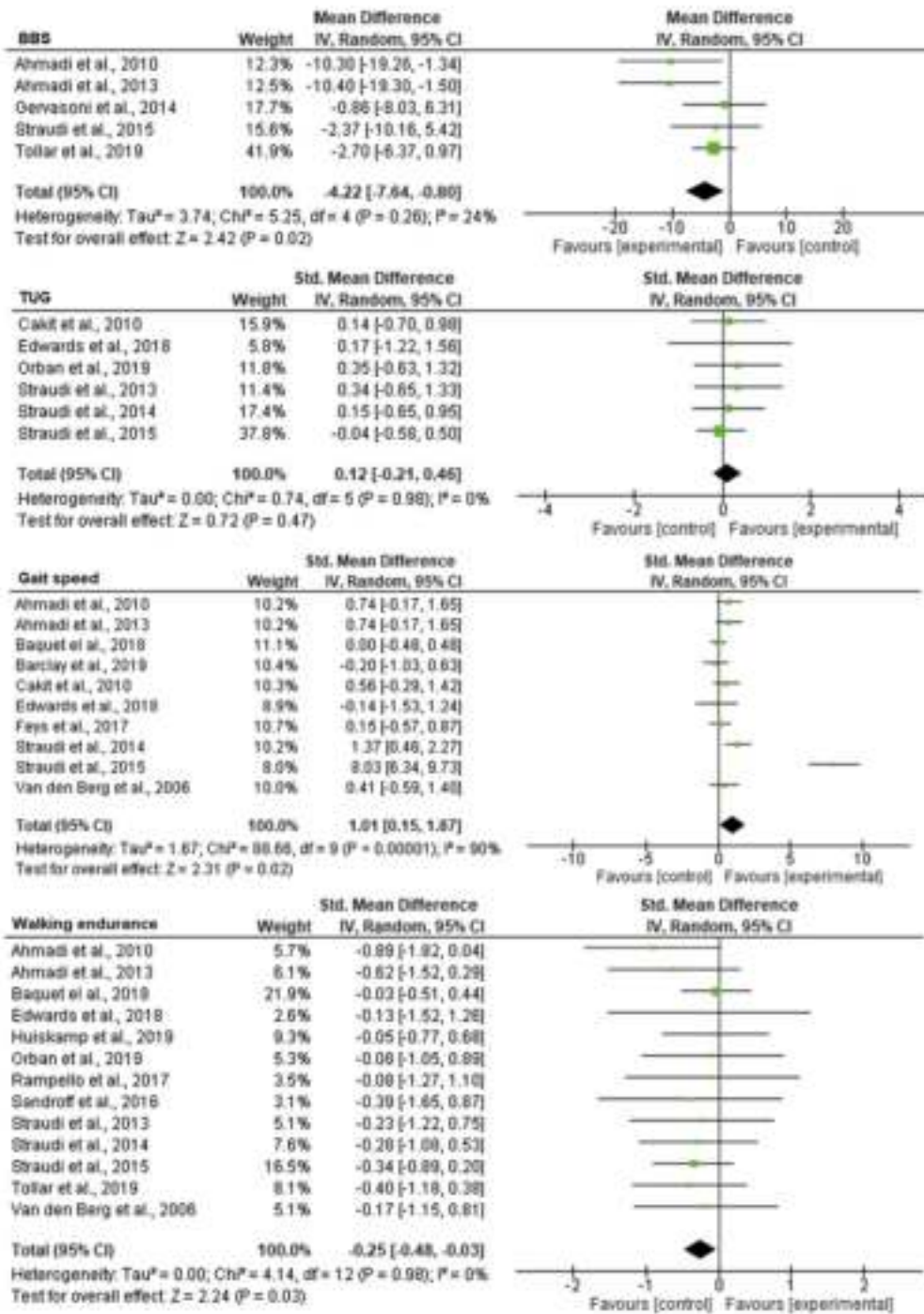


Fig 4 Effects of AT vs the control group on functional capacity and balance. Forest plot showing the results of random effects meta-analysis for AT compared with the control group, shown as SMD with 95% CIs on functional capacity (BBS, TUG, gait speed, and walking endurance) in individuals with MS. Green squares represent the mean difference in training effect with the lower and upper 95% CI limits. The size of the squares represents the relative weight of each study in relation to the overall effect. Black diamonds represent the overall effect of training. Total BBS: -4.22 (95% CI, -7.64 to -0.80 ; $P = .02$); TUG: 0.12 (95% CI, -0.21 to 0.46 ; $P = .47$); gait speed: 1.01 (95% CI, 0.15 - 0.02 ; $P = .47$); walking endurance: -0.25 (95% CI, -0.48 to -0.03 ; $P = .03$). IV, inverse variance.

of aerobic capacity, mainly due to morphophysiological factors. More research is needed to deepen the understanding of how AT affects men and women with MS. Another limitation is that most of the samples in the included studies were composed of individuals with different MS subtypes (ie, relapse remitting multiple sclerosis, secondary progressive multiple sclerosis, primary progressive multiple sclerosis), which did not allow us to identify the effect of an AT program on each of these subtypes. In addition, the present systematic review with meta-analysis includes studies that were not randomized controlled trials, so the risk of bias is greater. In addition, some studies did not provide specific data on EDSS, which does not allow us to carry out a more detailed analysis with regard to the degree of disability of the sample. An additional limitation is that 2 different variables have been used to measure cardiorespiratory fitness, $\dot{V}O_{2peak}$ and $\dot{V}O_{2max}$. However, these variables were calculated through an incremental test at exhaustion in all studies, so the difference in the values of both variables is presumably insignificant.

Conclusions

We conducted a meta-analysis that analyzed the effects of AT on cardiorespiratory fitness, functional capacity, balance, and fatigue in individuals with MS. In addition, we identified the most effective dosage of AT that would optimize the aforementioned variables. AT was associated with improvements in gait speed, walking endurance, and balance and with significant differences compared with the nontraining group. Cardiorespiratory fitness and fatigue also improved with aerobic training but without differences from the control group. In addition, subgroup analysis suggests that training using continuous and walking methods could optimize gait speed.

Suppliers

- RevMan 5.2; Cochrane Collaboration.
- JASP, version 0.14; University of Amsterdam.

Keywords

Endurance training; Exercise; Neurological disorders; Physical fitness; Rehabilitation

Corresponding author

Jacobo Á. Rubio-Arias, PhD, Department of Education, University of Almería, 04120 Almería, Spain. E-mail address: jararias@ual.es.

References

- Lucchinetti C, Brück W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, Lucchinetti H. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol* 2000;47:707-17.
- Brenner F, Chandranan D, Angood C, et al. Atlas of multiple sclerosis 2013: a growing global problem with widespread inequity. *Neurology* 2014;83:1022-4.
- Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;33:1444-52.
- Robinson AG, Demert AM, Snowdon DA. Treadmill training may be an effective form of task-specific training for improving mobility in people with Parkinson's disease and multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Physiotherapy* 2019;105:174-86.
- Lattner-Cheung AE, Pilati LA, Hicks ML, et al. Effects of exercise training on fitness, mobility, fatigue, and health-related quality of life among adults with multiple sclerosis: a systematic review to inform guideline development. *Arch Phys Med Rehabil* 2015;94:1800-28.
- Brenner F, Pohl F. Fatigue and depression in multiple sclerosis: pharmacological and non-pharmacological interventions. *Acta Neurol Scand* 2018;134:47-54.
- Uthoff W. Untersuchungen über die bei der multiplen Herdsklerose vorkommenden Angewandungen [German]. *Arch Psychiatr Nervenkr* 1900;21:55-116.
- Sooek EM, Meil RW. Physical activity behaviors in individuals with multiple sclerosis: roles of overall and specific symptoms, and self-efficacy. *J Pain Symptom Manage* 2008;36:46-53.
- Gebben GM, Grigoby SA, Winant DM. Effects of an aquatic fitness program on the muscular strength and endurance of patients with multiple sclerosis. *Phys Ther* 1984;64:653-7.
- Meil RW, Gosney JL. Effect of exercise training on quality of life in multiple sclerosis: a meta-analysis. *Mult Scler J* 2008;14:129-35.
- Scholz KH, Gold SM, Witte J, et al. Impact of aerobic training on immune-endocrine parameters, neurotrophic factors, quality of life and coordinative function in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2004; 225:11-8.
- Ahmadi A, Arasno AA, Nikbakht M. The effects of a treadmill training programme on balance, speed and endurance walking, fatigue and quality of life in people with multiple sclerosis. *Int Sport J* 2010;11:369-77.
- Ahmadi A, Arasno AA, Nikbakht M, Zahedi-nejad S, Rajabpour M. Comparison of the effect of 8 weeks aerobic and yoga training on ambulatory function, fatigue and mood status in MS patients. *Iran Red Crescent Med J* 2013;15:449-54.
- Langrock-Christensen M, Grønli L, Erød MK, et al. Efficacy of high-intensity aerobic exercise on brain MRI measures in multiple sclerosis. *Neurology* 2021;96:1-34.
- Hani J, Bloch W, Gemper U, Reschling J. Training in MS: influence of two different endurance training protocols (aquatic versus over-land) on cytokine and neurotrophic concentrations during three-week randomized controlled trial. *Mult Scler* 2013;19:633-21.
- Feltham MG, Colten J, Brad H, et al. Cardiovascular adaptation in people with multiple sclerosis following a twelve week exercise programme suggest deconditioning rather than autonomic dysfunction caused by the disease Results from a randomized controlled trial. *Eur J Phys Rehabil Med* 2013;49:765-74.
- Kaloupek A, Nitzan D, Magalashvili D, et al. A personalized, intense physical rehabilitation program improves walking in people with multiple sclerosis presenting with different levels of disability: a retrospective cohort. *BMC Neurol* 2015;15:21.
- Nawal M, Rudlicka J, Müller E. The effects of aerobic training on the functional status, quality of life, the level of fatigue and disability in patients with multiple sclerosis - a preliminary report. *Acta Neurol* 2017;17:15-22.
- Rozoni K, Brendlov E, Brundějský P, Záhová M, Foubíkova B, Martinková P. Comparison of the influence of different rehabilitation programmes on clinical, spirometric and spiroergometric parameters in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2006;12:227-34.
- Peys P, Mousaffian L, Van Hulewycq F, et al. Effects of an individual 12-week community-based "step-to-run" program on physical capacity, walking, fatigue, cognitive function, brain volumes, and structures in persons with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2019;25:92-103.
- Straził S, Martynowicz C, Pysarski C, et al. A task-oriented circuit training in multiple sclerosis: a feasibility study. *BMC Neurol* 2014;14:124.

22. Determ IM, Hagström M, Hellénus MJ, Sübbe A. Gait speed, quality of life, and sedentary time are associated with steps per day in community-dwelling older adults with osteoporosis. *J Aging Phys Act* 2016;24:23-31.
23. Schönli S, Wormsberger M. Long-term endurance exercise improves aerobic capacity in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: impact of baseline fatigue. *J Neurol Sci* 2014;336:29-35.
24. Côté RD, Nacir B, Gene H, et al. Cycling progressive resistance training for people with multiple sclerosis: a randomized controlled study. *Am J Phys Med Rehabil* 2010;39:446-57.
25. Bagnat L, Haselmann H, Pata S, et al. Short-term interval aerobic exercise training does not improve memory functioning in relapsing-remitting multiple sclerosis—a randomized controlled trial. *PeerJ* 2018;12:e6037.
26. Gervasoni E, Cattaneo D, Bertoni R, et al. Effect of arm cycling and task-oriented exercises on fatigue and upper limb performance in multiple sclerosis: a randomized crossover study. *Int J Rehabil Res* 2019;42:305-8.
27. Dettmers C, Süßmann M, Ruchay-Flösel A, Güler B, Vlitani M. Endurance exercise improves walking distance in MS patients with fatigue. *Acta Neurol Scand* 2009;120:251-7.
28. Bani J, Hlouch W, Ganper U, Riedel S, Keweling J. Endurance training in MS: short-term immune responses and their relation to cardiopulmonary fitness, health-related quality of life, and fatigue. *J Neurol* 2013;260:2993-3001.
29. Beer S, Aichböcher B, Manoglou D, Ganper E, Kool J, Keweling J. Robot-assisted gait training in multiple sclerosis: a pilot randomized trial. *Multi Scler* 2008;14:231-6.
30. Edwards T, Motl RW, Sebastian T, Pihati LA. Pilot randomized controlled trial of functional electrical stimulation cycling exercise in people with multiple sclerosis with mobility disability. *Multi Scler Relat Disord* 2018;26:103-11.
31. Gervasoni E, Cattaneo D, Jorandita J. Effect of treadmill training on fatigue in multiple sclerosis: a pilot study. *Int J Rehabil Res* 2014;37:54-60.
32. Collett J, Dawes H, Mearns A, et al. Exercise for multiple sclerosis: a single-blind randomized trial comparing three exercise intensities. *Multi Scler* 2011;17:594-603.
33. Platu ME, Essari L, Motl RW, Pihati LA. Effect of exercise training on fitness in multiple sclerosis: a meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil* 2016;97:1564-72.
34. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med* 2009;6:e1000097.
35. Thompson AJ, Barwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Cozzine T. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2018;17:162-73.
36. Akobeng AK. Principles of evidence based medicine. *Arch Dis Child* 2005;90:837-40.
37. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomized trials. *BMC* 2011;14:e5928.
38. Egger M, Smith GD, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *Br Med J* 1997;315:978-84.
39. Higgins JPT, Green S, editors. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration. Available at www.handbook.cochrane.org. Accessed November 28, 2020.
40. Cohen J. The analysis of variance and covariance. *Stat Power Anal Behav Sci* 1988;2:273-406.
41. ACSM's guidelines for exercise testing and prescription 9th ed. 2014. *J Am College Sport* 2014;58:328.
42. Párraga JG, Morán-Navares R, Ortega JF, Fernández-Ellán VL, Mora-Rodríguez R. Validity and reliability of ventilatory and blood lactate thresholds in well-trained cyclists. *PLoS One* 2016;11:e0163389.
43. Bahmani DS, Razaeean N, Farnia V, Akhbari M, Tarati F, Brand S. Compared to an active control condition, in persons with multiple sclerosis two different types of exercise training improved sleep and depression, but not fatigue, pessimism, and intolerance of uncertainty. *Multi Scler Relat Disord* 2019;36:101356.
44. Barclay A, Paul L, MacFarlane N, McFadyen AK. The effect of cycling using active-passive trainers on spasticity, cardiovascular fitness, function and quality of life in people with moderate to severe multiple sclerosis (MS): a feasibility study. *Multi Scler Relat Disord* 2019;34:128-34.
45. Ikäe M, Verschuuren G, Högervorst EL, et al. Does aerobic training alleviate fatigue and improve social participation in patients with multiple sclerosis? A randomised controlled trial. *Multi Scler* 2017;23:1517-26.
46. Hrvakamp M, Mousaljian L, van Aach P, et al. A pilot study of the effects of running training on visuospatial memory in MS: a stronger functional embedding of the hippocampus in the default-mode network? *Multi Scler* 2019;26:1594-8.
47. Keyman C, Van Noten P, Span J, Nieste I, Van Aach P, Eijnde BO. Periodized home-based training: a new strategy to improve high intensity exercise therapy adherence in mildly affected patients with multiple sclerosis. *Multi Scler Relat Disord* 2019;28:91-7.
48. Mostert S, Keweling J. Effects of a short-term exercise training program on aerobic fitness, fatigue, health perception and activity level of subjects with multiple sclerosis. *Multi Scler* 2002;8:161-8.
49. Ohlue A, Garg B, Sammi MK, et al. Effect of high-intensity exercise on multiple sclerosis function and phosphorus magnetic resonance spectroscopy outcomes. *Med Sci Sport Exerc* 2019;51:1300-6.
50. Petajan JL, Goppmaier E, White AT, Spencer MK, Mino L, Hicks RW. Impact of aerobic training on fitness and quality of life in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1996;39:432-41.
51. Rampello A, Franceschini M, Pegoli M, et al. Effect of aerobic training on walking capacity and maximal exercise tolerance in patients with multiple sclerosis: a randomized crossover controlled study. *Phys Ther* 2007;87:545-55.
52. Sautoff BM, Bado JM, Klaus RE, Sommer SK, DeLuca J, Motl RW. Systematically developed pilot randomized controlled trial of exercise and cognition in persons with multiple sclerosis. *Neurocase* 2016;22:443-50.
53. Skjottbak AG, Naesby M, Larsen K, et al. Endurance training is feasible in severely disabled patients with progressive multiple sclerosis. *Multi Scler* 2014;20:627-30.
54. Strauß S, Benedetti MG, Venturini E, Manca M, Foni C, Boviaglia N. Does robot-assisted gait training ameliorate gait abnormalities in multiple sclerosis? A pilot randomized-controlled trial. *Neuro-Rehabilitation* 2013;33:555-63.
55. Strauß S, Pincellucci C, Martignetti C, et al. The effects of robot-assisted gait training in progressive multiple sclerosis: a randomized controlled trial. *Multi Scler* 2016;22:373-84.
56. Tóth J, Nagy F, Tóth BE, et al. Exercise effects on multiple sclerosis quality of life and clinical-onset symptoms. *Med Sci Sport Exerc* 2019;52:1007-14.
57. Van den Berg M, Dawes H, Wade DT, et al. Treadmill training for individuals with multiple sclerosis: a pilot randomized trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:531-3.
58. Demuhayem AJ, Charres AR, Lashin WO, et al. Vigorous core from treadmill training to improve walking ability in people with multiple sclerosis who use ambulatory assistive devices: a feasibility study. *BMC Neurol* 2020;20:33.
59. Jorandita J, Gervasoni E, Bowman T, et al. Intensive multimodal training to improve gait resistance, mobility, balance and cognitive function in persons with multiple sclerosis: a pilot randomized controlled trial. *Front Neurol* 2018;9:301.
60. Kutz B, Kucuk F, Poyraz EC, Timurk MS, Ilman E. Different types of exercise in multiple sclerosis: aerobic exercise or pilates, a single-blind clinical study. *J Back Musculoskeletal Rehabil* 2017; 30:565-73.
61. Klier J, Ailburn A. A pilot study of the effect of aerobic exercise on people with moderate disability multiple sclerosis. *Clin Rehabil* 2005;19:165-9.

62. Muehler A, Balogh A, Cúmradá L, et al. Metabolic, mental and immunological effects of normoxic and hypoxic training in multiple sclerosis patients: a pilot study. *Front Immunol* 2018;9:2810.
63. Newman MA, Dawes H, van den Berg M, Wade DT, Barnidge J, Leath H. Can aerobic treadmill training reduce the effort of walking and fatigue in people with multiple sclerosis: a pilot study. *Mult Scler* 2007;13:113-9.
64. Perazzi A, Cecatti A, Della Croce U, Mirelman A. Effects of a virtual reality and treadmill training on gait of subjects with multiple sclerosis: a pilot study. *Mult Scler Relat Disord* 2016;5:91-6.
65. Perazzi A, Zafra IR, Cecatti A, Della Croce U, Mirelman A. An innovative training program based on virtual reality and treadmill: effects on gait of persons with multiple sclerosis. *Disabil Rehabil* 2017;39:1557-63.
66. Pilati LA, Edwards T, Motl RW, Sebastian E. Functional electrical stimulation cycling exercise in people with multiple sclerosis: secondary effects on cognition, symptoms, and quality of life. *Int J MS Care* 2019;21:258-64.
67. Poojya A, Murene G, Iosa M, et al. Does robot-assisted gait training improve ambulation in highly disabled multiple sclerosis people? A pilot randomized control trial. *Mult Scler* 2017;23:696-703.
68. Ratcliff JN, Shore W, Hammond ER, et al. A pilot study of functional electrical stimulation cycling in progressive multiple sclerosis. *NeuroRehabilitation* 2010;27:121-8.
69. Sahagunty NM, Mianian CL, Turner GT, Broadley SA. Comparing endurance and resistance exercise training in people with multiple sclerosis: a randomized pilot study. *Clin Rehabil* 2011;25:14-24.
70. Sarrazini A, Bahitany AH, Hajhosaini A, Fatemi E, Motaharizadeh F. Uphill and downhill walking in multiple sclerosis: a randomized controlled trial. *Int J MS Care* 2016;18:34-41.
71. Strack S, Manfredini F, Lambert N, Martuzzi C, Muietti E, Bouglia N. Robot-assisted gait training is not superior to intensive overground walking in multiple sclerosis with severe disability (the RAGTIME study): a randomized controlled trial. *Mult Scler* 2019;26:716-24.
72. Swank C, Thompson M, Méthley A. Aerobic exercise in people with multiple sclerosis: its feasibility and secondary benefits. *Int J MS Care* 2013;15:130-43.
73. Vasey C, Gaffin B, Lagos-Molina V, et al. Robotic-assisted step training (Robostep) not superior to equal intensity of over-ground rehabilitation in patients with multiple sclerosis. *Neurorehabil Neural Repair* 2012;26:212-21.
74. Gaffin B, Nicolau B, Bobaru S, Pirilli S, Houdouker J, Durrillo A. Physical training and multiple sclerosis. *Ann Readapt Med Phys* 2007;50:573-6.
75. Ng AV, Kent-Braun JA. Quantitation of lower physical activity in persons with multiple sclerosis. *Med Sci Sports Exerc* 1997;29:517-23.
76. Motl RW, Goldman M. Physical inactivity, neurological disability, and cardiorespiratory fitness in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2011;123:98-104.
77. Podkaski RS, Srodek EM, Erickson KI, et al. Cardiorespiratory fitness: a predictor of cortical plasticity in multiple sclerosis. *Neuroimage* 2007;34:1238-44.
78. Motl RW, Pilati LA, Hubbard EA, Wetter NC, Szeff JJ, Satlin BP. Cardiorespiratory fitness and its association with thalamus, hippocampus, and basal ganglia volumes in multiple sclerosis. *Neuroimage Clin* 2015;7:661-6.
79. Podkaski RS, Srodek EM, Motl RW, Kramer AF. Aerobic fitness is associated with gray matter volume and white matter integrity in multiple sclerosis. *Brain Res* 2010;1341:41-51.
80. Langeskov-Christensen M, Heine M, Kwakkel G, Dalgaard U. Aerobic capacity in persons with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Sport Med* 2015;45:905-23.
81. Mühler A, Reisinger J, Bock M, et al. Is metabolic flexibility altered in multiple sclerosis patients? *PLoS One* 2012;7:e43675.
82. Heine M, Vrscharen O, Kwakkel G. Validity of oxygen uptake efficiency slope in patients with multiple sclerosis. *J Rehabil Med* 2014;46:e56-61.
83. Langeskov-Christensen M, Langeskov-Christensen D, Overgaard K, Møller AB, Dalgaard U. Validity and reliability of VO2max measurements in persons with multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2014;342:79-87.
84. Balogh A, Alzahrh Z, Salazar MA, Abvethasani M. Exercise prescription for patients with multiple sclerosis: potential benefits and practical recommendations. *BMC Neurol* 2017;17:185.
85. Stevens D, Elgert E, Sharma K, Sridon P, Atkin M, Kesten S. Comparison of hallway and treadmill six-minute walk tests. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1540-3.
86. Sessloff JJ, Gappmaier E, Frame A, Motl RW. Influence of spasticity on mobility and balance in persons with multiple sclerosis. *J Neurol Phys Ther* 2011;35:129-32.
87. Srodek EM, Motl RW. Effect of exercise training on walking mobility in multiple sclerosis: a meta-analysis. *Neurorehabil Neural Repair* 2009;23:109-16.
88. Rieberg MB, Brooks D, Utdehng BMD, Kwakkel G. Exercise therapy for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 2009:CD003980.
89. Cederberg KLJ, Sikes EM, Barolucci AA, Motl RW. Walking endurance in multiple sclerosis: meta-analysis of six-minute walk test performance. *Gait Posture* 2019;73:147-53.
90. Vernace N, Scatbo B, Volpato S, et al. Association between gait speed with mortality, cardiovascular disease and cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *J Am Med Assoc* 2018;19:981-9.
91. Gumbley SE, Swain DP, High R, et al. Effect of intensity of aerobic training on VO2max. *Med Sci Sport Exerc* 2008;40:1336-43.
92. Kjellbode T, Vingum K, Langeskov-Christensen D, Striiger E, Petersen T, Dalgaard U. Relationship between muscle strength parameters and functional capacity in persons with mild to moderate degree multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2013;4:151-8.
93. Kent-Braun JA, Ng AV, Castro M, et al. Strength, skeletal muscle composition, and enzyme activity in multiple sclerosis. *J Appl Physiol* 1997;83:1998-2004.
94. Rizzo MA, Hadjimichael OC, Prinjha-Rajva J, Volmar TL. Prevalence and treatment of spasticity reported by multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2004;10:589-95.
95. Villalobeta Jaunguitar K, Vicente-Campos D, Ruiz-Barrion L, et al. Effect of high-intensity interval versus continuous exercise training on functional capacity and quality of life in patients with coronary artery disease: a randomized clinical trial. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2016;36:96-105.
96. Trobely K, Pampa KL, Arnold L, et al. A pilot study examining the effects of low-volume high-intensity interval training and continuous low to moderate intensity training on quality of life, functional capacity and cardiovascular risk factors in cancer survivors. *PeerJ* 2016;4:e2633.
97. Iellaro F, Manzi V, Cantucci G, et al. Matched dose interval and continuous exercise training induce similar cardiorespiratory and metabolic adaptations in patients with heart failure. *Int J Cardiol* 2013;167:2561-5.
98. Beauchamp MK, Notoyama M, Goldstein RN, et al. Interval versus continuous training in individuals with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Thorax* 2010;65:157-64.
99. Neal WN, Cederberg KL, Jorg B, Sasaki JE, Motl RW. Is symptomatic fatigue associated with physical activity and sedentary behaviors among persons with multiple sclerosis? *Neurorehabil Neural Repair* 2020;34:505-11.
100. Rowley S, Rimmenschneider M, Dalgaard U, et al. Physical activity is associated with neuromuscular and physical function in patients with multiple sclerosis independent of disease severity. *Disabil Rehabil* 2019;1-8.
101. Mokkharade M, Rangbar R, Majumdar N, Patel D, Motawen Sharma M. Effect of aerobic interval training on serum IL-10, TNF α , and sILP2 levels in women with multiple sclerosis: possible relations with fatigue and quality of life. *Endocrine* 2017;57:262-71.

Artículo científico nº 5

REVIEW ARTICLE



Effects and optimal dosage of resistance training on strength, functional capacity, balance, general health perception, and fatigue in people with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis

Luis Andreu-Caravaca^{a,b,c} , Domingo J. Ramos-Campo^{b,c}, Linda H. Chung^d , Alejandro Martínez-Rodríguez^e and Jacobo Á. Rubio-Arias^f

^aInternational Chair of Sports Medicine, Catholic University of Murcia, Murcia, Spain; ^bFaculty of Sport, Catholic University of Murcia, Murcia, Spain; ^cLFE Research Group, Department of Health and Human Performance, Faculty of Physical Activity and Sport Science-INEF, Madrid, Spain; ^dUCAM Research Center for High Performance Sport, Catholic University of Murcia, Murcia, Spain; ^eDepartment of Analytical Chemistry, Nutrition and Food Sciences Faculty of Sciences, University of Alicante, Alicante, Spain; ^fHealth Research Centre, Department of Education, Faculty of Educational Sciences, University of Almería, Almería, Spain

ABSTRACT

Purpose: To analyze the effectiveness of resistance training programs (RTP) on strength, functional capacity, balance, general health perception, and fatigue for people with Multiple Sclerosis (MS) and to determine the most effective dose of RTP in this population.

Methods: Studies examining the effect of RTP on strength, functional capacity, balance, general health perception, and fatigue in MS patients were included. 44 studies were included. The meta-analysis, subgroup analysis and meta-regression methods were used to calculate the mean difference and standardized mean difference.

Results: Significant group differences were observed in knee extensor ($p = 0.01$) and flexor ($p < 0.001$), but not in 1-repetition maximum. Regarding functional capacity and balance, differences between groups, in favour of the RTP group, were found in the Timed Up and Go Test ($p = 0.001$), walking endurance, ($p = 0.02$) gait speed ($p = 0.02$) and balance ($p = 0.02$). No significant differences between groups were observed in fatigue or general health perception. The results regarding the optimal dose are inconsistent.

Conclusions: RTP improves strength, functional capacity, balance, and fatigue in people with MS.

Registration: (PROSPERO): CRD42020182781

► IMPLICATIONS FOR REHABILITATION

- Resistance training is a valid strategy to improve isometric strength and functional capacity in MS patients.
- RTP using long durations (more than 6 weeks), high intensity (more than 80% 1-RM) and two-day weekly training frequency may be a correct stimulus to improve strength, functional capacity, balance, and fatigue in people with MS.
- Trainers and rehabilitators should consider these indicators in order to maximize muscular and functional adaptations in this population.

ARTICLE HISTORY

Received 1 September 2021
Revised 13 April 2022
Accepted 17 April 2022

KEYWORDS

Resistance training;
neurological disorder;
exercise; nervous
system diseases


Introduction

Multiple sclerosis (MS) is an autoimmune disease that leads to the degeneration of myelin, oligodendrocytes and axons [1]. This neurological disease has different subtypes, with different progressions in neurological and functional decline. It has been shown that physical decline is characterized by loss of strength [2]. People with MS have a reduced ability to fully activate motor units in the leg muscles during maximal voluntary isometric contractions compared to healthy controls. Additionally, there is evidence of lower muscle mass, as well as decreased muscle thickness, in people with MS compared to healthy adults [3].

Associated with this natural progression of the disease, physical inactivity seems to be the main accelerator of physical decline and aggravating other symptoms (fatigue, decreased quality of life, muscle weakness, loss of balance) in people with MS [4]. Therefore, the inclusion of exercise training programs in MS rehabilitation is essential and will lead to significant improvements in physical health [5] and cognitive function [6] in this population.

Traditionally, aerobic training has been recommended in people with MS [5]. In addition, other types of exercise have been implemented, such as yoga [7], pilates [8] and vibration training [9], showing moderate to large improvements in functional capacity, balance or strength.

CONTACT Luis Andreu-Caravaca  landreu@ucam.edu  International Chair of Sports Medicine and Faculty of Sport, Catholic University of Murcia, Campus de los Jerónimos, Murcia, 30107, Spain; Jacobo Á. Rubio-Arias  jarias@ual.es  Department of Education, Health and Public Administration Research Center, University of Almería, Ctra. Sacramento s/n. 04120, La Cañada de San Urbano, Almería, Spain University of Almería, Almería, Spain

 Supplemental data for this article can be accessed online at <https://doi.org/10.1080/09638288.2022.2069295>

In recent years, resistance training programs (RTP) have acquired interest from the scientific community, demonstrating promising improvements in different variables, such as muscle strength, in people with MS [10]. When programming RTP, there are different variables that should be taken into account: program duration, frequency, number of exercises, sets, repetitions, intensity, type of exercise and recovery time [11–14]. The management of these parameters will vary the extent of neuromuscular adaptations [15]. In the literature, there have been many RTP with people with MS with different combination of training variables and prescriptions: training program durations from 3 weeks [16] to 26 [17]; frequencies from once per week [18] to 5 [16]; number of exercises from 1 [19] to 15 [20]; sets and repetitions from 1 × 6–15 [21] to 5 × 6–12 [22]; intensities from 60% 1-repetition maximum (1-RM) [23] to 95% 1-RM [24]; and recovery time from 30 s [25] to 180 s [19]. Although there are previous meta-analyses that have investigated the effect of RTP in people with MS [26], it is not clear the magnitude of benefits received with each of these combinations and whether there is a clear optimal dose to obtain maximum benefit with an RTP.

Furthermore, there is evidence that RTP can improve functional capacity [21]. The reduction of the ability to produce force leads to a worsening of the individual's functional capacity [27], which results in a decrease in the autonomy of the patient. In addition, both static and dynamic balance is also affected by the decrease in muscle strength of the lower limb [28]. In people with MS, balance is another major problem, as it has a close relationship with the risk of falls [29]. Thus, improving strength can increase static and dynamic balance and, thereby, reduce the risk of falls [30]. Furthermore, perceived fatigue is a common symptom of the disease and is present in almost 53–92% of people with MS [31]. Fatigue impacts negatively on the quality of life, functional capacity, and balance [32]. Recent studies have shown that exercise training programs decrease perceived fatigue, so the interaction with other variables, such as quality of life or functional capacity, would also be improved [33].

Thus, RTP has now become an important element in the rehabilitation process of people with MS [34]. However, there exists a wide variety of prescription and management of the training parameters in RTP (duration of program, frequency, sets, repetitions, intensity, type of exercise, recovery time). Therefore, it is necessary to determine the optimal dosage that enhances the benefits of RTP in people with MS. The aims of this systematic review with meta-analysis were: 1) to analyze the effects of resistance training programs on strength, functional capacity, balance, general health perception, and fatigue in people with MS and 2) to determine the optimal dose of duration, frequency, sets, repetitions, intensity, type of exercise and recovery time of RTP that are most beneficial for people with MS.

Methods

Design

This systematic review and meta-analysis follow the recommendation of the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) statement [35]. All phases of the meta-analysis were conducted in duplicate. The study was preregistered in the International Prospective Register of Systematic Review (PROSPERO) with the following registration number: CRD42020182781.

Data sources and searches

A comprehensive search of the literature was performed using Cochrane Central, Medline-Ebsco, Medline Pro-Quest, PubMed, Scopus, SportDiscus, and Web of Science from database inception through 20 January 2022. Two authors (LAC and JARA) have independently screened the titles and abstracts, identified and read full-text articles, extracted study properties from the included articles and assessed the methodological quality of the included clinical trials. In the case of disagreement, a third author (DJRC) was consulted to reach a consensus. The following keyword strategy was used: ("Multiple sclerosis" OR "Disseminated sclerosis" OR "sclerosis") AND ("Neurological Rehabilitation" OR strength OR "Physical exercise" OR "strength training" OR "strength training programmes" OR "progressive strength training" OR "resistance training" OR "weight training" OR "strengthening programs" OR "power training" OR "plyometric training" OR "high-speed training" OR "high-intensity training" OR "high-intensity training").

Selection criteria

The specific inclusion criteria were as follows: (1) Studies examining the effect of an RTP lasting at least 3 weeks on strength, functional capacity, balance, general health perception and/or fatigue; (2) enrolled participants with definite MS according to the McDonald criteria [36]; (3) available in English or Spanish language; and (4) studies provided enough information of outcomes that are specified in the following subsection both at baseline and post-intervention.

Studies were excluded if they: (1) used a sample population with other pathologies; (2) were observational studies; (3) were case study reports; (4) did not provide or specify numerical data on the specified variables; (5) examined only acute effects of interventions (acute effects studies were considered if the analyzed physiological, functional or neuromuscular responses after a single training session); or (6) combined RTP with other types of training (yoga, aerobic training, pilates, or other types of physical programs training).

Outcomes

For strength outcomes, the variables considered were: maximum isometric voluntary contraction (MVIC) during knee extension, MVIC during knee flexion, and 1-RM in bilateral lower body exercises (squats or leg press exercises). Regarding functional capacity measurements, the tests were divided into "walking endurance" and "gait speed." The 2-min walk test (2-MWT) and 6-min walk test (6-MWT) were considered "walking endurance." The "gait speed" measurements consisted of the 7.62 meters walk test (7.62-MWT), 10-meters walk test (10-MWT) and 12-meters walk test (12-MWT). In addition, the Timed Up and Go Test (TUG) was considered a test that measures functional capacity as well. Balance was measured with the Berg Balance Scale (BBS). To evaluate general health perception, the health component of the SF-36 questionnaire was selected. Fatigue was measured via the following tests: Modified Fatigue Impact Scale (MFIS), Multidimensional Fatigue Inventory (MFI), Fatigue Severity Scale (FSS) and Visual Analogue Scale Fatigue (VAS). Furthermore, the research question was formulated based on the PICO strategy [37]: Participants – people with MS; Intervention – resistance training programs; Comparison – people with MS who did not perform the resistance training program; Outcomes – strength, functional capacity, balance, general health perception, and fatigue.

Study selection and data extraction

Retrieved articles were reviewed independently by two authors (LAC and JARA) to choose potentially relevant articles, and all disagreements were discussed and resolved by a third author (DJRC). The reference lists of included articles were also screened to add possible relevant articles, and authors of the selected articles were contacted to obtain non-reported data. Two reviewers (LAC and JARA), separately, extracted data from the included studies. The following information was codified: site and country of the study, gender of participants, age (years), weight (kg), height (cm), body mass index (kg/m^2), score on the Expanded Disability Status Scale (a.u.), time from diagnosis of MS (years) and type of MS. The information about the characteristics of RTP included type of exercises, duration of training (weeks), frequency (days/week), the total number of sessions, number of exercises, sets, repetitions in each set, intensity, and recovery time.

Risk of bias assessment (study quality)

The risk of bias was assessed using the Cochrane Collaboration tools. Bias was assessed based on judgement (high, low, or unclear) for each study [38]. This tool evaluated: (1) randomness of the allocation sequence (selection bias); (2) concealment of the allocation sequence (selection bias); blinding of participants and personnel and blinding to outcome assessment (performance and detection bias, respectively); (3) incomplete outcome data (attrition bias); (4) selective outcome reporting (reporting bias) and (5) any other biases. Studies with a high risk of bias for items of randomization or blinding were considered as high risk of bias. The risk of bias was assessed by two authors (LAC and JARA), independently. Publication bias was assessed by using the funnel plot and analysed with the Egger test [39], which allowed symmetry detection in the funnel plot when a minimum of 10 studies were available. The threshold for statistical significance was set at a P value less than 0.05.

Data synthesis and statistical analysis

The meta-analysis and statistical analysis were performed using Review Manager Software (RevMan 5.2; Cochrane Collaboration, Oxford, UK). Effects sizes of outcomes between training and control groups, as well as the differences before and after training RTP, were expressed as mean difference (MD) and standardized mean difference (SMD) and 95% confidence interval (95% CI). The effect estimation was calculated using the inverse variance random-effects method. The difference between pre and post has been used as complementary results. Evidence of program effectiveness has been obtained with the SMD of the difference between EG and CG. The heterogeneity between studies was evaluated through the I^2 statistic, and between-study variance using the Tau² statistic (τ^2) [40]. The I^2 values between 30 and 60% were considered moderate levels of heterogeneity. In addition, a value of τ^2 more than >1 suggests the presence of substantial statistical heterogeneity. A p value < 0.05 was considered to be statistically significant. The Cohen scale was used to demarcate effect sizes, where 0.2 represents a small effect, 0.5 a moderate effect, and 0.8 a large effect [41].

Moderating effect of variables: subgroup analysis and meta-regression

To explore the moderate effect related to participant characteristics and training characteristics, a meta-regression and subgroup analysis was conducted. Subgroup analysis was applied using the

Review Manager software (RevMan 5.2; Cochrane Collaboration, Oxford, UK). The studies were coded according to the following structure: training intensity (moderate vs. high), total duration of program training (more or equal than 6 weeks vs. less than 6 weeks), and training frequency (2 vs. 3 sessions per week). A frequency of 1 session/week was not included as there are not enough studies using this weekly frequency. Following NSCA recommendations [42], moderate-intensity was considered when $\leq 80\%$ 1-RM or was performed with elastic bands or body weight, and high intensity $>80\%$ 1-RM. Following previous research [43], short duration programs were considered to be those lasting 6 weeks or less, and long duration programs were considered to be those lasting more than 6 weeks. The reason was the predominance of neural gains up to 6 weeks, as opposed to the predominance of structural gains after 6 weeks.

In each study, the SMD (CI 95%) before and after RTP was calculated. The estimate of the effect was estimated using the inverse variance random-effects method. The difference between the groups was calculated using the Chi-square statistical test (χ^2). Additionally, a meta-regression model in a residual restricted maximum likelihood to measure between-study variance (τ^2) using the Jamovi project (The Jamovi project (2021). Jamovi. (Version 1.6) [Computer Software]. Retrieved from <https://www.jamovi.org>) was applied to analyse the impact of age, BMI and EDSS on the effects of the RTP. Meta-regression was applied to those variables containing 10 studies or more [44]. Statistical significance was established when the alpha level showed a value of 0.05 or less.

Results

The initial electronic search identified 20183 studies from the databases. After evaluating the abstracts and titles from the primary source, 19875 were removed and 144 full-text articles were read. After applying the inclusion and exclusion criteria, 44 studies [18–25,45–80] [44 resistance training groups (EG) and 22 control groups (CG)] were included in the quantitative analysis (Figure 1).

General characteristics of studies

The characteristics of the participants are summarized in Table 1. All studies were published between 2004 and 2022. There was a total of 1105 participants (mean \pm SD; age: 45.7 ± 6.0 years; weight: 67.9 ± 5.6 kg; height: 166.8 ± 3.6 cm; EDSS: 3.4 ± 0.8 ; duration of the disease: 10.7 ± 4.0 years). The characteristics of RTP are presented in Table 2. The RTP program had an average overall duration of 10.0 weeks (range: 4–24 weeks) with 2.5 sessions per week (range: 1–5 sessions/weeks).

Risk-of-bias assessment

The risk of bias was high in the included studies due to the lack of blinding of participants and personnel. However, this issue could not be omitted due to the peculiarity of the intervention (RTP vs no exercise) and should be taken into consideration. The risk-of-bias assessment is shown in Figure S1.

Funnel plot and egger's test

The funnel plots did not show asymmetry in the differences between the CG and EG. In addition, Egger's test results did not show significant heterogeneity (Figure S2), except for the perception of fatigue in the difference between pre and post-intervention of the EG.

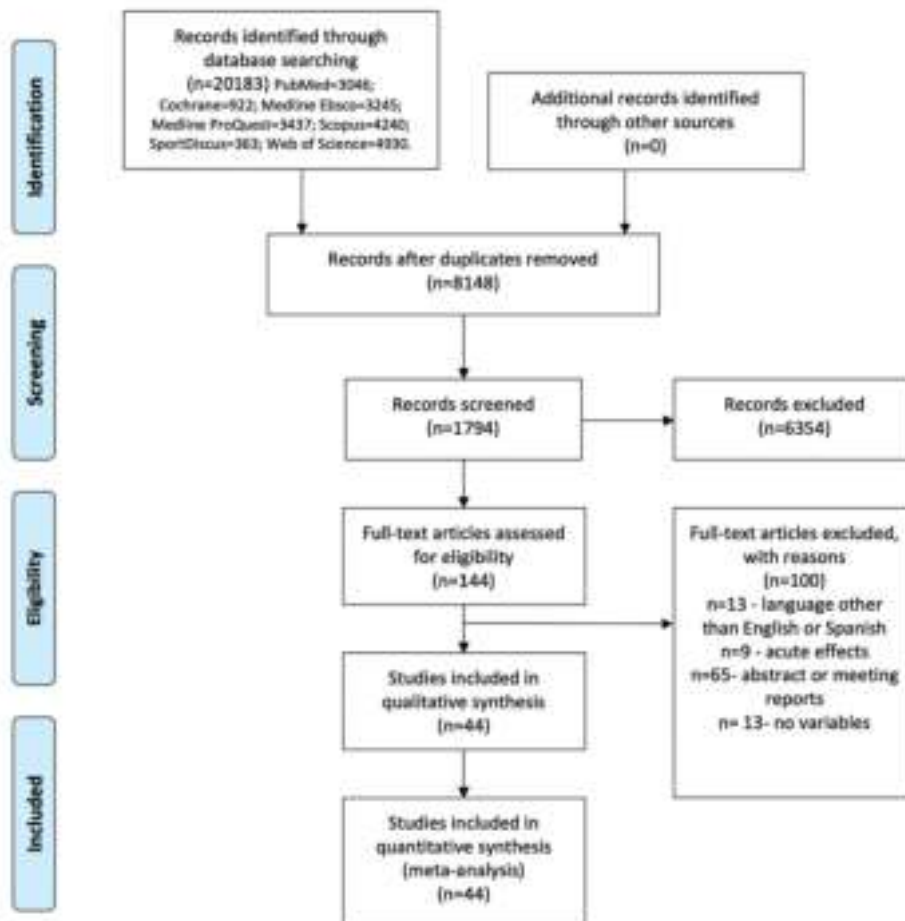


Figure 1. Flow diagram.

Meta-analysis

Strength

There were significant differences (SMD = 0.34, CI [0.07; 0.60], $p = 0.01$) between EG and CG in knee extensor strength (Figure 2). Also, EG increased knee flexion strength (Figure 2b) when compared to CG (SMD = 0.63, CI [0.28; 0.98], $p < 0.001$). Regarding 1-RM, no significant differences were found between groups (SMD = 0.53, CI [-0.26; 1.33], $p = 0.19$) (Figure 2c). As Supplementary information, the EG showed a significant increase (small) in knee extensor strength (Table 3a) after the RTP (SMD: 0.34, 95% CI [0.17; 0.52], $p < 0.001$). Likewise, the effect of RTP on knee flexion showed a significant improvement between pre- and post-training in EG (SMD: 0.72, 95% CI [0.27; 1.16], $p = 0.001$). Additionally, 1-RM increased significantly in EG after RTP (SMD: 1.40, 95% CI [0.59; 2.20], $p < 0.001$) (Table 3a).

Functional capacity and balance

The effects of RTP on functional capacity are shown in Table 3b. Significant improvement in EG compared to CG was observed in TUG (SMD = -0.62, CI [-1.00; -0.24], $p = 0.001$, Figure 3a), walking endurance (SMD = 0.28, CI [0.05; 0.51], $p = 0.02$, Figure 3b),

and gait speed (SMD = -0.59, CI [-0.96; -0.21], $p = 0.002$; Figure 3c). Additionally, we observed a significant increase in the balance after RTP in EG with respect to CG (SMD = 0.54, CI [0.10; 0.98], $p = 0.02$; Figure 3d). As Supplementary information, the EG had a favourable effect on TUG (SMD: -0.52, 95% CI [-0.70; -0.34], $p < 0.001$), walking endurance (SMD: 0.39, 95% CI [0.24; 0.55], $p < 0.001$), and gait speed (SMD: -0.16, 95% CI [-0.22; -0.11], $p < 0.001$). Significant increases in BBS were found in EG ($n = 130$; SMD: 0.50, 95% CI [0.25-0.75], $p < 0.001$).

General health perception and fatigue

No significant changes were found between groups in fatigue perception or general health perception (Figure 4a). Table 3c shows the results from the pre-post analysis regarding fatigue and general health perception in CG and EG. As Supplementary information, there was a significant reduction in fatigue after RTP in EG (SMD: -0.78, CI [-1.17; -0.39], $p < 0.001$). However, no pre-post training changes were observed in general health perception in EG (SMD: 0.42, CI [-0.07; 0.91], $p = 0.09$). Moreover, the comparison analysis to determine changes in CG was not performed due to an insufficient number of studies found.

Table 1. Characteristics of the participants were included in the quantitative analysis.

Study ID	Group	n	Sex	Age	Weight	Height	EDSS	MS subtype	Duration of disease
Aidar et al. [79]	EG (RTP)	11	Both	42.8 ± 8.0			0 < - > 7.5	Not specific	
	CG (NI)	12	Both	43.6 ± 7.7			0 < - > 7.5	Not specific	
Akbar et al. [80]	EG (RTP)	5	Female	45.6 ± 12.8			Not specific	RR	10.2 ± 6.8
	CG (NI)	5	Both	53.0 ± 10.7			Not specific	Not specific	18.6 ± 6.0
Androu-Caravaca et al. [78]	EG (RTP)	18	Both	44.9 ± 10.6	67.2 ± 10.6	166.4 ± 7.3	3.2 ± 1.7	RR-SP	
	CG (NI)	12	Both	48.3 ± 10.2	70.7 ± 13.2	167.5 ± 6.6	3.3 ± 1.3	RR-SP	
Broekmans et al. [45]	EG (RTP)	11	Both	44.9 ± 11.6	70.4 ± 4.2		4.5 ± 1.3	Not specific	
	CG (NI)	14	Both	49.7 ± 11.3	72.1 ± 4.7		4.1 ± 1.1	Not specific	
Callesen et al. [46]	EG (RTP)	30	Both	52			4	Not specific	
	CG (NI)	30	Both	56			3.5	Not specific	
Coote et al. [56]	EG (RTP)	10	Both	51.8 ± 12.1				Not specific	12.2 ± 4.0
Daigas et al. [48]	EG (RTP)	16	Both	47.4 ± 10.4	70.1 ± 14.2	169.8 ± 9.4	3.7 ± 0.9	RR	6.6 ± 5.9
	CG (NI)	15	Both	49.1 ± 8.4	66.9 ± 15.2	168.9 ± 12.3	3.9 ± 0.9	RR	8.1 ± 6.0
Daigas et al. [47]	EG (RTP)	16	Both	47.4 ± 10.4	70.1 ± 14.2	169.8 ± 9.4	3.7 ± 0.9	RR	6.6 ± 5.9
	CG (NI)	15	Both	49.1 ± 8.4	66.9 ± 15.2	168.9 ± 12.3	3.9 ± 0.9	RR	8.1 ± 6.0
DeBoit et al. [55]	EG (RTP)	19	Both	51.6 ± 7.3	74.2 ± 15.1	166.8 ± 8.8	3.7	Not specific	15.1 ± 12.2
	CG (NI)	18	Both	47.8 ± 10.5	76.0 ± 21.4	169.0 ± 10.1	3.5	Not specific	13.1 ± 11.2
De Oliveira et al. [57]	EG (RTP)	21	Both	50.6 ± 9.3	65.1 ± 11.1	164.0 ± 9.0	3.9	Not specific	11.7 ± 8.5
	EG (EET)	31	Both	46.0 ± 11.7	68.8 ± 13.3	167.0 ± 9.0	3.3	Not specific	11.0 ± 7.6
de Souza-Teixeira et al. [49]	EG (RTP)	13	Both	43.0 ± 8.0			3.4 ± 1.7	Not specific	
	CG (NI)	13	Both	43.0 ± 8.0			3.4 ± 1.7	Not specific	
De Souza-Teixeira et al. [60]	EG (RTP)	16	Both	44.0 ± 10.0		166.0 ± 7.0	3.3	Not specific	9.4 ± 3.7
Dodd et al. [50]	EG (RTP)	36	Both	47.7 ± 10.8	78.4 ± 20.4	167.5 ± 8.0		RR	
	CG (SPG)	35	Both	50.4 ± 9.6	74.6 ± 14.6	168.2 ± 10.0		RR	
Ebolkhari et al. [61]	CG (NI)	12	Female	33.8 ± 5.3	58.2 ± 5.5	158.8 ± 4.8		RR	
Filipi et al. [62]	EG (RTP)	15	Both	49.5			1 < - > 4.5	RR-SP	
Fryzel et al. [51]	EG (RTP)	9	Both	44.3 ± 8.1	65.0 ± 8.9	168.2 ± 8.2	3.8 ± 1.5	RR-SP	
	CG (NI)	9	Both	46.9 ± 7.6	72.5 ± 12.3	167.9 ± 9.0	3.8 ± 1.1	RR-SP	
Gamet et al. [18]	EG (RTP)	63	Both	51.7 ± 10.0				Not specific	9.8 ± 7.0
	CG (NI)	49	Both	48.8 ± 11.0				Not specific	10.6 ± 8.2
Gómez-Illán et al. [77]	EG (RTP)	13	Both	45.3 ± 11.1	66.0 ± 15.2		2.4 ± 1.0	RR	
	CG (NI)	13	Both	41.3 ± 9.6	58.8 ± 11.3		2.8 ± 1.3	RR	
Gonzales et al. [63]	EG (RTP)	9	Both	49.1 ± 8.2			5.1	Not specific	10.2 ± 5.6
Gutierrez et al. [64]	EG (RTP)	8	Both	46.0 ± 11.5	77.0 ± 19.6	166.0 ± 8.0	3.6	Not specific	
Hamezu et al. [65]	EG (RTP)	23	Both	49.5 ± 10.7	67.2 ± 11.2	169.6 ± 8.7	3.5	Not specific	9.8 ± 6.3
Hayes et al. [58]	EG (EET)	9	Both	48.0 ± 11.9			5.3	Not specific	
Heine et al. [66]	EG (RTP)	10	Both	48.8 ± 8.9			3.0 ± 3.0	Not specific	
Hogan et al. [52]	EG (RTP)	66	Both	57.0 ± 10.0				Not specific	18.0 ± 9.0
	CG (NI)	19	Both	49.0 ± 6.0				Not specific	
Hosseini et al. [75]	EG (RTP)	9	Both	32.9 ± 8.1	59.8 ± 16.0	163.1 ± 8.6	1 < - > 6	Not specific	
Jonsdottir et al. [59]	EG (RTP)	12	Both	56.7 ± 5.7			5.6	Not specific	
	CG (NI)	7	Both	51.6 ± 12.7			3.0	Not specific	14.3 ± 11.7
Karpatkin et al. [24]	EG (RTP)	17	Both	36.2 ± 6.9			2.9 ± 1.3	Not specific	6.2 ± 5.9
Keser et al. [20]	EG (RTP)	15	Both	35.1 ± 11.2			2.8 ± 1.3	Not specific	5.2 ± 4.8
	CG (NI)	15	Both	36.3 ± 7.6			1.5 ± 1.5	RR	5.4 ± 3.4
Kierkegaard et al. [67]	EG (RTP)	17	Both	43.2 ± 18.1	75.3 ± 12.5	170.4 ± 8.4	3.0 ± 3.0	RR	5
Kjohede et al. [22]	EG (RTP)	12	Both	43.2 ± 18.1	75.3 ± 12.5	170.4 ± 8.4	3.0 ± 3.0	RR	5
	CG (NI)	10	Both	45.9 ± 8.0			2.0 ± 2.0	Not specific	13.5
Kratz et al. [68]	EG (RTP)	15	Both	47.3 ± 9.4	61.8 ± 14.1	160.0 ± 6.0	3.0	RR	16.8 ± 8.3
Manca et al. [19]	EG (CLRTP)	15	Both	42.9 ± 14.7	59.1 ± 9.7	164.0 ± 6.0	3.8	RR	12.7 ± 10.1
Manca et al. [69]	EG (CLRTP)	8	Both	39.5 ± 12.1			3.9	RR-SP	11.4 ± 5.9
Manca et al. [70]	EG (RTP)	20	Both	45.0 ± 10.3	60.8 ± 13.2	171	3	RR-SP	14.9 ± 8.5
Manca et al. [71]	EG (RTP)	20	Both	45.0 ± 10.3	60.8 ± 13.2	171	3	RR-SP	14.9 ± 8.5
Marago et al. [72]	EG (RTP)	10	Both	54.1 ± 10.1			4.0 ± 0.6	Not specific	17.6 ± 11.0
Medina-Pérez et al. [53]	EG (RTP)	30	Both	49.6 ± 11.0	68.1 ± 11.4	165.0 ± 8.3	4.5 ± 4.5	RR	11.3 ± 6.1
	CG (NI)	12	Both	48.2 ± 7.5	63.3 ± 12.0	162.8 ± 6.0	4.1 ± 4.1	RR	12.2 ± 4.5
Moghaddasi et al. [76]	EG (RTP)	16	Both	37.6 ± 4.6	65.3 ± 13.7	161.0 ± 4.6	2.2 ± 0.9	RR	8.3 ± 3.9
	CG (NI)	11	Both	34.7 ± 5.0	69.1 ± 14.6	162.7 ± 6.3	2.6 ± 1.0	RR	7.1 ± 3.4
Moradi et al. [54]	EG (RTP)	8	Male	34.4 ± 11.1	68.1 ± 11.1	175.0 ± 5.0	3.0 ± 3.0	RR-SP	8.1 ± 4.9
	CG (NI)	10	Male	33.1 ± 7.1	63.8 ± 9.5	172.0 ± 5.0	3.0 ± 3.0	RR-SP	6.5 ± 5.8
Roppolo et al. [73]	CG (NI)	17	Female	40.0 ± 8.0	59.5 ± 6.1	161.7 ± 8.2	1.5	RR	
Sabapathy et al. [25]	EG (RTP)	11	Both	55.0 ± 7.0				Not specific	10
Taylor et al. [74]	EG (RTP)	9	Both	45.6 ± 10.7	76.0 ± 10.7	170.6 ± 7.5		Not specific	6.0 ± 4.1
Torres-Panija et al. [23]	EG (RTP)	11	Both	46.5 ± 6.9	65.3 ± 9.7	166.4 ± 7.4	6 < - > 8	Not specific	17.1 ± 6.1
White et al. [21]	EG (RTP)	8	Both	46.0 ± 12.0	74.0 ± 17.0	166.0 ± 8.0	3.7	Not specific	

Data are presented as mean ± SD.

CG: Control Group; CLRTP: Contralateral Resistance Training Program; EET: Eccentric-Enhanced Training; EDSS: Expanded Disability Status Scale; EG: Experimental Group; MS: Multiple Sclerosis; NI: Non-intervention; RR: Relapsing Remitting; RTP: Resistance Training Program; SP: Secondary Progressive; SPG: Social Program Group.

Table 2. Characteristics of the training programs are included in the quantitative analysis.

Study ID	Exercises	Duration (weeks)	Frequency (days/week)	Sets × Repetitions	Intensity	Rest between sets (s)
Akbar et al. [79]	Machine bench press, horizontal leg press, military press machine, abdominal, front lat pulldowns and quadriceps and glutes	12	3	1 × 6–15	50–70% 1-RM	120
Akbar et al. [80]	Elastic bands and weighted vest: Lunges, squats, calf raises, knee extension, knee flexion, shoulder row, shoulder lateral raises, elbow flexion, elbow extension, abdominal curl	16	3	1–3 × 10–15	Different type of bands	
Andreu-Caravaca et al. [78]	Leg press, leg extension, hip extension, seated plantarflexion	10	3	2–4 × 8–15	60–75% 1-RM	120
Broekmans et al. [45]	Leg press, leg extension and leg curl	20	2–3	1–2 × 10–15	50–75% 1-RM	120
Callesen et al. [46]	Leg press, knee extension, hip flexion, hamstring curl, hip extension	10	2	3–4 × 8–15	65–80% 1-RM	60
Coote et al. [56]	Squats, calf-raises, step-ups, side-stepping, knee extensions, inner range quad	12	2–3	1–3 × 12	Body weight	120–180
Dalgas et al. [48]	Leg press, knee extension, hip flexion, hamstring curl, hip extension	12	2	3–4 × 8–12	65–80% 1-RM	120–180
Dalgas et al. [47]	Leg press, knee extension, hip flexion, hamstring curl, hip extension	12	2	3–4 × 8–12	65–80% 1-RM	120–180
Debolt et al. [55]	Chair raises, forward lunges, steps up, heel toe raises, leg curls	8	3	2–3 × 8–12	0.5% Body weight	
De Oliveira et al. [57]	Knee extension	12	2	3 × 8–12	35–70% 1-RM	120
	Knee extension in flywheel device	12	2	4 × 8	Maximum	120
de Souza-Teixeira et al. [49]	Knee extension	8	2	3 × 10–15	40–70% MVIC	180
De Souza-Teixeira et al. [60]	Elastic bands: leg press, bench press, rowing, half squat, leg curls, lunges, abdominals	6	3	1–3 × 30–60 s	40% MVIC	30–60
Dodd et al. [50]	Leg press, knee extension, calf raise, leg curl, reverse leg press	10	2	2 × 10–12	65–75% 1-RM	120
Filipi et al. [62]	Leg curl, seated pull down, back row, seated leg extension, shoulder press, chest press, abdominal crunch	24	2	2–3 × 10	75% 1-RM	
Frevel et al. [51]	Elastic bands, gym balls: Squats, lunges, sit-ups, rowing in a standing position	12	2	2–3 × 8–15	11–14 Borg	
Garret et al. [18]	Squat, bridging, resisted shoulder flexion, resisted elbow flexion, knee extension, lunges, hip extension, calf raises	10	1	3 × 12	67% 1-RM	
Gómez-Blán et al. [77]	Dumbbell shoulder press, cable standing biceps curl, cable triceps, pushdown, chest press machine, wide-grip, lat pulldown, leg extension, leg curl, multipower, standing calf raises	12	3	2–5 × 4–8	50–90% 1-RM	180–300
Gonzales et al. [63]	Whole-body exercises with a ball	7			11–13 RPE	
Gutierrez et al. [64]	Knee flexion, knee extension, plantar flexion, trunk flexion, trunk extension	8	2	1 × 10–15	70% 1-RM	30
Hameau et al. [65]	Knee flexion and extension in isokinetic	4	4	6 × 6	Maximum	150
Hayes et al. [58]	Leg press	12	3	1 ×	7–13 RPE	
Heine et al. [66]	Leg press, ankle push off, stepping up, stepping forward, dorsal flexion	8	3			
Hogan et al. [52]	Sit to stand, squat, heel raises, step ups, side stepping, tandem	10	1	1–3 × 12	Body weight	
Hosseini et al. [75]	Chair raises, forward lunges, step-ups, heel-toe raises, leg curls	8	3	3 × 10	1–6% Body weight	
Jonsdottir et al. [59]	Hip abductors, quadriceps, plantar flexors, dorsal flexors	4	4–5	3 × 10	RR –2	
Keser et al. [20]	Squats and mobility	6	3	1 × 60 s	Body weight	30
Kierkegaard et al. [67]	Pull down, dips, row, chest press, leg press, knee extension, knee flexion, plank position	12	2	3 × 7–10	80% 1-RM	60–180
Kjohede et al. [22]	Leg press, hip flexion, leg extension, prone hamstring curl, cable pull down, cable triceps extension	24	2	3–5 × 6–12	65–85% 1-RM	120–180
Kratz et al. [68]	Elastic bands: hip flexion, hip extension, hip abduction, knee flexion, knee extension	8	3			
Manca et al. [19]	Isokinetic knee flexoextension at 10 and 45°/s	6	3	6 × 4	Maximum	180
	Isokinetic knee flexoextension at 10 and 45°/s in the non-affected leg	6	3	6 × 4	Maximum	180
Manca et al. [69]	Isokinetic concentric knee flex-ext at 45 and 10°/s	6	3	6 × 4	Maximum	180
Manca et al. [70]	Isokinetic concentric knee flexoextension at 10 and 45°/s	6	3	3 × 4	Maximum	180
Manca et al. [71]	Isokinetic concentric high-intensity resistance training. Knee flexoextension at 10 and 45°/s	6	3	3 × 4	Maximum	180
Mañago et al. [72]	Ankle plantarflexion, hip abduction, trunk muscles	8	2–4	3 × 8–15	60–65% 1-RM	
Medina-Pérez et al. [53]	Knee extension	12	2	3 × 8–12	35–70% MVIC	180
Moghadesi et al. [76]	TRX: Rowing, hamstring curl, squat hip abduction, lateral flexion, quadruped stance, backward lunge, suspended plank	8	3	3 × 5–10	Body weight	
Moradi et al. [54]	Seated rowing, chest press, leg extension, leg press	8	3	1 × 6–15	50–80% 1-RM	60
Sabapathy et al. [25]	Chest press, wall push up, push-up, sit-to-stand, squats	8	2	2–3 × 6–10		30–60
Taylor et al. [74]	Leg press, knee extension, calf raise, lat pulldown, arm press, seated row	10	2	2 × 10–12	60–80% 1-RM	120
Tomes-Pareja et al. [23]	Leg extension, leg curl, squat, plantarflexion, chest press, lat pulldown, lateral raise, dumbbell row	10	2	3 × 6	60% 1-RM	
White et al. [21]	Knee flexion, knee extension, plantar flexion, spinal flexion/extension	8	2	1 × 6–15	50–70% MVIC	

1-RM: 1-repetition maximum; MVIC: Maximal voluntary isometric contraction; RR: Repetitions in reserve; RPE: Rating of perceived exertion.

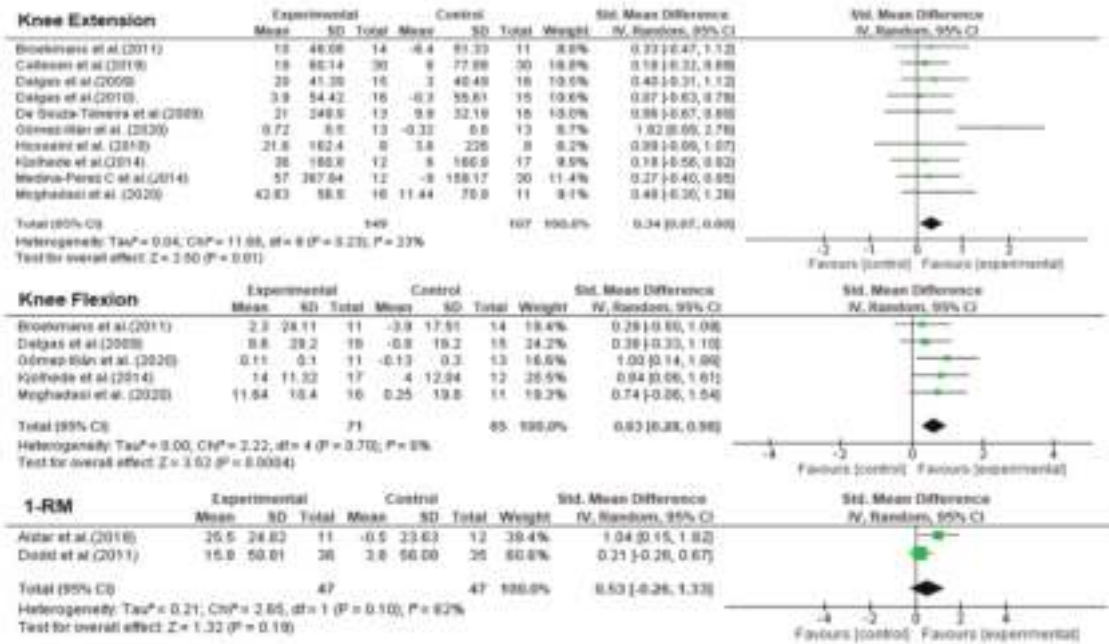


Figure 2. Forest plot depicting the results of a random-effects meta-analysis for a resistance training program to control group on strength outcomes. SD: standard deviation; IV: inverse variance; CI: confidence interval. 1-RM: 1-repetition maximum.

Table 3. Effect of resistance training programs.

	Groups n	Participants n	IV Random, 95% CI SMD (L-U)	Overall Effect Z(p)	Heterogeneity			
					Tau ²	Chi ²	P	I ²
a) Strength								
Knee extension								
Control group	10	144	0.06 [-0.17, 0.29]	0.53 (0.590)	0.00	2.44	0.980	0%
Experimental group	17	264	0.34 [0.17, 0.52]	3.87 (<0.001)	0.00	11.83	0.760	0%
Knee flexion								
Control group	5	65	-0.03 [-0.38, 0.32]	0.17 (0.860)	0.00	2.04	0.730	0%
Experimental group	8	97	0.72 [0.27, 1.16]	3.17 (0.001)	0.21	14.96	0.040	53%
1-RM								
Control group	3	59	-0.07 [-0.44, 0.30]	0.37 (0.710)	0.00	2.07	0.360	3%
Experimental group	8	120	1.28 [0.59, 2.20]	3.56 (<0.001)	0.81	38.07	<0.001	82%
b) Functional capacity and balance								
TUG								
Control group	6	76	-0.02 [-0.34, 0.30]	0.11 (0.910)	0.00	0.17	1.000	0%
Experimental group	17	252	-0.52 [-0.70, -0.34]	5.69 (<0.001)	0.00	14.62	0.550	0%
Walking endurance								
Control group	5	131	0.00 [-0.24, 0.24]	0.02 (0.990)	0.00	1.74	0.78	0%
Experimental group	17	331	0.39 [0.24, 0.55]	4.88 (<0.001)	0.00	16.35	0.430	2%
Gait speed								
Control group	6	69	-0.00 [-0.08, 0.08]	0.02 (0.980)	0.00	1.68	0.890	0%
Experimental group	17	216	-0.16 [-0.22, -0.11]	5.95 (<0.001)	0.00	15.13	0.520	0%
Berg balance scale								
Control group	3	46	0.04 [-0.41, 0.50]	0.19 (0.850)	0.03	2.39	0.300	16%
Experimental Group	7	129	0.50 [0.25, 0.75]	3.95 (<0.001)	0.00	0.81	0.990	0%
c) Fatigue and general health perception								
Fatigue								
Control group	8	170	-0.15 [-0.37, 0.06]	1.41 (0.160)	0.00	2.37	0.940	0%
Experimental group	16	307	-0.78 [-1.17, -0.39]	3.88 (<0.01)	0.45	67.84	<0.001	78%
SF 36 physical health								
Control group	2	31	0.00 [-0.53, 0.53]	0.01 (0.990)	0.01	1.11	0.290	10%
Experimental group	3	41	0.42 [-0.07, 0.91]	1.69 (0.090)	0.03	2.45	0.290	18%

1-RM = 1-repetition maximum; TUG: time up and go test; IV: inverse of variance; SMD: standardized mean difference; LL: lower limit; UL: upper limit; CI: confidence interval.

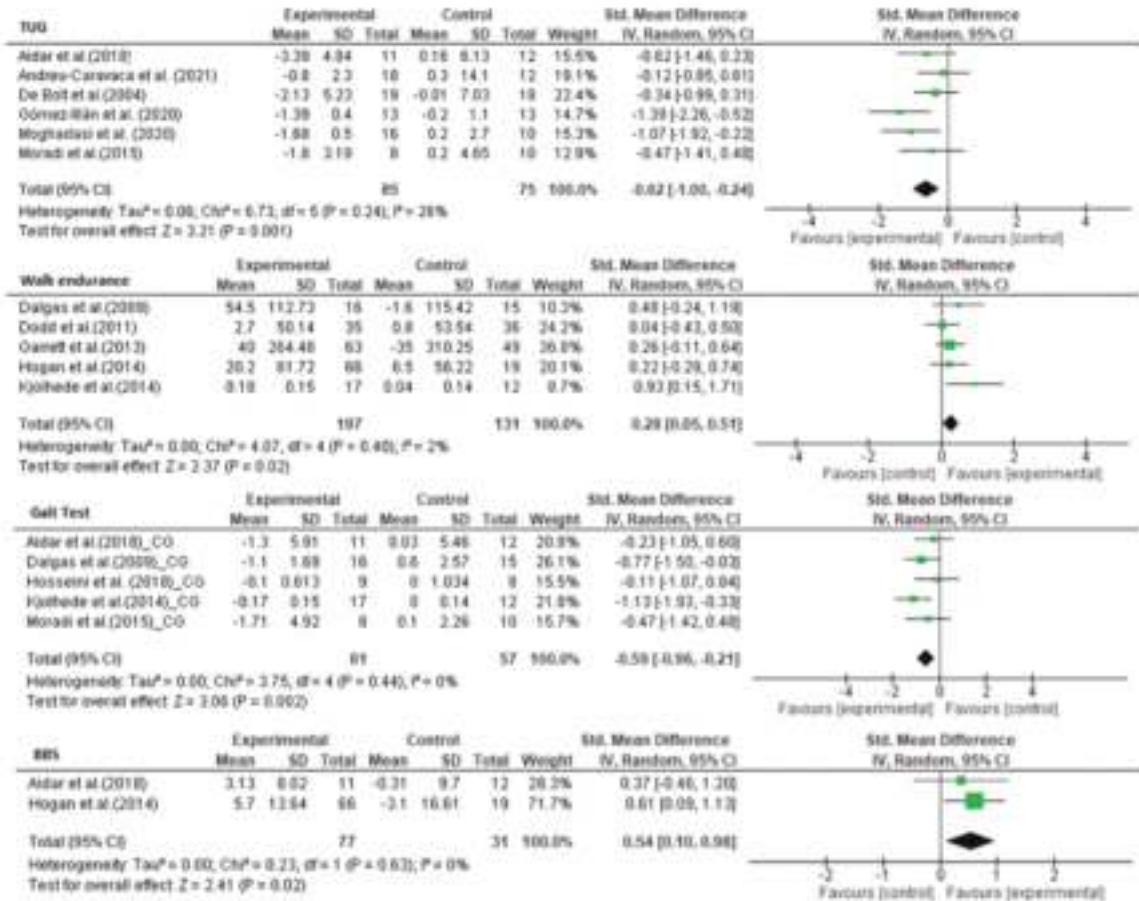


Figure 3. Forest plot showing the results of a random-effects meta-analysis for a resistance training program to control group on functional capacity, and balance. SD: standard deviation; IV: inverse variance; CI: confidence interval. TUG: Timed Up and Go Test; WE: Walking endurance; GS: Gait speed test and BBS: Berg Balance Scale.

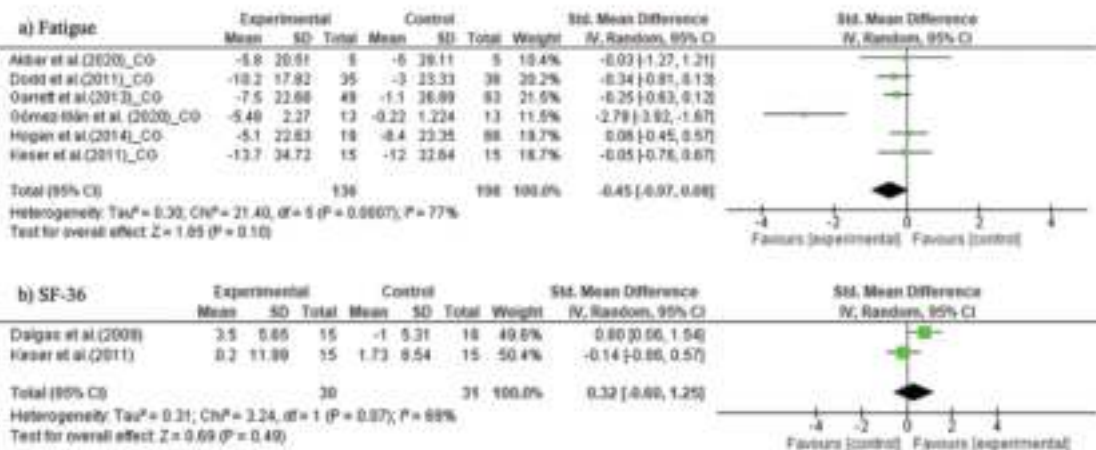


Figure 4. Association between the resistance training program and fatigue and general health perception. SD: standard deviation; IV: inverse variance; CI: confidence interval.

Subgroups analysis and meta-regression

The pre-post analysis suggests that to optimize knee extension results, an RTP of more than 6 weeks duration (range 6–24 weeks) (SMD = 0.360, CI [0.180; 0.550], $p < 0.001$), 2 or 3 training sessions per week at moderate intensity (SMD = 0.270, CI [0.050; 0.490], $p = 0.020$) should be performed. For TUG (SMD = -0.680, CI [-0.960; -0.390], $p = 0.001$) and for gait speed (SMD = -0.590, CI [-0.830; -0.390], $p < 0.001$), RTP at high intensity (<80% 1-RM) resulted in greater improvements. Regarding fatigue, improvements were observed in the studies that performed RTP at moderate intensity (SMD = -0.450, CI [-0.640; -0.526], $p < 0.001$) and 3 sessions per week (SMD = -1.04, CI [-1.870; -0.210], $p = 0.010$). For walking endurance, no differences were found with respect to total program duration, sessions per week or intensity. The meta-regression analysis showed a significant interaction in fatigue perception and TUG test with age and with EDSS (Table S2).

Discussion

The present study reviewed and analyzed the available evidence on RTP in people with MS. The main finding of this systematic review with meta-analysis was that RTP improves lower limb isometric strength and functional capacity in people with MS. However, no differences in dynamic strength and fatigue were found between EG and CG.

Differences between groups, in favor of the RTP group, in the ability to produce force isometrically (MVIC knee flexion) were found. However, no significant differences between groups were observed in the ability to produce force dynamically (measured by the 1-RM of different lower body exercises), even though a large effect was found in the RTP group. The lack of significant changes between the RTP group and CG may be mainly due to the low number of studies included in some variables, as well as to the heterogeneity of these studies. All of the studies that analyzed strength in people with MS found improvements after RTP [22,45–50,53,79]. People with MS show deficiencies in isometric and dynamic strength as a consequence of the disease [2]. Thus, improving strength is essential in this population. Muscle strength, mainly MVIC and RFD (i.e., ability to produce force in short periods of time), has been related to functional capacity, and risk of falls [81]. The inclusion of RFD as a variable in this meta-analysis has not been possible since there are not enough studies in the literature that have studied changes in RFD after RTP in people with MS. In people with mild to moderate MS disability, MVIC of the weaker leg seems to be the better predictor of walking performance [82]. Several studies have shown that the isokinetic strength of knee flexion may be the best predictor of walking performance [82–84]. Furthermore, it has been found that MVIC of knee flexion is of greater importance in gait velocity than MVIC of knee extension in people with MS [85]. The reason for this may be due to the importance of knee flexor strength during the swing phase of walking [86]. Therefore, RTP may improve functional capacity in people with MS.

Functional capacity improved after RTP in all the analyzed studies compared with CG. In the studies by Hogan et al. [52] and Kjoeldhe et al. [22], the greater effect sizes observed were in TUG and BBS, and in walking endurance and gait speed, respectively, after RTP. Improvements in these variables can be influenced by increasing strength [82,84,87]. Both of these studies had long durations (more than 6 weeks), but each study differed in weekly frequency or intensity of training. This is an example of one of the major problems we found when reviewing the scientific literature in which exists a wide variety of RTP in people with MS,

thereby reporting different results. Other meta-analyses, such as the one developed by Platta et al. [26] present the main difference from the present study that they jointly analyzed different types of exercise (mainly aerobic and strength training), while our study focused only on strength training. In addition, the aforementioned meta-analysis does not distinguish between the different variables of strength and functional capacity, an analysis that is included in this study.

No significant differences between groups were found in the perception of fatigue, even though a decrease was found in the RTP group. Although the results found in this meta-analysis show that this reduction was not significant with respect to CG, the perception of fatigue decreased after RTP in all analyzed studies, except for Hogan et al. [52]. Previous research has shown improvements in fatigue perception in other populations, such as the elderly, after RTP [88]. Similarly, a meta-analysis found that perceived fatigue decreased after a resistance training program in people with MS [89]. In addition, physical exercise has shown to be more effective in reducing perceived fatigue than pharmacological treatment in people with MS [90]. However, these authors did not discriminate between the different types of exercise (aerobic, resistance, combined, aquatic...), so it is unclear which of these training programs would be most beneficial. In this context, future research should carry out a network meta-analysis to test which type of exercise has the greatest benefit on perceived fatigue in people with MS [91,92]. Other authors have found no difference between aerobic exercise and strength training in reducing the perception of fatigue in this population [93].

Regarding training characteristics, the subgroup analysis showed that significant increases were observed in all subgroups with no interaction of any training variable. However, for the MVIC of knee extension, it was found that moderate intensities (<80% 1-RM) and long durations (>6 weeks) more significant improvements. Moderate and high intensities have been shown to be effective in improving strength-related neural factors, such as percent voluntary activation, electromyography amplitude and neural cost to produce the same relative maximal torque compared to low intensities [94], although training programs should be progressive, starting at lower intensities and increasing over time. Thus, including the measurement of neural variables would be an appropriate strategy to understand the mechanisms underlying training adaptations with the aim of discriminating morphological and neural factors. Measuring RFD could provide information regarding the mechanistic pathway of adaptations [95]. Therefore, in people with MS, who have difficulty increasing muscle mass [21], improving strength by neural means becomes the main route. Regarding training intensity, moderate and high training intensities might be more beneficial than low intensities in improving strength and, in turn, related functional capacity variables [22]. Although neuromuscular improvements have been found in RTP with short duration [96], adaptations are maintained and even improved when RTPs are extended over time [97]. Although in healthy people the neural improvements are achieved in a shorter period of time [98], due to the pathophysiology of MS, people with MS may need longer periods of training to achieve the same improvements. Nevertheless, following our results, it is suggested that high intensities (>80% 1-RM) are recommended to significantly improve TUG and gait speed.

Finally, frequency is a factor that moderates RTP adaptations [11,99]. The literature indicates that higher frequencies translate into greater muscular strength gains, being young individuals who respond more positively to greater frequencies [99]. Other studies have shown that a frequency of 2 may be slightly higher

10  L. ANDREU-CARAVACA ET AL.

than a frequency of 1 in neuro-muscular and morphological adaptations in trained men [100]. This is in line with the results found in this meta-analysis since most of the included studies with RTP repeated the same session (exercises, worked muscle group, volume, intensity) during the week. Furthermore, people with higher EDSS and age scores had lower improvements in TUG and fatigue perception. Previous studies have shown that persons with moderate-to-high disabilities improve strength and functional capacity after resistance training [45,63]. The evidence indicates that there are no adverse effects of resistance training in people with high MS disability [45], who have a higher prevalence of a sedentary lifestyle [101]. One of the main reasons why those people with older and higher EDSS show less improvement in the variables mentioned may be due to the fact that they are not able to perform the exercises with the appropriate technique. Therefore, these results indicate that strategies are needed with this population to optimize training adaptations.

Limitations of the study

Results of this review and meta-analysis should be taken with caution, as there are some limitations. For example, there was a great variety of tests and questionnaires used to measure the same construct of variables, which could distort the homogeneity of the results. In addition, some studies did not present specific EDSS or age (mean + SD) of their sample, but rather the range (minimum-maximum) or no data at all. Regarding strength tests, there are not enough studies in the literature that analyze the effects of RTP on the strength of the upper limb, so this variable could not be included in this meta-analysis. Furthermore, in the scientific literature, there were not enough studies that analyzed direct variables of neuronal mechanisms to understand the real effect of this type of training on the neuromuscular component. In addition, these studies could not distinguish if strength improvements were derived from structural (e.g., increase in anatomical cross-sectional area, modification in muscle architecture, etc.) or neural (e.g., motor unit discharge rate, recruitment of motor units, etc.) mechanisms. In addition, only studies that were in English or Spanish have been analyzed in this meta-analysis, so the language of publication is another limitation. Finally, the results of the sub-group and meta-regression analysis should be considered with caution. Results based on pre-and post-measures could be biased because both values are not independent of each other, as well as because the effect of the intervention cannot be separated from natural processes and characteristics of participants and settings [102].

Conclusions

Resistance training is a valid strategy to improve the isometric strength and functional capacity of people with MS. Trainers and health care providers should consider these indicators in order to lead to muscular and functional adaptations in this population. The results regarding the optimal dose are inconsistent. Therefore, more RCTs are needed that specifically compare training characteristics to determine the optimal dosage for training.

Author contributions

LAC and JARA conceived of the presented idea. LAC wrote the manuscript with support from JARA, JARA, DJRC, AMR and LHC supervised the work. All authors discussed the results and contributed to the final manuscript.

Disclosure statement

No potential conflict of interest was reported by the author(s).

Funding

This work has been supported partially by the Spanish Ministry of Education, Culture and Science through the National Program FPU.

ORCID

Luis Andreu-Caravaca  <http://orcid.org/0000-0002-0256-8930>
Linda H. Chung  <http://orcid.org/0000-0001-5899-9097>

References

- [1] Kuhlmann T, Ludwin S, Prat A, et al. An updated histological classification system for multiple sclerosis lesions. *Acta Neuropathol.* 2017;133(1):13–24.
- [2] Jørgensen MK, Dalgas U, Wens I, et al. Muscle strength and power in persons with multiple sclerosis – a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci.* 2017;376:225–241.
- [3] Wens I, Dalgas U, Vandenberghe F, et al. Multiple sclerosis affects skeletal muscle characteristics. *PLOS One.* 2014; 9(9):e108158.
- [4] Charron S, McKay KA, Tremlett H. Physical activity and disability outcomes in multiple sclerosis: a systematic review (2011–2016). *Mult Scler Relat Disord.* 2018;20:169–177.
- [5] Motl RW, Gosney JL. Effect of exercise training on quality of life in multiple sclerosis: a meta-analysis. *Mult Scler.* 2008;14(1):129–135.
- [6] Sokolov AA, Grivaz P, Bove R. Cognitive deficits in multiple sclerosis: recent advances in treatment and neurorehabilitation. *Curr Treat Options Neurol.* 2018;20(12):53.
- [7] McDonnell MN, Smith AE, Mackintosh SF. Aerobic exercise to improve cognitive function in adults with neurological disorders: a systematic review. *Arch Phys Med Rehabil.* 2011;92(7):1044–1052.
- [8] Sánchez-Lastra MA, Martínez-Aldao D, Molina AJ, et al. Pilates for people with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord.* 2019; 28:199–212.
- [9] Kantele S, Karinkanta S, Sievänen H. Effects of long-term whole-body vibration training on mobility in patients with multiple sclerosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Neurol Sci.* 2015;358(1–2):31–37.
- [10] Kjalhede T, Vissing K, Dalgas U. Multiple sclerosis and progressive resistance training: a systematic review. *Mult Scler.* 2012;18(9):1215–1228.
- [11] Schoenfeld BJ, Ogborn D, Krieger JW. Effects of resistance training frequency on measures of muscle hypertrophy: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med.* 2016; 46(11):1689–1697.
- [12] Schoenfeld BJ, Ogborn D, Krieger JW. Dose-response relationship between weekly resistance training volume and increases in muscle mass: a systematic review and meta-analysis. *J Sports Sci.* 2017;35(11):1073–1082.
- [13] Peterson MD, Rhea MR, Alvar BA. Maximizing strength development in athletes: a meta-analysis to determine the dose-response relationship. *J Strength Cond Res.* 2004;18(2):377–382.

- [14] Rodrigues JA, Pereira ET, de Oliveira CEP, et al. Effect of strength training on physical and mental health and quality of life of people with spinal cord injury: a literature review. *Arch Med Dep*. 2020;37(3):192–196.
- [15] Cruickshank TM, Reyes AR, Ziman MR. A systematic review and meta-analysis of strength training in individuals with multiple sclerosis or Parkinson disease. *Medicine*. 2015; 94(4):e411.
- [16] Firmland MS, Helgerud J, Gnauber M, et al. Enhanced neural drive after maximal strength training in multiple sclerosis patients. *Eur J Appl Physiol*. 2010;110(2):435–443.
- [17] Romberg A, Virtanen A, Ruuttilainen R. Long-term exercise improves functional impairment but not quality of life in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2005;252(7):839–845.
- [18] Garrett M, Hogari N, Larkin A, et al. Exercise in the community for people with minimal gait impairment due to MS: an assessor-blind randomized controlled trial. *Mult Scler*. 2013;19(6):782–789.
- [19] Manca A, Cabboi MP, Dragone D, et al. Resistance training for muscle weakness in multiple sclerosis: direct versus contralateral approach in individuals with ankle Dorsiflexors' Disparity in Strength. *Arch Phys Med Rehabil*. 2017;98(7):1348–1356.
- [20] Keser I, Meric A, Kirdi N, et al. Comparing routine neurorehabilitation programme with callisthenic exercises in multiple sclerosis. *NeuroRehabilitation*. 2011;29(1):91–98.
- [21] White LJ, McCoy SC, Castellano V, et al. Resistance training improves strength and functional capacity in persons with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2004;10(6):668–674.
- [22] Kjølhede T, Vissing K, De Place L, et al. Neuromuscular adaptations to long-term progressive resistance training translates to improved functional capacity for people with multiple sclerosis and is maintained at follow-up. *Mult Scler*. 2015;21(5):599–611.
- [23] Torres Pareja M, Peinado Palomino D, Vaquerizo García J, et al. Evaluación de un programa de entrenamiento de fuerza en personas con esclerosis múltiple. *CCD*. 2019; 14(42):265–275.
- [24] Karpatkin HI, Cohen ET, Klein S, et al. The effect of maximal strength training on strength, walking, and balance in people with multiple sclerosis: a pilot study. *Mult Scler Int*. 2016;2016(6):5235971.
- [25] Sabapathy NM, Mirahan CL, Turner GT, et al. Comparing endurance- and resistance-exercise training in people with multiple sclerosis: a randomized pilot study. *Clin Rehabil*. 2011;25(1):14–24.
- [26] Platta ME, Ensari I, Moti RW, et al. Effect of exercise training on fitness in multiple sclerosis: a meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2016;97(9):1564–1572.
- [27] Bosnak-Gudu M, Guclu-Gunduz A, Nazliel B, et al. Comparison of functional exercise capacity, pulmonary function and respiratory muscle strength in patients with multiple sclerosis with different disability levels and healthy controls. *J Rehabil Med*. 2012;44(1):80–86.
- [28] Citaker S, Guclu-Gunduz A, Yazici G, et al. Relationship between lower extremity isometric muscle strength and standing balance in patients with multiple sclerosis. *NRE*. 2013;33(2):293–298.
- [29] Sosnoff JJ, Socie MJ, Boes MK, et al. Mobility, balance and falls in persons with multiple sclerosis. *PLOS One*. 2011; 6(11):e28021.
- [30] Bento PCB, Pereira G, Ugrinowitsch C, et al. Peak torque and rate of torque development in elderly with and without fall history. *Clin Biomech*. 2010;25(5):450–454.
- [31] Flachenecker P, Kämpfel T, Kallmann B, et al. Fatigue in multiple sclerosis: a comparison of different rating scales and correlation to clinical parameters. *Mult Scler*. 2002; 8(6):523–526.
- [32] Kalron A. The correlation between symptomatic fatigue to definite measures of gait in people with multiple sclerosis. *Gait Posture*. 2016;44:178–183.
- [33] Andreassen AK, Stenager E, Dalgas U. The effect of exercise therapy on fatigue in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2011; 17(9):1041–1054.
- [34] Moti RW, Pilutti LA. Is physical exercise a multiple sclerosis disease modifying treatment? *Expert Rev Neurother*. 2016; 16(8):951–960.
- [35] Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta analyses: the PRISMA statement. *PLOS Med* 2009;6(7): e1000097.
- [36] Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018;17(2):162–173.
- [37] Akobeng AK. Principles of evidence based medicine. *Arch Dis Child*. 2005;90(8):837–840.
- [38] Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011;343:d5928.
- [39] Egger M, Smith GD, Schneider M, et al. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ*. 1997; 315(7109):629–634.
- [40] Higgins JPT. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Version 5.1.0. Chichester (England). Cochrane Collab; 2011.
- [41] Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. New York (USA): Lawrence Erlbaum Associates; 2013.
- [42] Hoffman JR editor. *NCSA's guide to program design*. Champaign (IL): Human Kinetics; 2012.
- [43] Souza EO, Ugrinowitsch C, Tricoli V, et al. Early adaptations to six weeks of non-periodized and periodized strength training regimens in recreational males. *J Sport Sci Med*. 2014;13(3):604–609.
- [44] Higgins JPT, Altman DG, Sterne JAC. Chapter 8: assessing risk of bias in included studies. In *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Version 5.1.0. Chichester (England): The Cochrane Collaboration; 2011.
- [45] Broekmans T, Roelants M, Feys P, et al. Effects of long-term resistance training and simultaneous electro-stimulation on muscle strength and functional mobility in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2011;17(4):468–477.
- [46] Callesen J, Cattaneo D, Brincks J, et al. How does strength training and balance training affect gait and fatigue in patients with multiple sclerosis? A study protocol of a randomized controlled trial. *NeuroRehabilitation*. 2018; 42(2):131–142.
- [47] Dalgas U, Stenager E, Jakobsen J, et al. Fatigue, mood and quality of life improve in MS patients after progressive resistance training. *Mult Scler*. 2010;16(4):480–490.
- [48] Dalgas U, Stenager E, Jakobsen J, et al. Resistance training improves muscle strength and functional capacity in multiple sclerosis. *Neurology*. 2009;73(18):1478–1674.

12 L. ANDREU-CARAVACA ET AL.

- [49] de Souza-Teixeira F, Costilla S, Ayán C, et al. Effects of resistance training in multiple sclerosis. *Int J Sports Med.* 2009;30(04):245–250.
- [50] Dodd KJ, Taylor NF, Shields N, et al. Progressive resistance training did not improve walking but can improve muscle performance, quality of life and fatigue in adults with multiple sclerosis: a randomized controlled trial. *Mult Scler.* 2011;17(11):1362–1374.
- [51] Frevell D, Mäurer M. Internet-based home training is capable to improve balance in multiple sclerosis: a randomized controlled trial. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2015;51(1):23–30.
- [52] Hogan N, Kehoe M, Larkin A, et al. The effect of community exercise interventions for people with MS who use bilateral support for gait. *Mult Scler Int.* 2014;2014:109142.
- [53] Medina-Perez C, De Souza-Teixeira F, Fernandez-Gonzalo R, et al. Effects of a resistance training program and subsequent detraining on muscle strength and muscle power in multiple sclerosis patients. *NeuroRehabilitation.* 2014;34(3):523–530.
- [54] Moradi M, Sahraian MA, Aghsaie A, et al. Effects of eight-week resistance training program in men with multiple sclerosis. *Asian J Sports Med.* 2015;6(2):e22838.
- [55] DeBolt LS, McCubbin JA. The effects of home-based resistance exercise on balance, power, and mobility in adults with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2004;85(2):290–297.
- [56] Coote S, Hughes L, Rainsford G, et al. Pilot randomized trial of progressive resistance exercise augmented by neuromuscular electrical stimulation for people with multiple sclerosis who use walking aids. *Arch Phys Med Rehabil.* 2015;96(2):197–204.
- [57] Patrocinio de Oliveira CE, Moreira OC, Carrón-Yagual ZM, et al. Effects of classic progressive resistance training versus eccentric-enhanced resistance training in people with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2018;99(5):819–825.
- [58] Hayes HA, Gappmaier E, Lastayo PC. Effects of high-intensity resistance training on strength, mobility, balance, and fatigue in individuals with multiple sclerosis: a randomized controlled trial. *J Neurol Phys Ther.* 2011;35(1):2–10.
- [59] Jonsdottir J, Gervasoni E, Bowman T, et al. Intensive multimodal training to improve gait resistance, mobility, balance and cognitive function in persons with multiple sclerosis: a pilot randomized controlled trial. *Front Neurol.* 2018;28(9):800.
- [60] Teixeira F de S, Gonzalo RF, Murcia JAH, et al. Elastic band training for multiple sclerosis patients: a pilot study. *J Phys Ther Sci.* 2011;23(2):307–311.
- [61] Eftekhari E, Mostafaezian M, Etemadifar M, et al. Resistance training and vibration improve muscle strength and functional capacity in female patients with multiple sclerosis. *Asian J Sports Med.* 2012;3(4):279–284.
- [62] Filipi ML, Kucera DL, Filipi EO, et al. Improvement in strength following resistance training in MS patients despite varied disability levels. *NRE.* 2011;28(4):373–382.
- [63] Gonzales B, Chopard G, Charry B, et al. Effects of a training program involving body cooling on physical and cognitive capacities and quality of life in multiple sclerosis patients: a pilot study. *Eur Neurol.* 2017;78(1-2):71–77.
- [64] Gutierrez GM, Chow JW, Tillman MD, et al. Resistance training improves gait kinematics in persons with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2005;86(9):1824–1829.
- [65] Hameau S, Bensmail D, Roche N, et al. Adaptations of fatigue and fatigability after a short intensive, combined rehabilitation program in patients with multiple sclerosis. *J Rehabil Med.* 2018;50(1):59–66.
- [66] Heine M, Richards R, Geurtz B, et al. Preliminary effectiveness of a sequential exercise intervention on gait function in ambulant patients with multiple sclerosis – a pilot study. *Clin Biomech.* 2019;62:1–6.
- [67] Kierkegaard M, Lundberg IE, Olsson T, et al. High-intensity resistance training in multiple sclerosis – an exploratory study of effects on immune markers in blood and cerebrospinal fluid, and on mood, fatigue, health-related quality of life, muscle strength, walking and cognition. *J Neurol Sci.* 2016;362:251–257.
- [68] Kratz AL, Atalla M, Whibley D, et al. Calling out MS fatigue: feasibility and preliminary effects of a pilot randomized telephone-delivered exercise intervention for multiple sclerosis fatigue. *J Neurol Phys Ther.* 2020;44(1):23–31.
- [69] Manca A, Cabboi MP, Ortu E, et al. Effect of contralateral strength training on muscle weakness in people with multiple sclerosis: proof-of-concept case series. *Phys Ther.* 2016;96(6):828–838.
- [70] Manca A, Dvir Z, Dragone D, et al. Time course of strength adaptations following high-intensity resistance training in individuals with multiple sclerosis. *Eur J Appl Physiol.* 2017;117(4):731–743.
- [71] Manca A, Martinez G, Cereatti A, et al. Isokinetic predictors of gait speed increase following high-intensity resistance training of the ankle dorsiflexors in people with multiple sclerosis: a pilot study. *Clin Biomech.* 2019;67:102–106.
- [72] Mañago MM, Hebert JR, Kittelson J, et al. Feasibility of a targeted strengthening program to improve gait in people with multiple sclerosis: a brief report. *Int J Rehabil Res.* 2018;41(4):364–367.
- [73] Roppolo M, Mulasso A, Gollin M, et al. The role of fatigue in the associations between exercise and psychological health in multiple sclerosis: direct and indirect effects. *Ment Health Phys Act.* 2013;6(2):87–94.
- [74] Taylor NF, Dodd KJ, Prasad D, et al. Progressive resistance exercise for people with multiple sclerosis. *Disabil Rehabil.* 2006;28(18):1119–1126.
- [75] Hosseini SS, Rajabi H, Sahraian MA, et al. Effects of 8-week home-based yoga and resistance training on muscle strength, functional capacity and balance in patients with multiple sclerosis: a randomized controlled study. *Asian J Sports Med.* 2018;9(3):9.
- [76] Moghadasi A, Ghasemi G, Sadeghi-Demneh E, et al. The effect of total body resistance exercise on mobility, proprioception, and muscle strength of the knee in people with multiple sclerosis. *J Sport Rehabil.* 2020;29(2):192–199.
- [77] Gomez-Illan R, Reina R, Barbado D, et al. Effects of maximal strength training on perceived-fatigue and functional mobility in persons with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Medicina.* 2020;56(12):711–718.
- [78] Andreu-Caravaca L, Ramos-Campo DJ, Chung LH, et al. Fast-velocity resistance training improves force development and mobility in multiple sclerosis. *Int J Sports Med.* 2021;1:1–7.
- [79] Aidar FJ, Carneiro AL, Costa Moreira O, et al. Effects of resistance training on the physical condition of people

- with multiple sclerosis. *J Sports Med Phys Fitness*. 2018; 58(7-8):1127-1134.
- [80] Akbar N, Sandroff BM, Wylie GR, et al. Progressive resistance exercise training and changes in resting-state functional connectivity of the caudate in persons with multiple sclerosis and severe fatigue: a proof-of-concept study. *Neuropsychol Rehabil*. 2020;30(1):54-66.
- [81] Kera T, Kawai H, Takahashi J, et al. Association between ground reaction force in sit-to-stand motion and falls in community-dwelling older Japanese individuals. *Arch Gerontol Geriatr*. 2020;91:104221.
- [82] Kjølhede T, Vissing K, Langeskov-Christensen D, et al. Relationship between muscle strength parameters and functional capacity in persons with mild to moderate degree multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2015; 4(2):151-158.
- [83] Ramati C, Moraes AG, Taul CB, et al. Knee flexor strength and balance control impairment may explain declines during prolonged walking in women with mild multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2018;20:181-185.
- [84] Yahia A, Ghroubi S, Mhiri C, et al. Relationship between muscular strength, gait and postural parameters in multiple sclerosis. *Ann Phys Rehabil Med*. 2011;54(3):144-155.
- [85] Thoumie P, Lamotte D, Cantaloube S, et al. Motor determinants of gait in 100 ambulatory patients with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2005;11(4):485-491.
- [86] Broekmans T, Gijbels D, Eijnde BO, et al. The relationship between upper leg muscle strength and walking capacity in persons with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2013;19(1): 112-119.
- [87] Thoumie P, Mevellec E. Relation between walking speed and muscle strength is affected by somatosensory loss in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002; 73(3):313-315.
- [88] Emerson NS, Stout JR, Fukuda DH, et al. Resistance training improves capacity to delay neuromuscular fatigue in older adults. *Arch Gerontol Geriatr*. 2015;61(1):27-32.
- [89] Razazian N, Kazeminia M, Moayedi H, et al. The impact of physical exercise on the fatigue symptoms in patients with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol*. 2020;20(1):93.
- [90] Asano M, Finlayson ML. Meta-analysis of three different types of fatigue management interventions for people with multiple sclerosis: exercise, education, and medication. *Mult Scler Int*. 2014;2014:798285.
- [91] Krupp LB, Pollina DA. Mechanisms and management of fatigue in progressive neurological disorders. *Curr Opin Neurol*. 1996;9(6):456-460.
- [92] Newman MA, Dawes H, van den Berg M, et al. Can aerobic treadmill training reduce the effort of walking and fatigue in people with multiple sclerosis: a pilot study. *Mult Scler*. 2007;13(1):113-119.
- [93] Taul-Madsen L, Connolly L, Dennett R, et al. Is aerobic or resistance training the most effective exercise modality for improving lower extremity physical function and perceived fatigue in people with multiple sclerosis? A systematic review and meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2021;102(10):2032-2048.
- [94] Jenkins NDM, Miramonti AA, Hill EC, et al. Greater neural adaptations following high- vs. low-load resistance training. *Front Physiol*. 2017;29:8. 331.
- [95] Blazevich AJ, Wilson CJ, Alcaraz PE, et al. Effects of resistance training movement pattern and velocity on isometric muscular rate of force development: a systematic review with meta-analysis and meta-regression. *Sports Med*. 2020;50(5):943-963.
- [96] Balso C, Cafarelli E. Adaptations in the activation of human skeletal muscle induced by short-term isometric resistance training. *J Appl Physiol*. 2007;103(1):402-411.
- [97] Aagaard P, Simonsen EB, Andersen JL, et al. Neural adaptation to resistance training: changes in evoked V-wave and H-reflex responses. *J Appl Physiol*. 2002;92(6): 2309-2318.
- [98] Folland JP, Williams AG. The adaptations to strength training: morphological and neurological contributions to increased strength. *Sports Med*. 2007;37(2):145-168.
- [99] Grgic J, Schoenfeld BJ, Davies TB, et al. Effect of resistance training frequency on gains in muscular strength: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med*. 2018;48(5): 1207-1220.
- [100] Brigatto FA, Braz TV, Zanini TC da C, et al. Effect of resistance training frequency on neuromuscular performance and muscle morphology after 8 weeks in trained men. *J Strength Cond Res*. 2019;33(8):2104-2116.
- [101] Veldhuijzen Van Zanten JJCS, Pilutti LA, Duda JL, et al. Sedentary behaviour in people with multiple sclerosis: is it time to stand up against MS? *Mult Scler*. 2016;22(10): 1250-1256.
- [102] Cuijpers P, Weitz E, Cristea IA, et al. Pre-post effect sizes should be avoided in meta-analyses. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2017;26(4):364-368.

Artículo científico nº 6



Contents lists available at ScienceDirect

Multiple Sclerosis and Related Disorders

journal homepage: www.elsevier.com/locate/msard

Clinical trial

Acute effects of whole-body vibration training on neuromuscular performance and mobility in hypoxia and normoxia in persons with multiple sclerosis: A crossover study

Luis Andreu^{a,b}, Domingo J. Ramos-Campo^b, Vicente Ávila-Gandía^c, Tomás T. Freitas^d, Linda H. Chung^{b,d}, Jacobo Á. Rubio-Arias^{b,d}^aInternational Chair of Sports Medicine, Catholic University of San Antonio, Murcia, Spain^bSports Science Faculty, Catholic University of Murcia (UCAM), Spain^cDepartment of Exercise Physiology, Catholic University, Murcia, Spain^dUCAM Research Center for High Performance Sport, Catholic University, Murcia, Spain

ARTICLE INFO

Keywords:

Vibration

Neurodegenerative disease

Strength

Exercise

ABSTRACT

Background: Whole-body vibration training (WBVT) has been used in people with relapsing-remitting multiple sclerosis (pwMS), showing improvements in different neuromuscular and mobility variables. However, the acute effects of this training are still unknown. The acute effects of WBVT on neuromuscular performance, mobility and rating of perceived exertion (RPE) were evaluated in 10 pwMS.

Methods: Maximal voluntary isometric contraction (MVIC), central activation ratio (CAR), electromyography (EMG) of the vastus lateralis during isometric knee extension, Timed Up and Go Test (TUG), walking speed and RPE were assessed before and immediately after a session of WBVT (twelve 60-s bout of vibration; frequency 35 Hz; amplitude 4 mm; 1-min rest intervals) in both hypoxic and normoxic conditions.

Results: EMG 0–100, 0–200 ms and peak EMG resulted in significant differences ($p < 0.05$) between normoxic and hypoxic sessions. The EMG activity tended to decrease in all phases after the hypoxic session, indicating possible influence of hypoxia on neuromuscular performance. No changes were found in CAR, MVIC, TUG and walking speed in both conditions.

Conclusion: Based on our results, as well as those obtained by other studies that have used WBVT with other populations, more studies with a higher sample and lower dose of vibration exposure should be conducted in pwMS.

1. Introduction

Numerous studies have examined the effects of resistance training in persons with MS (pwMS) to help alleviate the symptomatology of multiple sclerosis (White and Dressendorfer, 2004; White et al., 2004) and improve muscle strength (Dodd et al., 2011; Filipi et al., 2011; White and Dressendorfer, 2004; White et al., 2004) and physical function (Dodd et al., 2011; White and Dressendorfer, 2004; White et al., 2004). However, whole-body vibration training (WBVT) may be an alternative approach in obtaining physiological benefits (Buitrago et al., 2005; Cochrane et al., 2006) while minimizing symptomatic fatigue. WBVT causes rapid muscle contraction and relaxation due to the mechanical multidimensional oscillations of the vibratory platform (Lohman et al., 2007). This vibratory stimulus is

effective in modulating the Ia-afferent motoneuron synaptic transmission via presynaptic inhibition (Hong et al., 2011). Previous studies have shown that mechanical vibrations stimulate the muscle-tendon complex and induce the tonic vibration reflex that increases α -motor neuron activation, thereby enhancing force production in healthy people (Cardinale and Bosco, 2003; Cochrane et al., 2010).

Benefits of short and long-term WBVT in pwMS have shown improvement in muscle strength, functional capacity, resistance, coordination and balance (Castillo-Burno et al., 2016; Kang et al., 2016), as well as overall physical function (Hilgers et al., 2013). In addition, lower ratings of perceived exertion (RPE) during and after a WBVT session compared to other types of resistance training of similar intensities were observed (Perchthaler et al., 2015). Thus, the observed low RPE in WBVT may be ideal for pwMS, whose main limitation when

* Corresponding author at: UCAM Universidad Católica San Antonio de Murcia, Campus de los Jerónimos, N° 125 Guadalepe, Murcia 30107, Spain.
E-mail address: jarrubio@ucam.edu (J.Á. Rubio-Arias).

<https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.101454>

Received 8 September 2019; Accepted 17 October 2019

2211-0348/© 2019 Published by Elsevier B.V.

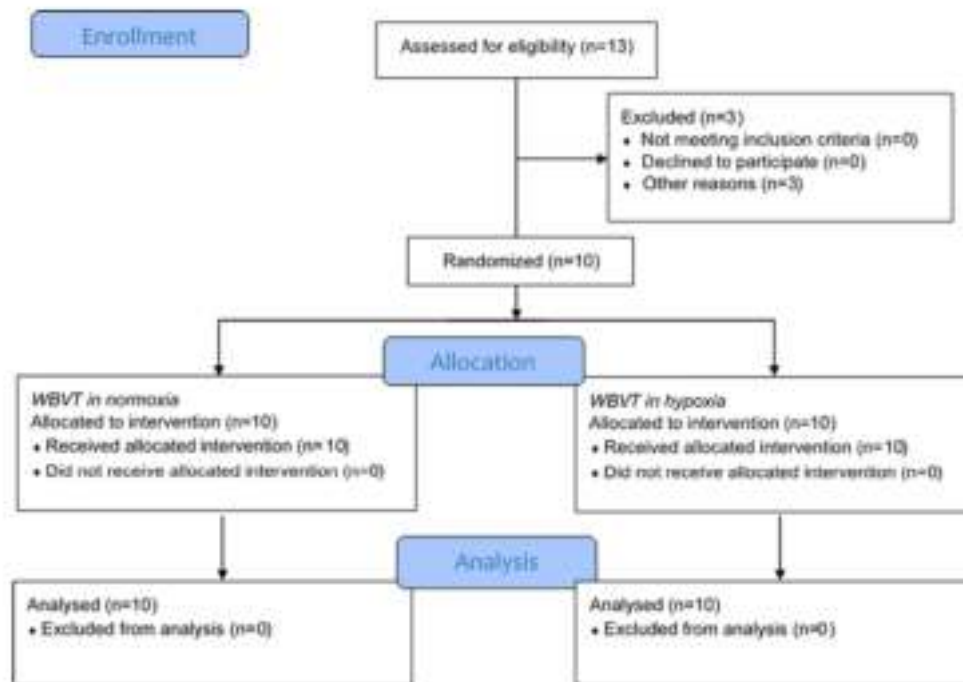


Fig. 1. Flow diagram of the progress of the crossover study.

Table 1
Participant characteristics.

Characteristics	Mean \pm SD (n = 10)
General characteristics	
Age (yrs)	44.4 \pm 7.7
Sex (men/women)	5/5
EDSS	2.5 \pm 1.3
Weight (kg)	65.2 \pm 11.1
Height (cm)	164.3 \pm 8.9
Lean mass (kg)	44.7 \pm 7.7
Fat mass (kg)	18.8 \pm 8.2
BMI (kg m ⁻²)	24.1 \pm 4.0

EDSS = expanded disability status scale; BMI = body mass index.

exercising is symptomatic fatigue (Anatya et al., 2015). However, acute effects of WBVT on neuromuscular performance remain unclear in the MS population.

Another alternative to enhance strength using lower intensity levels is exercising under hypoxic conditions. Hypoxia training has shown chronic improvements in strength and muscle size (Ramos-Campo et al., 2018a), as well as aerobic and anaerobic capacity (Ramos-Campo et al., 2018b). Scott et al. (2017) found higher muscle activation during a moderate-load resistance exercise under hypoxic compared to normoxic conditions in young adults, suggesting improvements in neuromuscular performance with hypoxia. Training in hypoxia has shown to improve physical function, such as the Timed Up and Go Test (TUG), walking speed and dynamic balance in patients with incomplete spinal cord injury (Navarrete-Opazo et al., 2017). Górriz et al. (2017) affirmed that the hypoxic condition, by itself, can be used as a tool to increase the training load, which may be advantageous for pwMS (i.e., working at lower intensities in hypoxia). However, no studies have analyzed the hypoxic effects with WBVT. Additionally, no studies have used hypoxia in pwMS during resistance training or WBVT. Thus, understanding the acute effects of WBVT under

Table 2
Baseline measures of variables.

Descriptive Condition	Mean \pm SD Hypoxia	Normoxia
CAR (%)	91.50 \pm 3.30	90.00 \pm 4.88
MVIC, Right (Nm)	342.00 \pm 126.00	345.00 \pm 92.30
MVIC, Left (Nm)	306.00 \pm 107.00	327.00 \pm 105.00
Time-To-MVIC, Right (s)	2.36 \pm 0.89	2.59 \pm 0.70
Time-To-MVIC, Left (s)	1.63 \pm 0.61	2.43 \pm 1.09
EMG, 0-30 (μV)	131.00 \pm 84.20	168.00 \pm 113.00
EMG, 0-50 (μV)	131.00 \pm 88.00	167.00 \pm 115.00
EMG, 0-100 (μV)	131.00 \pm 95.30	174.00 \pm 164.00
EMG, 0-200 (μV)	120.00 \pm 85.30	179.00 \pm 175.00
EMG, Peak (μV)	211.00 \pm 105.00	325.00 \pm 160.00
EMG, Time-To-Peak (s)	2.39 \pm 1.47	2.34 \pm 1.13
Walking speed (m s ⁻¹)	1.67 \pm 0.64	1.74 \pm 0.60
RPE	8.40 \pm 2.95	9.20 \pm 2.30
TUG (s)	8.15 \pm 3.17	8.20 \pm 3.58
Saturation SB (%)	92.50 \pm 0.58	98.17 \pm 1.17

CAR = central activation ratio; MVIC = maximal voluntary isometric contraction; EMG = surface electromyography; RPE = rate of perceived exertion; TUG = timed up and go test.

normoxic and hypoxic condition on neuromuscular function in pwMS may be useful in better ameliorating the symptomatology of MS.

Therefore, to our knowledge, little is known regarding the acute physiological benefits, particularly central and peripheral neural activation of the muscle, following a single session of WBVT in pwMS. Moreover, the effects of hypoxia during an exercise session of WBVT on neuromuscular performance in general, as well as pwMS, has not been investigated.

The main objectives were to: (1) examine the acute effect of WBVT on neuromuscular performance in pwMS and (2) compare these effects between normoxia and hypoxia. We hypothesized that (1) WBVT would decrease maximal voluntary contraction, central activation ratio, walking speed and TUG in pwMS and (2) WBVT in hypoxia would

Table 3
Comparison of pre-post effect on primary outcomes.

Primary Outcomes	Pre (Mean ± SD)	Post (Mean ± SD)	Δ ± SEM	t	p	Effect Size	95% CI for Cohen's d	Lower	Upper
CAR (%)									
Hyp	91.46 ± 3.29	92.54 ± 4.18	0.01 ± 0.04	-0.77	0.464	-0.237	-0.914	0.418	
Norm	95.04 ± 4.58	89.09 ± 8.26	-0.01 ± 0.09	0.36	0.727	0.120	-0.519	0.773	
MVIC_Right (Nm)									
Hyp	341.50 ± 120.28	349.10 ± 99.76	0.04 ± 0.14	-0.461	0.656	-0.146	-0.755	0.492	
Norm	345.40 ± 92.30	330.70 ± 84.29	0.02 ± 0.08	-0.557	0.591	-0.176	-0.798	0.453	
MVIC_Left (Nm)									
Hyp	305.70 ± 106.80	306.00 ± 113.20	-0.01 ± 0.10	-0.033	0.974	-0.011	-0.630	0.610	
Norm	327.20 ± 104.65	322.30 ± 95.90	-0.01 ± 0.09	0.511	0.621	0.162	-0.467	0.781	
TimeToMVIC_Right (s)									
Hyp	2.35 ± 0.89	2.25 ± 0.90	0.03 ± 0.45	0.320	0.752	0.303	-0.521	0.722	
Norm	2.59 ± 0.70	2.50 ± 1.05	-0.03 ± 0.30	0.356	0.730	0.113	-0.512	0.732	
TimeToMVIC_Left (s)									
Hyp	1.63 ± 0.92	2.19 ± 0.75	0.83 ± 1.36	-1.380	0.213	-0.424	-1.062	0.236	
Norm	2.42 ± 1.09	2.24 ± 0.90	0.03 ± 0.37	0.643	0.536	0.203	-0.429	0.825	
EMG_0-30 (µV)									
Hyp	131.30 ± 84.22	110.20 ± 74.14	-0.17 ± 0.18	2.087	0.067	0.660	-0.043	1.334	
Norm	167.90 ± 153.60	197.30 ± 196.50	0.12 ± 0.41	-1.641	0.135	-0.519	-1.170	0.157	
EMG_0-50 (µV)									
Hyp	131.00 ± 88.04	110.60 ± 73.60	-0.15 ± 0.18	1.839	0.084	0.613	-0.080	1.279	
Norm	167.40 ± 153.30	198.60 ± 194.70	0.12 ± 0.37	-1.698	0.124	-0.537	1.193	0.142	
EMG_0-100 (µV)									
Hyp	130.60 ± 95.32	110.90 ± 71.92	-0.13 ± 0.17	1.607	0.140	0.551	-0.163	1.161	
Norm	173.70 ± 164.10	201.30 ± 199.00	0.12 ± 0.28	-1.559	0.153	-0.493	-1.140	0.178	
EMG_0-200 (µV)									
Hyp	125.50 ± 83.25	113.90 ± 73.39	-0.00 ± 0.14	1.340	0.211	0.426	-0.234	1.064	
Norm	179.20 ± 174.60	194.00 ± 175.20	0.15 ± 0.26	-1.604	0.132	-0.523	-1.175	0.153	
EMG_Peak (µV)									
Hyp	210.90 ± 205.30	181.20 ± 175.90	-0.07 ± 0.12	1.618	0.140	0.512	-0.163	1.162	
Norm	324.80 ± 369.50	387.00 ± 474.80	0.13 ± 0.21	-1.682	0.127	-0.532	-1.185	0.146	
EMG_TimeToPeak (s)									
Hyp	2.38 ± 1.47	1.21 ± 1.47	-0.15 ± 1.45	1.685	0.126	0.533	-0.145	1.186	
Norm	2.32 ± 1.31	2.73 ± 1.50	0.24 ± 0.69	-1.181	0.268	-0.373	-1.007	0.279	

Note: CAR = central activation ratio; MVIC = maximal voluntary isometric contraction; EMG = surface electromyography; Hyp = hypoxia; Norm = normoxia.

Table 4
Comparison of pre-post effect on secondary outcomes.

Secondary outcomes	Pre (mean ± SD)	Post (mean ± SD)	Δ ± SEM	t	p	Effect Size	95% CI for Cohen's d	Lower	Upper
TUG (s)									
Hyp	8.15 ± 3.17	8.05 ± 3.42	-0.02 ± 0.04	1.664	0.115	0.337	-0.311	0.966	
Norm	8.20 ± 3.58	8.10 ± 3.70	-0.02 ± 0.05	0.737	0.480	0.233	-0.402	0.856	
Walking speed (m/s)									
Hyp	1.67 ± 0.64	1.63 ± 0.69	-0.04 ± 0.09	1.307	0.223	0.413	-0.245	1.051	
Norm	1.74 ± 0.60	1.75 ± 0.66	-0.01 ± 0.09	-0.107	0.917	-0.034	-0.653	0.587	
RPE_Pre-1									
Hyp	8.40 ± 2.95	9.60 ± 3.17	0.20 ± 0.23	-2.714	0.029*	-0.858	-1.574	-0.109	
Norm	9.20 ± 2.30	10.70 ± 1.89	0.20 ± 0.210	-2.143	0.012*	0.994	-1.774	-0.289	
RPE_Pre-2									
Hyp	8.40 ± 2.95	10.20 ± 2.19	0.28 ± 0.29	-3.250	0.01*	-1.028	-1.787	-0.254	
Norm	9.20 ± 2.30	10.60 ± 1.90	0.20 ± 0.26	-2.284	0.05*	-0.716	-1.460	-0.376	
RPE_Pre-Post									
Hyp	8.40 ± 2.95	10.70 ± 2.20	0.34 ± 0.32	-3.535	0.000*	-1.118	-1.902	-0.298	
Norm	9.20 ± 2.30	11.80 ± 2.30	0.35 ± 0.39	-3.284	0.009*	-1.039	-1.808	-0.242	

Note: TUG = Timed Up and Go Test; RPE = Rating of Perceived Exertion; Hyp = Hypoxia; Norm = Normoxia.

* = Significant changes $p < 0.05$.

further diminish the aforementioned variables due to the greater stimulus on the neuromuscular component.

2. Methods

2.1. Design

All training and testing sessions were completed in the UCAM Research Center for High Performance Sports (Murcia, Spain). The present study used a cross-over design with blocked randomization (i.e.,

subjects signed to either a WBVT session under normoxic (WBVT_{norm}; FIO₂ = 20.9%) or hypoxic (WBVT_{hyp}; FIO₂ = 15%) condition. In visit 1, subjects were familiarized with all testing procedures and the different vibration frequency and amplitudes used for the training session. Subjects returned one week later for visit 2 at the same time of day to perform the first session of WBVT either in normoxia or hypoxia. Visit 3 occurred after one week of rest where participants repeated the same WBVT protocol with a second baseline assessment but under the condition that was not performed previously. For the hypoxia visit, a normobaric chamber (CAT 430, Colocoido Altitude Training, USA) with

Table 5
Comparison between hypoxia and normoxia and EDSS effect on primary outcomes.

Primary outcomes	ANCOVA interaction (F, p, ES η^2): Conditioning Effect			EDSS Effect		
	F	p	ES η^2	F	p	ES η^2
CAR						
Hyp-Norm	0.584	0.457	0.034	1.396	0.256	0.082
MVIC, Right						
Hyp-Norm	0.151	0.702	0.009	0.038	0.845	0.002
MVIC, Left						
Hyp-Norm	0.008	0.938	0.000	0.870	0.364	0.049
Time-To-MVIC, Right						
Hyp-Norm	0.183	0.674	0.010	6.466	0.504	0.026
Time-To-MVIC, Left						
Hyp-Norm	1.850	0.066	0.169	1.920	0.184	0.084
EMG 0-30						
Hyp-Norm	3.597	0.025	0.170	0.578	0.457	0.027
EMG 0-50						
Hyp-Norm	3.728	0.020	0.174	0.752	0.388	0.035
EMG 0-100						
Hyp-Norm	5.339	0.004	0.224	1.500	0.237	0.063
EMG 0-200						
Hyp-Norm	6.049	0.020	0.282	0.966	0.339	0.040
EMG Peak						
Hyp-Norm	6.652	0.02	0.277	0.377	0.547	0.016
EMG Time-To-Peak						
Hyp-Norm	0.408	0.531	0.019	3.764	0.069	0.178

Note: CAR = central activation ratio; MVIC = maximal voluntary isometric contraction; EMG = surface electromyography; Hyp = hypoxia; Norm = Normoxia; EDSS = expanded disability status scale.

* $p < 0.05$ differences between hypoxia and normoxia condition.

Table 6
Comparison between hypoxia and normoxia and EDSS effect on secondary outcomes.

Secondary Outcomes	ANCOVA interaction (F, p, ES η^2): Conditioning Effect			EDSS Effect		
	F	p	ES η^2	F	p	ES η^2
TUG						
Hyp-Norm	0.123	0.730	0.007	0.281	0.603	0.016
Walking speed (m/s)						
Hyp-Norm	0.583	0.456	0.033	0.007	0.760	0.005
RPE, Pre-4						
Hyp-Norm	0.001	0.973	0.000	0.076	0.787	0.004
RPE, Pre-6						
Hyp-Norm	0.491	0.483	0.027	0.369	0.461	0.031
RPE, Pre-Fat						
Hyp-Norm	0.001	0.973	0.000	0.342	0.566	0.020

Note: TUG = timed up and go test; RPE = rate of perceived exertion; Hyp = hypoxia; Norm = normoxia; EDSS = expanded disability status scale.

reduced oxygen content to 15% via a generator (CAT-12, Colorado Altitude Training, USA) was used. The trial design followed Consort guidelines for randomized clinical trials. The trial was approved by the Catholic University of Murcia's Science Ethics Committee and was in accordance with the Declaration of Helsinki. This study was registered in ClinicalTrials.gov (identifier: NCT03856801; available from website).

2.2. Participants

Thirteen pwMS (male: 39%, age: 42.3 ± 9.6 years, height: 164.2 ± 8.5 cm, body mass: 67.3 ± 12.7 kg, body mass index: 29.6 ± 5.6 kg.m⁻²) were recruited from the local MS association. Participants were diagnosed with relapsing-remitting MS, not using any assistive devices, and not involved in any resistance or endurance training programs. All participants were previously diagnosed with MS by a board-certified neurologist according to the McDonald criteria

(Thompson et al., 2018). Participants were included if he/she: (1) had mild or moderate disability with clinical mild spastic-ataxic gait disorder, and (2) was in the stable phase of the disease. The exclusion criteria were: (1) Expanded Disability Status Scale (EDSS) < 6, (2) relapse within the preceding 12 months, (3) corticosteroid treatment within the last 2 months before inclusion, and (4) involved in a training program in the prior two months. All participants provided a written and signed informed consent before starting the study.

2.3. Training procedure

WBVT was performed on the Power Plate Pro5 (Power Plate International, London, UK) in a static squat position (30° knee flexion) (Hügers et al., 2013). Vibration frequency was set at 35 Hz with a 4 mm peak-to-peak amplitude (Castillo-Burneo et al., 2016). All participants held on to the rail of the vibration unit for safety. The training session consisted of 12 sets of 1 min static squat with 1 min rest between sets. During the resting period, participants stood upright on the platform.

2.4. Testing procedures

Participants performed the testing measurements before and after WBVT_{norm} and WBVT_{hyp} training sessions. A standardized warm-up of 5 min on a cycle ergometer at 75 W and a dynamic stretching routine were performed. The order of the tests was the same for both conditions and each assessment was conducted by the same investigator. The primary outcomes of neuromuscular performance were MVIC, Time-to-MVIC, CAR and EMG amplitudes at time ranges of 0–30 ms, 0–50 ms, 0–100 ms and 0–200 ms, EMG_{peak} and Time-to-EMG_{peak}. The secondary outcomes were RPE, TUG and walking speed.

2.4.1. Neuromuscular testing: MVIC, CAR and surface EMG

Participants sat upright on an isokinetic dynamometer chair (Biodex Medical System, NY) with both right and left legs flexed at 90° and the ankle strapped directly to a customized apparatus that contained a load cell (Model SML500, Interface Scottsdale, AZ, USA). Participants performed 3 MVICs, each lasting for 5 s with 3 min of rest between contractions. To ensure maximal effort, participants were encouraged verbally and at least 2 MVICs had to be within 10% of one another. The highest trial was used for MVIC.

Then, two bipolar 10 × 15 cm stimulating electrodes were placed over the proximal and distal portions of the quadriceps of the right leg and secured with a Vekro wrap. Signal 6.0 software (CED, Cambridge, England) was used to control the stimulating characteristics: 100 Hz, 50 pulses, length 0.009 s and interval 0.01 s. The intensity of the stimulus was set at 40–50% of MVIC. The electrical stimulator (Digitimer DS7A, England; 400 Vmax, 2000 ms) and the EMG receiver were synchronized using a CED Micro3 1401 Data Acquisition Unit (Cambridge, England).

Afterwards, EMG electrodes (Ambu Blue Sensor SP, Ambu A/S, Denmark) were placed over the vastus lateralis following SENIAM Guidelines (Hermens et al., 1998). Then, wireless DTS EMG sensors (2.4 × 3.4 × 1.4 cm; Noraxon EMG TeleMyo DTS Desk receiver, Scottsdale, AZ, USA) were connected to the EMG electrodes and taped to the skin. Noraxon MR 3.6.20 software (Noraxon, Scottsdale, AZ, USA) was used to record force and EMG activity simultaneously. Participants performed an MVIC with a superimposed 100 Hz train when maximal force was steady. This sequence was repeated 2 times. Peak MVIC and peak force obtained by superimposed stimulation were determined. The CAR was calculated as follows: (Kent-Braun, 1999).

$$CAR = \frac{MVIC}{MVIC + \text{superimposed train}} \cdot 100$$

A decrement in CAR was associated with central fatigue mechanisms (Kent-Braun, 1999).

L. Andru, et al.

Multiple Sclerosis and Related Disorders 37 (2020) 101454

2.4.2. TUG

TUG was performed before and after both WBVT_{hyp} and WBVT_{norm} sessions to assess functional mobility. When indicated, participants stood up from a seated position, walked three meters, turned around, walked back, and sat down again as quickly as possible (Podsiadly and Richardson, 1991). The same armchair and footwear were used for all tests. The fastest time of two trials was used for analysis.

2.4.3. Walking speed

Participants walked 10 m, marked with taped lines, as quickly as possible without running twice with 1 min of rest between each trial. Verbal encouragement was given to the participants. Walking time was recorded between 6 and 10 m with two photocells (Witty, Microgate, Italy) (Fates et al., 2018), and walking speed was calculated. The fastest walking speed was used for analysis.

2.4.4. Variables measured during the session

Participants were instructed and familiarized on how to use the RPE scale in Visit 1. RPE was assessed before, during (after sets 4 and 8) and after the training session using the Borg Scale (Borg, 1982). Participants were asked "How was your workout?" and were presented with the scale. Arterial oxygen saturation was measured before, after set 6 and immediately after the training session using a finger pulseoximetry (Onyx-Nomin Medical Inc, Model 9500 Finger Pulse Oximeter, USA).

2.5. Statistical analyses

Data collection, treatment, and analysis were performed using the SPSS for Windows statistical package (version 20.0; SPSS, Inc., Chicago, IL, USA). Descriptive statistics (mean and SD) were calculated. Before using parametric tests, the assumption of normality and homoscedasticity was confirmed with the Shapiro-Wilks test. Student's *t*-test for pair samples was used to test if significant changes occurred in differences between pre and post training for each group separately. Analysis of covariance (ANCOVA) was performed with the EDSS score as a covariate to evaluate the differences between hypoxia and normoxia sessions. For all procedures, a level of $p \leq 0.05$ was set to indicate statistical significance.

3. Results

Although 13 pwMS volunteered to participate in this clinical trial, 3 participants dropped out of the study for different reasons (injury outside of the study intervention and schedule incompatibility). Thus, a total of 10 pwMS completed the study, including all testing assessments (Fig. 1).

All participants had an Expanded Disability Status Scale between 1 and 6 (EDSS: 2.55 ± 1.30). Table 1 shows the participant characteristics.

Baseline measures of neuromuscular and mobility variables are shown in Table 2. During the hypoxic and normoxic sessions, patients showed an oxygen saturation of $92.51 \pm 0.52\%$ and $98.10 \pm 1.13\%$, respectively.

No significant pre-post differences were found in CAR in WBVT_{norm} ($t = 0.361$, $p = 0.727$) or WBVT_{hyp} ($t = -0.77$, $p = 0.464$). No significant differences were shown between conditions ($F = 0.584$, $p = 0.457$). There were no significant pre-post differences in MVIC in the right leg in normoxia ($t = -0.557$, $p = 0.591$) and hypoxia ($t = -0.461$, $p = 0.656$) nor in the left leg ($t = 0.511$, $p = 0.621$; $t = -0.033$, $p = 0.974$), respectively. No significant differences were found between conditions in right and left legs ($F = 0.151$, $p = 0.702$; $F = 0.008$, $p = 0.930$). EMG 0-30 and 0-50 V tended to decrease in WBVT_{hyp}. See Tables 3 and 4.

A significant increase in EMG 0-100, EMG 0-200 and EMG Peak ($F = 5.33$, $p = 0.034$; $F = 6.049$, $p = 0.025$; $F = 6-652$, $p = 0.02$) were observed in normoxia compared to hypoxia. Table 5 shows the

comparison between conditions and EDSS effect for each primary outcome variable.

No pre-post differences were found in TUG and walking speed after WBVT_{norm} ($t = 0.737$, $p = 0.48$; $t = -0.107$, $p = 0.917$) and WBVT_{hyp} ($t = 1.064$, $p = 0.315$; and $t = 1.307$, $p = 0.223$), respectively. No differences were found between conditions in TUG ($F = 0.123$, $p = 0.730$) and walking speed ($F = 0.583$, $p = 0.456$). An increase in RPE was found in both WBVT_{hyp} and WBVT_{norm} ($p = 0.006$ and $p = 0.009$, respectively). Table 6 shows the comparison between conditions and the EDSS effect on secondary outcome variables.

4. Discussion

The main finding of the current study was that acute WBVT exposure (12 sets, 1-min of rest, 35 Hz, 3 mm, squat position) did not produce changes in neuromuscular performance and mobility in pwMS, except for in EMG activity where significant differences were observed between conditions. The EMG activity tended to decrease after a hypoxic session of WBVT.

Cochrane et al. (2010) did not observe changes in Time-to-MVIC after a single bout of WBVT in normoxia (one 5-min bout of vibration; frequency 26 Hz; amplitude 6 mm; static squat position of 40° knee flexion) in athletes. However, they did find changes in other neuromuscular variables, such as Rate of Force Development. The authors suggested that an acute bout of WBVT induces a post-activation potentiation (PAP) of the twitch, indicating that this modality of training can be used as a warm-up. This finding is consistent with our results, since we have also found a slight increase in MVIC, in all moments of the EMG and EMG Peak, as well as a slight decrease in the Time-to-MVIC after a session of normoxia. There are several possible explanations for the results of Cochrane et al. (2010). One possible explanation might be that WBVT increases intramuscular temperature due to muscular activity (Cochrane et al., 2008). In addition, another possible explanation could be the PAP, which can produce an increase in muscle performance due to a greater muscle contractile activity (Sale, 2002). Laudani et al. (2018) investigated the acute effects of WBVT in normoxia on MVIC and CAR in healthy people using a frequency spectrum from 20 to 50 Hz (position: 10° knee joint; bout of 1-min; amplitude: 4 mm). Neither MVC nor CAR changed after WBVT with the different frequency conditions. Jackson et al. (2008) studied the acute effects of WBVT session in normoxia with two different frequencies (2 and 26 Hz) on muscle torque in pwMS. No significant pre-post differences were found in isometric torque production or between the different frequencies used (2 and 26 Hz; 30 s of vibration). The lack of changes from these studies may be due to low training dose (30 s to 1 min of vibration).

Interestingly, in older women with sarcopenia, Miller et al. (2018) demonstrated improvements in jump height and strength with intermittent WBVT (six 60-s exposures with 60-s rest intervals) compared with continuous WBVT (one six-minute exposure). These results support the idea that intermittent WBVT may have a greater capacity to stimulate PAP than continuous WBVT. The improvements of neuromuscular performance after a bout of WBVT in normoxia is supported by previous research in healthy population (Oxbrune and Stannard, 2005; Turvinen et al., 2002).

However, the improvement of neuromuscular performance in a population with neuromuscular diseases after a bout of WBVT is unclear (Preitas et al., 2018). The findings from the current study could be due to the inability of muscle spindles of persons with MS to adapt to the stimulus vibration and react to the tonic reflex. The decrease in EMG activity during an isometric contraction after the WBVT session in hypoxia shows an interesting use of hypoxia training as a training load with a capacity to alter the neuromuscular component in force production, as it indicates a greater recruitment of muscle fibers of the vastus lateralis during a hypoxic session, according to Scott et al. (2017). During the normoxic session, there was a slight

L. Andreu, et al.

Multiple Sclerosis and Related Disorders 37 (2020) 101454

increase in the MVIC in the right knee extensors, EMG and EMG Peak and a slight decrease in the Time-to-MVIC in both legs, suggesting that WBVT in normal conditions can be performed as a warm-up to pre-activate the neuromuscular response (i.e., PAP).

In a recent study, Freitas et al. (2018) did not observe changes in balance, postural stability or mobility after a session of WBVT (five 30-s bouts of vibration; frequency 30 Hz; amplitude 3 mm; 1-min rest intervals) in pwMS. However, Miller et al. (2018) observed improvements in TUG Test in older women with sarcopenia following intermittent, and not continuous, WBVT. This indicates that intermittent WBVT has greater potential for improvement mobility than continuous WBVT. Along these lines, Dickin et al. (2013) found increases in walking speed after an acute session of WBVT in adults with cerebral palsy, which is likely explained by the improvement in range of motion at the knee and ankle. However, Salmon et al. (2012) did not observe changes in TUG after WBVT session (ten 60-s of vibration with 60-s rest periods; frequency 35 Hz; amplitude 4–6 mm; knees slightly flexed) in people with knee osteoarthritis. Therefore, the results related to mobility in different populations are inconsistent, which may be because of the different types of health predicaments. Regardless, more research is needed to understand the acute and chronic effects of WBVT on daily life activities. In the current study, no significant pre-post differences were found in the neuromuscular variables, which could contribute to the lack of differences in the mobility measures. However, significant increases in RPE during and after sessions were found in both hypoxic and normoxic conditions. RPE increases from the beginning of the session, without reaching to very high values, suggesting that the participants exerted effort during the WBVT session and supports WBVT as a valid training load.

This study provides a preliminary understanding of the acute effects of a WBVT session under both normoxic and hypoxic conditions on neuromuscular performance in pwMS, which is essential for designing long-term training programs using WBVT in this population. One limitation of this study was the small sample size. In addition, more studies are needed to examine the effects of vibration exposure using lower dosage. Training under hypoxic condition in pwMS is a field that needs further study for its potential benefits.

Based on the findings from this study, we conclude that acute WBVT in hypoxia and normoxia resulted in no significant changes in mobility and neuromuscular performance in persons with MS, with the exception of EMG activity during maximal voluntary isometric contraction, which decreased after WBVT in hypoxia. Thus, there were no observed negative effects of using WBVT and hypoxia in persons with MS.

5. Conclusions

The importance of this study is to understand the acute physiological changes that occur with Whole-body Vibration Training (WBVT) in persons with MS, from which a better methodological approach can be designed for chronic WBVT in this population. Furthermore, it also highlights that WBVT minimizes symptomatic fatigue during physical effort in persons with MS. The researchers of this study, knowledgeable in the area of hypoxia and exercise training, believe that hypoxia may serve to potentiate the effects of training (Girard et al., 2017) on strength with minimal training duration. Thus, hypoxic training in persons with MS may be a good alternative in improving strength and physical function without needing a high exercise load.

Formatting of funding sources

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Declaration of Competing Interest

None.

Acknowledgements

We are grateful to all the participants in this study.

References

- Anterola, B., Khan, F., Galim, M., 2019. Rehabilitation for people with multiple sclerosis: an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst. Rev.* 18, 1.
- Burrows, L., Van Hees, E., Leppner, J.C., Mann, T., 2003. The feasibility of whole body vibration in institutionalized elderly persons and its influence on muscle performance, balance and mobility: a randomized controlled trial (NCT00231013). *BMC Geriatr.* 3, 17.
- Burg, G.A., 1992. Psychophysical basis of perceived exertion. *Med. Sci. Sport Exerc.* 14 (5), 377–381.
- Castellano, M., Brown, C., 2003. The use of vibration as an exercise intervention. *Exerc. Sport Sci. Res.* 31 (3), 5–7.
- Castillo-Ramos, I., Ramos-Campo, D.J., Baldo-Artas, J.A., 2018. Effects of whole-body vibration training in patients with multiple sclerosis: a systematic review. *Neurologia* 33 (8), 528–548.
- Cochrane, D.J., Stannard, S.R., 2005. Acute whole body vibration training increases vertical jump and stability performance in elite female field hockey players. *Int. J. Sport Med.* 26 (11), 840–845.
- Cochrane, D.J., Stannard, S.R., Kirk, E.C., Bitteweg, J., 2010. Acute whole-body vibration when post-activation potentiation. *Eur. J. Appl. Physiol.* 108 (2), 311–319.
- Cochrane, D.J., Stannard, S.R., Sargeant, A.J., Bitteweg, J., 2008. The use of muscle temperature increase during acute whole-body vibration exercise. *Eur. J. Appl. Physiol.* 103 (4), 441–448.
- Dickin, D.C., Frost, R.A., Wang, H., Frizzo, J., 2013. The acute effects of whole body vibration on gait parameters in adults with cerebral palsy. *J. Musculoskelet. Neural. Instruct.* 13 (1), 19–26.
- Dickin, D.C., Taylor, N.F., Shields, N., Frost, D., McDonald, K., Gillen, A., 2011. Progressive resistance training did not improve walking but can improve muscle performance, quality of life and fatigue in adults with multiple sclerosis: a randomized controlled trial. *Mult. Scler.* 17 (11), 1362–1374.
- Eaton, S., Millroy, J.A., Ray, S., Kirk-Schreiber, N.J., Field-Fine, S.C., 2010. Comparison of single-session dose response effects of whole body vibration on spasticity and walking speed in persons with spinal cord injury. *Neurotherapeutics* 10, 684–696.
- Filipi, M.L., Ratten, D.L., Filipi, E.J., Holcomb, A.G., Leachman, M.F., 2011. Improvement in strength following resistance training in no patient despite varied disability levels. *NeuroRehabilitation* 28 (4), 373–382.
- Frizzo, J.D.S., Fryderbaum, C., Miller, R.M., Benham, A., Anderson, M., Parizh, G., Swoboda, M.G., 2018. Acute and chronic effects of whole-body vibration on balance, postural stability, and mobility in persons with multiple sclerosis. *Disse Response* 10 (4), 3329323810010277.
- Girard, O., Malatesta, D., Millet, G.P., 2017. Walking in hypoxia: an efficient treatment to boost mechanical constraints and improve health in obese individuals? *Front. Physiol.* 8, 73.
- Hermans, H.J., Knaflitz, G., Drosthorst-Klag, C., Poortra, R., 1998. Surface electromyography application areas and parameters (SENIAM 3). *Standards for Surface Electromyography: The European Project (SEMIAM)100–112*.
- Hilgert, C., Mielke, A., Kiehl, H., Dietmann, G., 2013. Effects of whole-body vibration training on physical function in patients with multiple sclerosis. *NeuroRehabilitation* 33 (3), 635–643.
- Hong, J., Kipp, K., Johnson, A.T., Hoffman, M.A., 2013. Effects of 4 weeks whole body vibration on electromechanical delay, rate of force development, and proprioceptive inhibition. *Med. Sci. Sport Exerc.* 45 (1), 928.
- Jackson, R.J., Merriman, H.J., Vanderburgh, P.M., Brazier, C.J., 2008. Acute effects of whole-body vibration on lower extremity muscle performance in persons with multiple sclerosis. *J. Neurol. Phys. Ther.* 32 (4), 171–179.
- Kang, H., Lu, J., Su, G., 2010. The effects of whole-body vibration on muscle strength and functional mobility in persons with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 7, 1–7.
- Kooi-Brown, J.A., 1999. Central and peripheral contributions to muscle fatigue in humans during sustained maximal effort. *Eur. J. Appl. Physiol.* 80 (1), 57–63.
- Laudon, L., Min, J., Gelfand, F., et al., 2010. Whole body vibration of different frequencies inhibits H-reflex but does not affect voluntary activation. *Hum. Mov. Sci.* 29, 34–40.
- Lefman, S.R., Perrotti, J.R., Maloney-Hugh, C., Jetti-Schroth, B., Thayer, D., 2007. The effect of whole body vibration on lower extremity skin blood flow in normal subjects. *Med. Sci. Monit.* 13 (2), C071–C076.
- Millet, G.P., Housh, A.J., Ferriss, C.D.S., Swoboda, M.G., 2018. Comparing the acute effects of intermittent and continuous whole body vibration exposure on neuromuscular and functional measures in sarcopenic and neuromuscular elderly women. *Disse Response* 10 (3), 3329323810010269.
- Návarro-Ospina, A., Akayaga, J.J., Sepúlveda, O., Varga, U., 2017. Intermittent hypoxia and locomotor training enhance dynamic but not static balance in patients with incomplete spinal cord injury. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 98 (3), 415–424.
- Perchtold, D., Gross, S., Hain, T., 2013. Evaluation of a six-week whole-body vibration intervention on neuromuscular performance in older adults. *J. Strength. Cond. Res.* 29 (1), 94–98.
- Podsiadlo, D., Richardson, S., 1991. The timed "up and go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J. Am. Geriatr. Soc.* 39 (2), 142–148.
- Ramos-Campo, D.J., Martínez-Guardado, I., Olcina, G., et al., 2018a. Effect of high-intensity resistance strain-based training in hypoxia on aerobic performance and

I. Andrea, et al.

Multiple Sclerosis and Related Disorders 27 (2020) 101454

- repress spine ability. *Scand. J. Med. Sci. Sports* 28 (10), 2135–2143.
- Barton-Campes, D.J., Evert, R.R., Alvarez, F.E., Rubin-Atlas, J.A., 2018a. The efficacy of resistance training in hypoxia to enhance strength and muscle growth: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Sport Sci.* 18, 92–103.
- Fido, D.G., 2002. Postactivation potentiation role in human performance. *Trans. Sport Sci. Rev.* 30 (3), 138–143.
- Salman, J.R., Roper, J.A., Tillman, M.D., 2012. Does acute whole-body vibration training improve the physical performance of people with knee osteoarthritis. *J. Strength Cond. Res.* 26 (11), 2983–2989. <https://doi.org/10.1519/JSC.0b013e318242a0ba>.
- Evert, R.R., Serrary, K.M., Scibey, D.V., Lockhart, C., Dierendonck, B.J., 2017. Acute physiological responses to atkinson-based resistance exercise in hypoxia. *J. Strength Cond. Res.* 31 (7), 1973–1981.
- Thompson, A.J., Karwiel, E.L., Kirkhof, F., et al., 2018. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 17 (2), 162–173.
- Tarvinen, S., Kanna, P., Suominen, H., et al., 2021. Effect of a vibration exposure on muscular performance and body balance: randomized cross-over study. *Chin. Physiol. Imagng.* 22 (2), 142–152.
- White, L.J., McCoy, L.C., Castellano, V., Gutierrez, C., Stevens, J.R., Walter, G.A., Varadero-Corte, R., 2004. Resistance training improves strength and functional capacity in persons with multiple sclerosis. *Mus. Scler.* 10 (3), 668–674.
- White, L.J., Desmetcheux, R.H., 2004. Exercise and multiple sclerosis. *Sport Med* 34 (12), 1077–1100.

Artículo científico nº 7

Neuromuscular and Mobility Responses to a Vibration Session in Hypoxia in Multiple Sclerosis

Authors

Luis Andreu-Caravaca^{1, 2}, Linda H. Chung³, Domingo Jesús Ramos-Campo⁴, Elena Marin-Cascales⁵, Alberto Encarnación-Martínez⁶, Jacobo A. Rubio-Arias⁴

Affiliations

- 1 International Chair of Sports Medicine, Universidad Católica San Antonio de Murcia, Murcia
- 2 Faculty of Sport, Universidad Católica San Antonio de Murcia, Murcia
- 3 UCAM Research Center for High Performance Sport, Universidad Católica San Antonio de Murcia, Murcia
- 4 Sport Science, Universidad Católica San Antonio de Murcia, Murcia
- 5 Department of Physical Education and Sports, Research Group in Sport Biomechanics (GIBD), University of Valencia, Valencia
- 6 LFE Research Group, Department of Health and Human Performance, Universidad Politécnica de Madrid, Madrid

Key words

vibration training; neurological disorders; strength; muscle oxygenation; functional capacity

accepted 13.09.2020

published online 2020

Bibliography

Int J Sports Med

DOI 10.1055/a-1273-8304

ISSN 0172-4622

© 2020, Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

Correspondence

Luis Andreu-Caravaca
International Chair of Sports Medicine, Universidad Católica
San Antonio de Murcia
Campus de los Jerónimos
30107 Murcia
Spain
Tel.: (+34) 968 27 88 00, Fax: (+34) 968 27 88 00
landreu@ucam.edu

ABSTRACT

The aim of this study was to investigate the acute effects of vibration training (WBVT) under hypoxic and normoxic conditions on the voluntary rate of force development (RFD), balance and muscle oxygen saturation (SMO₂) in persons with Multiple Sclerosis (MS). 10 participants completed the study (30 % males, 44.4 ± 7.7 years, 164.3 ± 8.9 cm, 65.2 ± 11.1 kg, 2.5 ± 1.3 Expanded Disability Status Scale, 24.1 ± 4.0 kg m⁻² BMI). Maximal force, RFD during isometric knee extension, static balance with eyes open and closed and sit-to-stand test were evaluated before and immediately after one session of WBVT (12 60-s bout of vibration; frequency 35 Hz; amplitude 4 mm; 1-min rest intervals) under both normoxic and hypoxic conditions. In addition, SMO₂ of the gastrocnemius lateralis was assessed during each condition. No changes were found in force, static balance and sit-to-stand test. Time-to-peak RFD increased in the left leg ($p = 0.02$) and tended to increase in the right leg ($p = 0.06$) after the hypoxic session. SMO₂ resulted in significant increases from the initial to final intervals of the WBVT under both hypoxic and normoxic conditions ($p < 0.05$). Increases in SMO₂ during WBVT demonstrates muscle work that may contribute to the observed muscle adaptations in long-term WBVT programs without inducing decreases in neuromuscular activation, physical function and balance within a session.

Introduction

Multiple sclerosis (MS) is the one of the main causes of disability in both young and middle-aged adults [1], affecting approximately 1.3 million people worldwide [2]. MS symptoms include various motor and sensory dysfunctions, one of them being the deterioration of postural control [3] due to declines in muscle strength [4]. Muscle weakness [5], spasticity, and ataxia [6] are common physi-

cal disabilities, and as a consequence of these impairments, persons with MS (pwMS) present limitations in daily life tasks, which can lead to poor quality of life [7].

Although medication can ameliorate MS symptoms to a certain degree [8], it has been well-demonstrated that physical exercise can serve as a complement to medical treatment and improve functional mobility and autonomy in pwMS [9]. Exercise has shown to

inhibit demyelination in animal models [10] and increase the release of neurotrophic factor [11], suggesting that it provides neuroprotective adaptations. In addition, exercise has shown to improve muscular strength, balance, and aerobic capacity in pwMS [12–14]. One particular training protocol, whole-body vibration training (WBVT), has shown to be highly effective on the central nervous system by inducing rapid muscle contraction and relaxation due to the mechanical multidimensional oscillations of the vibratory platform. Spinal inhibition, decreases in H-reflex, and facilitation in corticospinal excitability have been observed with WBVT [15]. The decreased excitability of the H-reflex after WBVT indicates that there is some inhibition of Ia afferent pathways of the spinal circuits, thus facilitating central drive [16], which could improve motor control during balance tasks and muscle coordination during walking in patients with neurological disorders [17, 18]. WBVT has demonstrated improvements in balance in both healthy individuals [19] and pwMS [20, 21] via increases in maximal strength and voluntary rate of force development (RFD) of the lower limb muscle groups [22, 23].

WBVT is a favorable exercise modality for pwMS because of its direct effect on the neuromuscular component, and it generates a low amount of symptomatic fatigue [24, 25]. In addition, research that has examined the acute effects of a WBVT session found that variables such as the RFD or the peak force are increased after a bout of this training in healthy population [26]. However, it is not clear what the acute neuromuscular alterations are following one session of WBVT in pwMS.

Another type of modality that could benefit pwMS is hypoxic training. Because of its potential benefits, the use of hypoxia in strength training has aroused much interest in the last decade [27], as it has been shown to alter the intramuscular environment and, consequently, enhance force production [28]. Hypoxia induces a specific molecular response of the oxygen-sensing pathways [29] that increases oxygen transport and lactate production, generating ATP via anaerobic metabolism [30]. When compared to a normoxic condition, exercise in hypoxia has shown to improve muscle blood flow, activate compensatory vasodilation, increase baseline oxygen consumption [31] and have a greater reliance on anaerobic metabolism [32]. Furthermore, increased motor unit recruitment is also observed [33] due to the greater increase in skeletal muscle, capillarization, and vascular endothelial growth factor [34]. Currently, only one study by Andreu et al. [24] has investigated the acute effects of hypoxia during WBVT training and demonstrated that one WBVT session does not worsen strength or mobility in pwMS. However, it is not known how hypoxia may affect neuromuscular activation, RFD and balance following a session of WBVT. Therefore, the overall effects of hypoxia and WBVT could be beneficial for pwMS, since both training systems use moderate-to-high intensity with low production of fatigue while enhancing neuromuscular activation, which is a variable closely related to many tasks of daily life [35].

Thus, the main objectives of this study were to: 1) examine the acute effect of WBVT on RFD, physical function, and balance in pwMS after one WBVT session, and 2) compare these effects between normoxic and hypoxic conditions. Our main hypothesis was that WBVT would acutely decrease RFD, force (F), sit-to-stand time, and static balance. Our secondary hypothesis was that WBVT in hy-

poxia would further diminish the aforementioned variables due to the greater motor unit recruitment during the session.

Materials and Methods

Design

All aspects of this cross-over study design were performed at the UCAM Research Center for High Performance Sport and UCAM Sport Center (Murcia, Spain). Initially, subjects were randomly assigned to a WBVT session either under normoxic (WBVT_{norm}; FIO₂ = 20.9%) or hypoxic (WBVT_{hyp}; FIO₂ = 15.0%) conditions. In the first visit, familiarization of all testing procedures and the characteristics of the training session (i. e., different vibration frequencies and amplitudes) were carried out. Following 1 week (visit 2), subjects returned at the same time of day to perform the assigned WBVT condition (normoxia or hypoxia). After a week of rest, subjects repeated the WBVT protocol but under the condition not yet performed (visit 3). Hypoxia was carried out in a normobaric chamber (CAT-430; Colorado Altitude Training, Louisville, CO, USA) that had 15% reduced oxygen content facilitated by the CAT-12 generator (Colorado Altitude Training). Consort guidelines for randomized clinical trials were followed. This study received approval from the Science Ethics Committee of the Catholic University of Murcia, in accordance with the Declaration of Helsinki [36] and meets the ethical standards of the journal [37]. This project was enlisted in ClinicalTrials.gov (identifier: NCT03856801).

Participants

A total of 13 pwMS were recruited from the local MS association. Participants (5 males and 7 females, 42.3 ± 9.6 years old, 164.2 ± 8.5 cm tall, 67.4 ± 12.8 kg of body mass, 2.8 ± 1.5 Expanded Disability Status Scale (EDSS), and with a body mass index of 29.6 ± 5.6 kg m⁻²) had relapsing-remitting MS, had no need of walking aids, and were not performing in any physical training programs (i. e., resistance and/or aerobic). The diagnosis of MS was previously determined by a board-certified neurologist using the McDonald criteria [38]. The inclusion criteria were if participants: (1) had mild or moderate disability with clinical mild spastic-ataxic gait disorder, and (2) were in the stable phase of the disease. PwMS were excluded if they: (1) had an EDSS > 6, (2) had suffered a relapse in the prior 12 months, (3) were on corticosteroid treatment in the preceding 2 months, and (4) were participating in a resistance training program in the past 6 months. A written and signed informed consent was given by all participants before commencing the study.

WBVT procedure

All WBVT sessions were performed on the Power Plate ProS (Power Plate International, London, UK). Participants were in an isometric squat position with the knee flexed at 30° [25]. As recommended by a previous study [14], the vibration frequency and peak-to-peak amplitude were fixed at 35 Hz and 4 mm, respectively. For safety, participants were allowed to grip lightly onto the rail of the platform. The protocol was comprised of 12 sets of 1-min isometric squats. The participant remained on the platform and stood upright during the 1-min rest periods between sets. The rating of perceived exertion scale (6–20) was provided continuously during the

session. If the subject exceeded a score on the scale of 17 (very hard), the session was terminated.

Testing procedure

Prior to and following the WBVT session, tests were conducted in the laboratory by the same investigator. A standardized 5-min warm-up on a cycle ergometer (75W; Technogym, Gambettola, Italy) and a dynamic stretching sequence were performed. The same test order was used in both intervention visits. The primary outcomes of neuromuscular performance were voluntary RFD (RFD_{0-50} = RFD 0–50 ms; RFD_{0-200} = RFD 0–200 ms; RFD_{peak} and $RFD_{time-to-peak}$) and Force (F) (F_{0-50} , F_{0-200} , and $F_{time-to-peak}$). The secondary outcomes were muscle oxygenation of gastrocnemius lateralis (SMO_2), and different variables of static balance (mean anterior/posterior displacement = MAPD; mean medial/lateral displacement = MMLD; total sway displacement = TSD, and sway area = SA) under two conditions: eyes open (EO) and eyes closed (EC).

Muscle oxygen saturation

Muscle oxygen saturation (SMO_2) of the gastrocnemius lateralis was continuously monitored during sessions using a near-infrared spectroscopy system, the Moxy 3-Sensor Bundle (Fortiori Design LLC, Hutchinson, MN, USA). The average SMO_2 was calculated every 3 sets ($SMO_{2,1-3}$, $SMO_{2,4-6}$, $SMO_{2,7-9}$, $SMO_{2,10-12}$) in both legs at the same time. Peripheral oxygen saturation (MD300C2; Choicemed, Beijing, China) was also measured to ensure that the participants were in a hypoxic situation. The measurements were taken at the beginning (before set 1), in the middle (before set 6) and at the end (after set 12) of the training session.

Neuromuscular testing: force and rate of force development

Participants sat upright on an isokinetic dynamometer chair (Biodex Medical Systems, Shirley, NY, USA) with both the left and right legs flexed at 90° and the ankle strapped to a customized apparatus that held a load cell (Model SML500; Interface Inc., Scottsdale, AZ, USA). Participants carried out 3 trials of maximal voluntary isometric contraction (MVIC), each lasting for 5 s. Three minutes were allowed between trials. To assess RFD, participants were instructed to apply "as much force as possible, as fast as possible" and were verbally encouraged throughout the contraction to ensure maximal effort. F and RFD were evaluated in both the right and left legs at time intervals 0–50 ms (F_{0-50} ; RFD_{0-50}), 0–200 (F_{0-200} ; RFD_{0-200}), Peak (RFD_{peak}), and time-to-peak ($RFD_{time-to-peak}$). The right leg was always evaluated first.

Balance test

Static balance was performed with the participant standing quietly over a portable force platform (Kistler 9286BA; Kistler Group, Winterthur, Switzerland), barefoot, with the legs shoulder-width apart and arms hanging at the sides. Each participant completed a 60-s trial with the eyes open and another 60-s trial with the eyes closed, before and after each training session. The mean anterior/posterior displacement (MAPD), mean medial/lateral displacement (MMLD), total sway displacement (TSD), and sway area (SA) were determined. The variables were calculated using the following formulas [39]:

$$MAPD = \frac{\sum ABS \left(Y_i - \frac{\sum(Y)}{N} \right)}{N}$$

$$MMLD = \frac{\sum ABS \left(X_i - \frac{\sum(X)}{N} \right)}{N}$$

$$TSD = \sqrt{\sum (Y_{i+1} - Y_i)^2 + (X_{i+1} - X_i)^2}$$

Sit-to-stand test

The sit-to-stand test measured the time it took to complete one repetition of standing as quickly as possible from the sitting position. The participants sat in a chair, with the arms crossed over their chest, back straight, knees flexed at 90°, and with both feet in full contact with the floor. The height of the chair was adjusted based on the dimensions of the patient's lower limb. The test was terminated when the trunk and knees were fully extended. Participants performed two trials, where the best trial was used for analysis. The speed at which patients performed the test was measured with the Sit-to-Stand app [40].

Statistical analyses

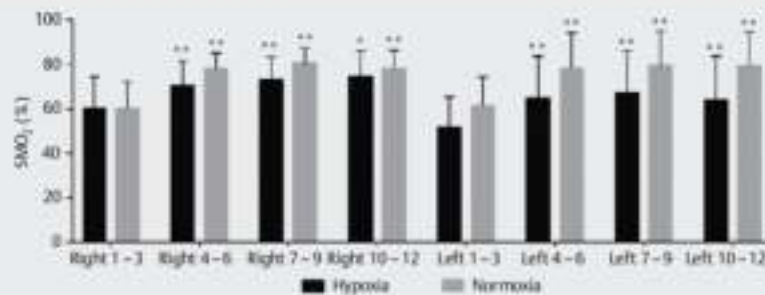
Data collection, treatment, and analysis were performed using IBM SPSS for Statistics for Windows (version 20.0; IBM Corp., Armonk, NY, USA). Descriptive statistics (mean ± SD) were calculated. Before using parametric tests, the assumption of normality and homoscedasticity was confirmed with the Shapiro-Wilks test. Student's t-test for paired samples was used to test for significant changes between pre- and post-training for each group, separately. Analysis of covariance (ANCOVA) was performed with the EDSS score as a covariate to evaluate the differences between hypoxia and normoxia sessions. For all procedures, the statistical significance was set at $p \leq 0.05$.

Results

Overall, 13 pwMS volunteered to participate in this clinical trial. Three participants dropped out of the study for different reasons (injury outside of the study intervention and incompatibility with the visiting hours during the study). Thus, a total of 10 participants with MS completed the study (30% males, 44.4 ± 7.7 years old, 164.3 ± 8.9 cm tall, 65.2 ± 11.1 kg of body mass, 2.5 ± 1.3 Expanded Disability Status Scale, and with a body mass index of 24.1 ± 4.0 kg m⁻²), including all testing assessments (► Fig. 15). None of the participants had adverse effects. Also, no training had to be interrupted owing to a high rating of perceived exertion.

During the hypoxic session, pwMS showed a peripheral oxygen saturation of 92.50 ± 0.577 (before set 1), 92.25 ± 1.50 (before set 6) and 92.00 ± 1.63 (after set 12). During the normoxic session, peripheral oxygen saturation was 98.17 ± 1.17 (before set 1), 98.00 ± 0.63 (before set 6) and 97.67 ± 1.21 (after set 12). Differences were found in all time points in peripheral oxygen saturation ($p \leq 0.05$).

As for the SMO_2 in the gastrocnemius lateralis, pwMS had $74.39 \pm 11.77\%$ and $78.06 \pm 8.43\%$ in the right leg and $63.82 \pm 19.91\%$ and $79.27 \pm 15.54\%$ in left leg in hypoxic and nor-



► Fig. 1 Effects of a whole-body vibration training session on muscle oxygen saturation.

► Table 1 Comparison between hypoxia and normoxia and effect of EDSS in neuromuscular outcomes.

Neuromuscular outcomes (Hyp vs. Norm)	ANCOVA interactions (F, p, ES η^2)					
	Conditioning Effect			EDSS Effect		
	F	p	ES η^2	F	P	ES η^2
F_{0-30} Right (N·m)	0.165	0.690	0.010	0.006	0.941	0.000
F_{0-30} Left (N·m)	0.291	0.596	0.016	0.404	0.534	0.023
F_{0-200} Right (N·m)	0.238	0.632	0.014	0.305	0.588	0.017
F_{0-200} Left (N·m)	0.241	0.630	0.014	0.194	0.666	0.011
RFD_{0-3} Right (N·m·s ⁻¹)	0.005	0.944	0.000	0.397	0.537	0.023
RFD_{0-3} Left (N·m·s ⁻¹)	0.005	0.942	0.000	0.295	0.594	0.017
RFD_{0-3} Right (N·m·s ⁻¹)	0.165	0.689	0.009	0.798	0.384	0.044
RFD_{0-3} Left (N·m·s ⁻¹)	0.496	0.491	0.028	0.204	0.657	0.012
RFD_{0-200} Right (N·m·s ⁻¹)	1.052	0.319	0.057	0.330	0.573	0.018
RFD_{0-200} Left (N·m·s ⁻¹)	0.782	0.389	0.043	0.243	0.628	0.013
$RFD_{0-200peak}$ Right (s)	0.071	0.793	0.004	0.271	0.609	0.016
$RFD_{0-200peak}$ Left (s)	0.184	0.674	0.010	1.673	0.213	0.009

F = force; Hyp = hypoxia; Norm = normoxia; RFD = rate of force development. * $p < 0.05$ differences between conditions.

moxic conditions, respectively, after the final interval of the session (= Fig. 1).

Statistically significant pre-post differences were shown in SMO_2 from the initial interval of the session to the next intervals of the session in both hypoxia and normoxia (see in ► Table 15).

No significant pre-post differences were found in F_{0-30} , F_{0-200} , RFD_{0-3} , RFD_{0-200} and $RFD_{0-200peak}$ in normoxia or hypoxia. Regarding the $RFD_{0-200peak}$, there was a significant pre-post increase in hypoxia in the left leg ($t = 2.66$, $p = 0.02$) and a tendency for an increase in the right leg ($t = 2.13$, $p = 0.06$). No statistically significant differences were found in this variable under the normoxic condition (see ► Table 25).

Regarding the sit-to-stand test, no pre-post differences were found. TSD, MMIL, MAPD, and SA with eyes open and closed did not show any statistically significant pre-post changes in both normoxia and hypoxia (see ► Table 35).

No significant differences between normoxia and hypoxia were observed in $Right_{1-3}SMO_2$ ($F = 1.901$, $ES = 0.105$), $Right_{1-6}SMO_2$ ($F = 1.052$, $ES = 0.061$), $Right_{1-12}SMO_2$ ($F = 0.402$, $ES = 0.024$), $Left_{1-3}SMO_2$ ($F = 0.057$, $ES = 0.003$), $Left_{1-6}SMO_2$ ($F = 0.010$,

$ES = 0.001$), $Left_{1-12}SMO_2$ ($F = 0.252$, $ES = 0.014$), or Sit-to-Stand ($F = 3.184$, $ES = 0.150$). No differences between normoxia and hypoxia were observed in balance variables (see ► Table 45).

No significant differences between normoxia and hypoxia were observed in F or RFD. ► Table 1 shows the comparison between condition and effect of EDSS on neuromuscular outcomes.

Discussion

The present study demonstrated that neuromuscular performance or functional capacity immediately after a single session of WBVT does not decline in pwMS in either hypoxic and normoxic conditions, except for $RFD_{0-200peak}$, where there was a trend for an increase in the right leg and a significant increase in left leg in hypoxia. In addition, muscle oxygen saturation of the gastrocnemius lateralis increased during the session under both conditions.

Muscle oxygen saturation

The SMO_2 levels measured in the gastrocnemius lateralis of the pwMS increased during the WBVT session compared to the initial

values. This is in accordance with a meta-analysis that studied the effect of a WBVT session on muscle oxygenation in different muscles and showed increases in the gastrocnemius lateralis and not in other muscles, such as the rectus femoris or vastus lateralis [41]. In addition, the aforementioned meta-analysis indicated that frequency affects SMO_2 . Lower frequencies (5–25 Hz) have demonstrated a greater increase in SMO_2 , as the rate of muscle contraction allows for more perfusion time between contractions compared to higher vibration frequencies [41]. However, this study used a higher frequency (35 Hz), as used in other studies in populations with reduced mobility [42] and still demonstrated a significant increase in SMO_2 during WBVT. Because skeletal muscle oxidative metabolism and blood flow are related to an increase in oxygen demand, the observed increase in SMO_2 suggests that there was an increase in muscle activities [43], which could in turn lead to muscle adaptations derived from long-term training programs. Furthermore, individualized prescribed vibration frequency could lead to greater optimization and, therefore, greater neuromuscular adaptation.

Studies of hypoxic resistance training have shown that lower oxygen exposure could improve muscle hypertrophic responses via myogenesis and immune cell-dependent muscle regeneration [35]. The acute effect of hypoxia on SMO_2 seems to be similar to normoxic condition at low training intensities, producing a plateau at high intensities in the hypoxic condition [44].

Neuromuscular performance

To our knowledge, only two studies have previously analyzed the acute effects of WBVT on muscle performance in this population: Jackson et al. [45], who studied isometric strength in knee flexion and extension after a 30-second exposure; and Andreu et al. [24], who investigated MVIC after a WBVT session. In accordance with the present results, these researchers found no changes after a training session compared to baseline values. In the present study, both $\text{RFD}_{\text{early}}$ and RFD_{late} were not altered, which suggests that pwMS did not present any central fatigue (i. e., $\text{RFD}_{\text{early}}$), or peripheral fatigue (i. e., RFD_{late}) [46]. In addition, F did not change at any of the time intervals, which supports the aforementioned findings.

RFD is closely related with the activities of daily living [47], balance control [48], and the risk of falls [49]. Functional performance in activities of daily living [50], balance control and falls [51] are main problems for pwMS. In this population, it is important that acute fatigue generated after an exercise training session is not high in order to avoid a decrease in their ability to produce explosive force that could lead to a fall or a sudden decrease in their functional autonomy (inability to get up from a chair, inability to climb stairs, etc.) [52]. Therefore, WBVT is shown to be a safe method for pwMS, as improvements in muscle performance after several weeks of training have been demonstrated [14], and the acute effects of this type of training are shown to be safe [24, 45, 53]. Moreover, the increases in SMO_2 show that muscular effort is occurring with very low neuromuscular fatigue.

For RFD_{late} and F_{0-200} , no changes were found after training with respect to baseline values in either hypoxia and normoxia. These results are in agreement with the findings by Andreu et al. [24] that showed no change in the central activation ratio after a WBVT session. RFD_{late} and F are related to the structural components of force,

mainly with muscle size [46]. As with $\text{RFD}_{\text{early}}$, an acute decrease in RFD_{late} could be a problem for pwMS, especially in tasks such as walking [54]. In hypoxia, $\text{RFD}_{\text{time-to-peak}}$ tends to increase in the right leg and increases significantly in the left leg. These results are consistent with Taylor et al. [55] that greater recruitment and higher rate coding in hypoxia with respect to normoxia in order to maintain the same intensity of exercise. Any increase in the time to reach maximum RFD would suggest greater central fatigue. Oliveira et al. [56] stated that $\text{RFD}_{\text{early}}$ is closely related to the mechanisms of the central nervous system and occurs between 0–100 ms. Thus, $\text{RFD}_{\text{time-to-peak}}$ would be related to $\text{RFD}_{\text{early}}$, and would be affected by central fatigue, which was observed under the hypoxic condition.

There were no significant differences in neuromuscular variables between hypoxia and normoxia. To our knowledge, this is the first study to evaluate the acute effects after a vibratory training session in hypoxia. Some studies have investigated the acute effects of strength under hypoxic conditions. Some authors have found increases in lactate concentration, decreases in SMO_2 , pH, and muscle performance compared to the normoxia condition following strength training session [32, 57]. However, in agreement with other authors, our results showed that physical performance, SMO_2 , and surface electromyography is no different between resistance exercise under normoxic or hypoxic condition [33, 58]. In addition, a meta-analysis by Ramos-Campo et al. [27] that analyzed the effectiveness of long-term hypoxic training on muscle strength concluded that there was no evidence that hypoxia favors improvement in muscle strength over normoxic training. Inness et al. [59] found enhancements in strength in the resistance group with hypoxia despite no significant changes in lean mass, which could indicate a higher activation of the neural component during a strength session under hypoxia.

Functional capacity

Freitas et al. [53] studied the acute effects of WBVT on balance and mobility after a session in women with MS. The authors used 5 series of 1-minute vibration, with 1 min of rest between intervals, and a frequency of 30 Hz and amplitude of 3 mm (parameters similar to those used in this paper). In accordance with the present results, the authors found no pre-post changes in mobility and balance, measured with Timed Up and Go Test, the 500 m walk and limits of stability, respectively. In a recent study, Andreu et al. [24] also concluded that a WBVT session did not modify the mobility in pwMS. Although the acute effects of this type of training protocol did not appear to have a strong impact on balance and functional ability of pwMS [24, 45, 53], the potential long-term benefits of WBVT could improve gait [13], reduce fall risk [21], and improve mobility, balance, and postural control [60].

Regarding balance control, it has been shown that pwMS have a greater medial/lateral displacement when standing compared to the healthy, control group [61–63]. Other studies have demonstrated that pwMS have less displacement of the center of pressure during static and dynamic tasks when compared to non-MS individuals and that this could serve as an adaptive strategy for pwMS to overcome the deficiency in postural control that could result in a fall [64–65].

A previous study by Morrison et al. [66] concluded that MMLD is the variable most related to the risk of falls, so it is important that

this variable is not affected after training. An increase in MMLD could lead to an increased risk of falls. This study found no pre-post changes in any balance variable when eyes were closed and open. Previous research has shown that pwMS, in addition to having poorer balance due to damage to the neuromuscular component, also present a poor vestibular, visual, and proprioceptive system [63, 67, 68]. However, the dependence of the three systems is great in pwMS in order to maintain vertical balance [66]. Thus, the absence of fatigue after a WBVT session is essential because it does not increase the risk of falls in this population as neither strength nor balance are decreased. Our study also has certain limitations. The main limitation is the low sample size. In addition, another possible limitation was the non-individualization of the WBVT training.

This study provides important information about how a single WBVT session affects neuromuscular performance, balance, mobility, and $\dot{V}O_2$ in pwMS. One of the more significant findings to emerge from this research is that vibration training requires muscle demand during the session without causing significant amounts of fatigue to the neuromuscular system.

Acknowledgements

We are grateful to all the participants in this study.

Conflict of Interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

References

- [1] Barten LJ, Allington DR, Proccacci KA et al. New approaches in the management of multiple sclerosis. *Drug Des Devel Ther* 2019; 4: 343–366
- [2] Browne P, Chandranatna D, Angood C et al. Atlas of multiple sclerosis 2013: A growing global problem with widespread inequity. *Neurology* 2014; 83: 1022–1024
- [3] Martin CL, Phillips BA, Kilpatrick TJ et al. Gait and balance impairment in early multiple sclerosis in the absence of clinical disability. *Mult Scler* 2006; 12: 620–628
- [4] Jørgensen MLK, Dolgic U, Wiem I et al. Muscle strength and power in persons with multiple sclerosis – a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci* 2017; 376: 225–241
- [5] Thounis F, Lamotte D, Cantalioche S et al. Motor determinants of gait in 100 ambulatory patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005; 11: 485–491
- [6] de Silva R, Greenfield J, Cook A et al. Guidelines on the diagnosis and management of the progressive ataxias. *Orphanet J Rare Dis* 2019; 14: 1–10
- [7] Motl RW. Ambulation and multiple sclerosis. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2013; 24: 325–336
- [8] Weideman AM, Tapia-Milton MA, Johnson K et al. Meta-analysis of the age-dependent efficacy of multiple sclerosis treatments. *Front Neurol* 2017; 8: 577
- [9] Amatya B, Khan F, Gales M. Rehabilitation for people with multiple sclerosis: An overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 1: CD012732
- [10] Tae-Woon K, Yun-Hee S. Regular exercise promotes memory function and enhances hippocampal neuroplasticity in experimental autoimmune encephalomyelitis mice. *Neuroscience* 2017; 346: 173–181
- [11] White LJ, Castellano V. Exercise and brain health – implications for multiple sclerosis. *Sports Med* 2008; 38: 91–100
- [12] Motl RW, Pilutti LA. The benefits of exercise training in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2012; 8: 487–497
- [13] Karthele S, Karinkanta S, Slevänen H. Effects of long-term whole-body vibration training on mobility in patients with multiple sclerosis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Neurol Sci* 2015; 358: 31–37
- [14] Castillo-Buena I, Ramos-Campo DJ, Rubio-Arias JA. Effects of whole-body vibration training in patients with multiple sclerosis: A systematic review. *Neurologia* 2018; 33: 534–548
- [15] Krause A, Gollhofer A, Freyer K et al. Acute corticospinal and spinal modulation after whole body vibration. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2016; 16: 327–338
- [16] Boudry S, Duchateau J. Independent modulation of corticospinal and group I afferents pathways during upright standing. *Neuroscience* 2014; 275: 162–169
- [17] Hodapp M, Vry J, Müll V et al. Changes in soleus H-reflex modulation after treadmill training in children with cerebral palsy. *Brain* 2009; 132: 37–44
- [18] Hoque M, Borich M, Sabatier M et al. Effects of downslope walking on soleus H-reflexes and walking function in individuals with multiple sclerosis: A preliminary study. *NeuroRehabilitation* 2019; 44: 587–597
- [19] Menda N, Urabe Y, Sasada J et al. Effect of whole-body-vibration training on trunk-muscle strength and physical performance in healthy adults: Preliminary results of a randomized controlled trial. *J Sport Rehabil* 2016; 25: 357–363
- [20] Schuhfried O, Mittermaier C, Jovanovic T et al. Effects of whole-body vibration in patients with multiple sclerosis: A pilot study. *Clin Rehabil* 2005; 19: 834–842
- [21] Yang F, Finlayson M, Bethoux F et al. Effects of controlled whole-body vibration training in improving fall risk factors among individuals with multiple sclerosis: A pilot study. *Disabil Rehabil* 2018; 40: 553–560
- [22] Wunderer K, Schabrun SM, Chipchase LS. Effects of whole body vibration on strength and functional mobility in multiple sclerosis. *Physiother Theory Pract* 2010; 26: 374–384
- [23] Mason RR, Cochrane DJ, Denny CJ et al. Is 8 weeks of side-alternating whole-body vibration a safe and acceptable modality to improve functional performance in multiple sclerosis? *Disabil Rehabil* 2012; 34: 647–654
- [24] Andreu L, Ramos-Campo DJ, Avila-Gandia V et al. Acute effects of whole-body vibration training on neuromuscular performance and mobility in hypoxia and normoxia in persons with multiple sclerosis: a crossover study. *Mult Scler Relat Disord* 2020; 37: 101454
- [25] Hügers C, Mündermann A, Kiehle H et al. Effects of whole-body vibration training on physical function in patients with multiple sclerosis. *NeuroRehabilitation* 2013; 32: 655–663
- [26] Cochrane DJ, Stannard SR, Firth EC et al. Acute whole-body vibration elicits post-activation potentiation. *Eur J Appl Physiol* 2010; 100: 311–319
- [27] Ramos-Campo DJ, Scott BR, Alcaraz PE et al. The efficacy of resistance training in hypoxia to enhance strength and muscle growth: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Sport Sci* 2018; 18: 92–103
- [28] Scott BR, Slatery KM, Sculley DV et al. Hypoxia and resistance exercise: A comparison of localized and systemic methods. *Sports Med* 2014; 44: 1037–1054
- [29] Landby C, Caflitz JAL, Robach P. The response of human skeletal muscle tissue to hypoxia. *Cell Mol Life Sci* 2009; 66: 3615–3623

- [30] Zoll J, Ponsot E, Dufour S et al. Exercise training in normobaric hypoxia in endurance runners. III. Muscular adjustments of selected gene transcripts. *J Appl Physiol* (1985) 2006; 100: 1258–1266
- [31] Casey DR, Joyner MJ. Compensatory vasodilatation during hypoxic exercise: Mechanisms responsible for matching oxygen supply to demand. *J Physiol* 2012; 590: 6321–6326
- [32] Ramos-Campo DJ, Rubio-Arias JA, Dufour S et al. Biochemical responses and physical performance during high-intensity resistance circuit training in hypoxia and normoxia. *Eur J Appl Physiol* 2017; 117: 809–818
- [33] Scott BR, Slattery KM, Sculley DV et al. Acute physiological responses to moderate-load resistance exercise in hypoxia. *J Strength Cond Res* 2017; 31: 1973–1981
- [34] Kon M, Ohiwa N, Honda A et al. Effects of systemic hypoxia on human muscular adaptations to resistance exercise training. *Physiol Rep* 2014; 2: e12033
- [35] Britto FA, Grimassou O, De Groot E et al. Acute environmental hypoxia potentiates satellite cell-dependent myogenesis in response to resistance exercise through the inflammation pathway in human. *FASEB J* 2019; 34: 1–16
- [36] World Medical Association. Declaration of Helsinki – Ethical principles for medical research involving human subjects (2000). *Bull World Health Organ* 2001; 79: 173–174
- [37] Harris DJ, Macswain A, Atkinson G. Ethical standards in sport and exercise science research: 2020 update. *Int J Sports Med* 2019; 40: 813–817
- [38] Thompson AJ, Barwell BL, Barkhof F et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2018; 17: 162–173
- [39] Kantner RM, Rubin AM, Armstrong CW et al. Stabiometry in balance assessment of dizzy and normal subjects. *Am J Otolaryngol* 1991; 12: 196–204
- [40] Ruiz-Córdoba JD, Rodríguez-Juan JJ, Smart RR et al. Validity and reliability of an iPhone App to assess time, velocity and leg power during a sit-to-stand functional performance test. *Gait Posture* 2018; 59: 261–266
- [41] Gamis KE, Sefton JEM, Wilson AE. Whole-body vibration and blood flow and muscle oxygenation: A meta-analysis. *J Athl Train* 2015; 50: 542–549
- [42] Yasar-Fisher C, Pascoe DD, Gladden LB et al. Acute physiological effects of whole body vibration (WBV) on central hemodynamics, muscle oxygenation and oxygen consumption in individuals with chronic spinal cord injury. *Disabil Rehabil* 2014; 36: 136–145
- [43] Neary JP. Application of near infrared spectroscopy to exercise sports science. *Can J Appl Physiol* 2004; 29: 488–503
- [44] Subudhi AW, Dimmen AC, Roach RC. Effects of acute hypoxia on cerebral and muscle oxygenation during incremental exercise. *J Appl Physiol* (1985) 2007; 103: 177–183
- [45] Jackson KJ, Merriman HL, Vanderburgh PM et al. Acute effects of whole-body vibration on lower extremity muscle performance in persons with multiple sclerosis. *J Neurol Phys Ther* 2008; 32: 171–176
- [46] Maffioletti NA, Aagaard P, Blazevich AJ et al. Rate of force development: physiological and methodological considerations. *Eur J Appl Physiol* 2016; 116: 1091–1116
- [47] Aagaard P, Suetta C, Caserotti P et al. Role of the nervous system in sarcopenia and muscle atrophy with aging: Strength training as a countermeasure. *Scand J Med Sci Sport* 2010; 20: 49–64
- [48] Hess JA, Woolfcott M, Shvitz N. Ankle force and rate of force production increase following high intensity strength training in frail older adults. *Aging Clin Exp Res* 2006; 18: 107–115
- [49] Rubenstein LZ. Falls in older people: epidemiology, risk factors and strategies for prevention. *Age Ageing* 2006; 35: 37–41
- [50] Buzaid A, Dodge MP, Handmacher L et al. Activities of daily living. Evaluation and treatment in persons with multiple sclerosis. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2013; 24: 629–638
- [51] Gunn H, Markevics S, Haas B et al. Systematic review: The effectiveness of interventions to reduce falls and improve balance in adults with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 2015; 96: 1898–1912
- [52] Cruickshank TM, Reyes AR, Ziman MR. A systematic review and meta-analysis of strength training in individuals with multiple sclerosis or Parkinson disease. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e411
- [53] Freitas EDS, Frederiksen C, Miller KM et al. Acute and chronic effects of whole-body vibration on balance, postural stability, and mobility in women with multiple sclerosis. *Dose-Response* 2018; 16: 1–13
- [54] Kjelhede T, Vissing K, Langeskov-Christensen D et al. Relationship between muscle strength parameters and functional capacity in persons with mild to moderate degree multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2015; 4: 151–156
- [55] Taylor AD, Bronks R, Smith P et al. Myoelectric evidence of peripheral muscle fatigue during exercise in severe hypoxia: Some references to m. vastus lateralis myosin heavy chain composition. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1997; 75: 151–159
- [56] de Oliveira FBD, Ricatto GF, Denadai BS. Are early and late rate of force development differently influenced by fast-velocity resistance training? *Clin Physiol Funct Imaging* 2013; 33: 282–287
- [57] Ramos-Campo DJ, Rubio-Arias J, Freitas TT et al. Acute physiological and performance responses to high-intensity resistance circuit training in hypoxic and normoxic conditions. *J Strength Cond Res* 2017; 31: 1040–1047
- [58] Scott BR, Slattery KM, Sculley DV et al. Physical performance during high-intensity resistance exercise in normoxic and hypoxic conditions. *J Strength Cond Res* 2015; 29: 807–815
- [59] Mathew MW, Billaut F, Walker E et al. Heavy resistance training in hypoxia enhances 1RM squat performance. *Front Physiol* 2016; 7: 502
- [60] Alzham AR, Pádua E, Amadio G. Effects of whole body vibration on motor impairments in patients with neurological disorders. *Am J Phys Med Rehabil* 2019; 98: 1084–1090
- [61] Huang PD, Cernian MH, Gandeva SC et al. Neuropsychological, balance, and mobility risk factors for falls in people with multiple sclerosis: a prospective cohort study. *Arch Phys Med Rehabil* 2014; 95: 480–486
- [62] Sosnoff J, Shin S, Motl RW. Multiple sclerosis and postural control: the role of spasticity. *Arch Phys Med Rehabil* 2010; 91: 93–99
- [63] Karekar N, Lee YJ, Aruin AS. Frequency analysis approach to study balance control in individuals with multiple sclerosis. *J Neurosci Methods* 2014; 222: 91–96
- [64] Kent GM, Venema DM, Roehrs TG et al. Center of pressure measures during standing tasks in minimally impaired persons with multiple sclerosis. *J Neurol Phys Ther* 2005; 29: 170–180
- [65] Van Emmerik REA, Reinsel JG, Johnson MB et al. Postural control in women with multiple sclerosis: effects of task, vision and symptomatic fatigue. *Gait Posture* 2010; 32: 608–614
- [66] Morlock S, Rynders CA, Sosnoff J. Deficits in medio-lateral balance control and the implications for falls in individuals with multiple sclerosis. *Gait Posture* 2010; 49: 148–154
- [67] Herrera WC. Vestibular and other balance disorders in multiple sclerosis. Differential diagnosis of disequilibrium and topographic localization. *Neurol Clin* 1990; 8: 407–420
- [68] Nelson SR, di Fabio RP, Anderson JH. Vestibular and sensory interaction deficits assessed by dynamic platform posturography in patients with multiple sclerosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1995; 104: 62–66

Supplementary Material

► **Table 15** Comparison pre-post effect in primary outcomes.

Secondary Outcomes	Pre (Mean ± SD)	Post (Mean ± SD)	Δ ± ΔSD	t	p	Effect Size	95% CI for Cohen's d	
							Lower	Upper
Right_{1,34,5} SMO₂ (%)								
Hyp	60.13 ± 14.44	70.44 ± 11.36	0.20 ± 0.33	-4.50	0.002 *	-1.50	-2.45	-0.51
Norm	60.25 ± 12.01	77.97 ± 7.36	1.15 ± 0.26	-4.92	0.001 *	-1.55	-2.48	-0.60
Right_{1,47,8} SMO₂ (%)								
Hyp	60.13 ± 14.44	72.88 ± 10.57	0.25 ± 0.24	-3.67	0.006 *	-1.22	-2.08	-0.32
Norm	60.25 ± 12.01	80.35 ± 7.16	0.38 ± 0.29	-4.97	0.001 *	-1.57	-2.50	-0.61
Right_{1,10,12} SMO₂ (%)								
Hyp	60.13 ± 14.44	74.39 ± 11.77	0.25 ± 0.31	-2.95	0.018 *	-0.98	-1.77	-0.16
Norm	60.25 ± 12.01	78.06 ± 8.43	0.34 ± 0.30	-4.18	0.002 *	-1.32	-2.17	-0.44
Left_{1,34,4} SMO₂ (%)								
Hyp	51.72 ± 13.66	64.95 ± 18.86	0.26 ± 0.21	-3.94	0.003 *	-1.25	-2.07	-0.39
Norm	61.36 ± 13.12	78.39 ± 15.91	0.28 ± 0.16	-3.23	0.001 *	-2.09	-3.21	-0.94
Left_{1,37,9} SMO₂ (%)								
Hyp	51.72 ± 13.66	67.02 ± 18.98	0.31 ± 0.25	-3.90	0.004 *	-1.23	-2.05	-0.38
Norm	61.36 ± 13.12	79.40 ± 15.66	0.30 ± 0.15	-7.10	0.001 *	-2.25	-3.42	-1.04
Left_{1,39,12} SMO₂ (%)								
Hyp	51.72 ± 13.66	63.82 ± 19.91	0.24 ± 0.28	-2.76	0.022 *	-0.87	-1.59	-0.12
Norm	61.36 ± 13.12	79.27 ± 15.54	0.30 ± 0.19	-6.16	0.001 *	-1.95	-3.01	-0.85

Hyp = hypoxia; Norm = normoxia; SMO₂ = muscle oxygen saturation. * p < 0.05 differences between conditions.



* Table 25 Comparison of pre-post effect in neuromuscular outcomes.

Primary Outcomes	Pre (Mean ± SD)	Post (Mean ± SD)	Δ ± ΔSD	t	p	Effect Size	95% CI for Cohen's d	
							Lower	Upper
F_{0.50} Right (N·m)								
Hyp	3.14 ± 0.57	3.07 ± 1.30	-0.02 ± 0.39	0.20	0.84	0.06	-0.56	0.68
Norm	3.30 ± 0.87	3.23 ± 1.04	0.05 ± 0.36	-0.05	0.96	-0.02	-0.63	0.60
F_{0.50} Left (N·m)								
Hyp	2.78 ± 0.66	2.89 ± 0.88	0.08 ± 0.38	-0.34	0.74	-0.11	-0.73	0.52
Norm	2.99 ± 0.92	2.85 ± 0.70	-0.01 ± 0.23	0.56	0.59	0.18	-0.45	0.80
F_{0.200} Right (N·m)								
Hyp	43.70 ± 15.67	41.78 ± 16.61	-0.04 ± 0.22	0.57	0.58	0.18	-0.45	0.80
Norm	45.25 ± 16.48	44.58 ± 15.71	0.01 ± 0.23	0.22	0.83	0.07	-0.55	0.69
F_{0.200} Left (N·m)								
Hyp	40.47 ± 14.06	37.78 ± 16.80	-0.08 ± 0.24	1.02	0.34	0.32	-0.32	0.95
Norm	42.66 ± 16.99	40.49 ± 16.03	-0.04 ± 0.18	1.03	0.33	0.32	-0.32	0.95
RFD_{0.05s} Right (N·m·s⁻¹)								
Hyp	51.75 ± 21.44	50.32 ± 27.94	0.02 ± 0.58	0.17	0.87	0.05	-0.57	0.67
Norm	56.01 ± 25.02	55.30 ± 26.76	0.05 ± 0.45	0.10	0.92	0.03	-0.59	0.65
RFD_{0.05s} Left (N·m·s⁻¹)								
Hyp	46.18 ± 24.04	41.37 ± 25.32	-0.01 ± 0.74	0.78	0.45	0.25	-0.39	0.87
Norm	49.84 ± 30.13	44.69 ± 25.09	-0.07 ± 0.34	1.07	0.31	0.34	-0.31	0.97
RFD_{0.10s} Right (N·m·s⁻¹)								
Hyp	186.50 ± 78.91	184.70 ± 68.92	0.01 ± 0.18	0.13	0.90	0.04	-0.58	0.66
Norm	192.40 ± 80.40	194.40 ± 70.96	0.06 ± 0.25	-0.17	0.67	-0.05	-0.67	0.57
RFD_{0.10s} Left (N·m·s⁻¹)								
Hyp	174.90 ± 67.21	163.70 ± 84.05	-0.10 ± 0.21	1.21	0.25	0.38	-0.27	1.02
Norm	187.40 ± 79.21	177.50 ± 77.46	-0.05 ± 0.17	1.17	0.27	0.37	-0.28	1.00
RFD_{0.20s} Right (N·m·s⁻¹)								
Hyp	1001.00 ± 344.30	1031.00 ± 431.30	0.03 ± 0.31	-0.31	0.76	-0.10	-0.72	0.52
Norm	1091.00 ± 424.40	1017.00 ± 409.60	0.43 ± 0.28	-0.14	0.89	-0.04	-0.66	0.57
RFD_{0.20s} Left (N·m·s⁻¹)								
Hyp	952.60 ± 389.10	873.40 ± 448.60	-0.11 ± 0.23	1.10	0.30	0.35	-0.30	0.96
Norm	978.90 ± 385.60	930.50 ± 369.50	-0.1 ± 0.14	0.97	0.36	0.31	-0.34	0.93
RFD_{time-to-peak} Right (s)								
Hyp	0.08 ± 0.06	0.12 ± 0.08	0.07 ± 1.21	2.13	0.06	0.67	-1.35	0.03
Norm	0.11 ± 0.07	0.12 ± 0.15	1.14 ± 3.60	-0.33	0.74	-0.10	-0.72	0.52
RFD_{time-to-peak} Left (s)								
Hyp	0.06 ± 0.03	0.14 ± 0.09	2.46 ± 3.40	-2.66	0.02*	-0.84	-1.55	-0.09
Norm	0.13 ± 0.11	0.32 ± 0.44	1.71 ± 2.79	-1.35	0.21	-0.43	-1.07	0.23

F = force; Hyp = hypoxia; Norm = normoxia; RFD = rate of force development. *p < 0.05 differences between conditions.

Electronic reprint for personal use

* Table 35 Comparison of pre-post effect in functional outcomes.

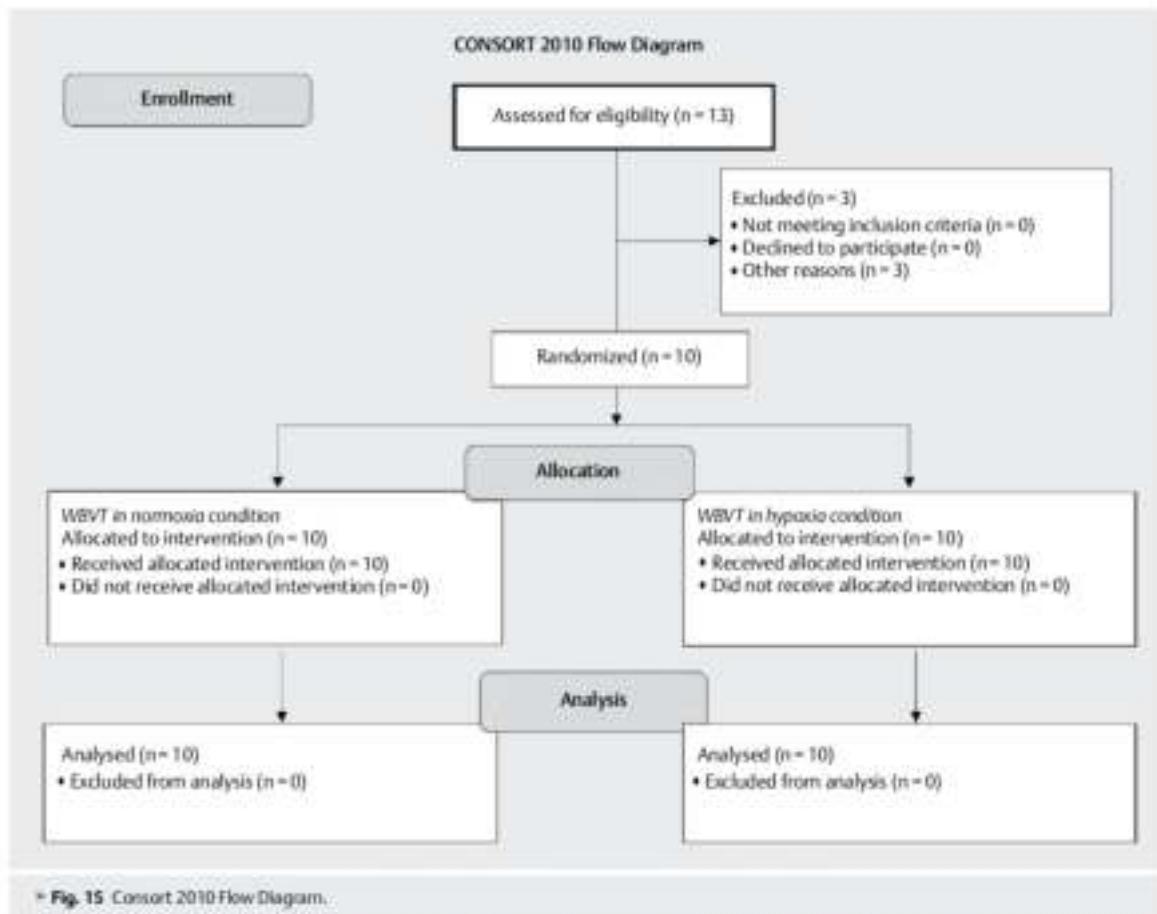
Functional Outcomes	Pre (Mean ± SD)	Post (Mean ± SD)	Δ ± ΔSD	t	P	Effect Size	95 % CI for Cohen's d	
							Lower	Upper
TSD_{TD} (mm)								
Hyp	38.51 ± 10.97	45.07 ± 16.05	0.20 ± 0.41	-1.53	0.16	-0.40	-1.13	0.10
Norm	42.65 ± 17.78	51.04 ± 17.59	0.28 ± 0.38	-1.99	0.07	-0.63	-1.30	0.07
MMLD_{TD} (mm)								
Hyp	27.74 ± 9.05	28.34 ± 9.62	0.03 ± 0.22	-0.28	0.79	-0.09	-0.71	0.53
Norm	31.67 ± 14.68	38.38 ± 16.23	0.32 ± 0.49	-1.70	0.12	-0.54	-1.19	0.14
MAPD_{TD} (mm)								
Hyp	20.63 ± 8.24	28.55 ± 14.54	0.45 ± 0.27	-1.67	0.09	-0.59	-1.25	0.10
Norm	22.52 ± 9.06	26.38 ± 9.25	0.79 ± 0.47	-1.28	0.23	-0.40	-1.04	0.25
SA_{TD} (mm)								
Hyp	16.94 ± 9.25	17.92 ± 12.04	0.17 ± 0.72	-0.23	0.82	-0.07	-0.69	0.55
Norm	18.47 ± 8.32	23.38 ± 12.22	0.38 ± 0.55	-1.88	0.09	-0.59	-1.26	0.10
TSD_{LR} (mm)								
Hyp	52.15 ± 20.01	50.98 ± 19.22	0.01 ± 0.24	0.32	0.75	0.10	-0.52	0.72
Norm	51.36 ± 24.65	50.61 ± 27.00	-0.02 ± 0.26	0.19	0.85	0.06	-0.56	0.68
MMLD_{LR} (mm)								
Hyp	36.02 ± 15.17	35.04 ± 12.16	0.03 ± 0.27	0.32	0.75	0.10	-0.52	0.72
Norm	37.05 ± 21.25	36.78 ± 23.69	-0.01 ± 0.26	0.08	0.94	0.02	-0.60	0.65
MAPD_{LR} (mm)								
Hyp	30.48 ± 13.22	30.28 ± 14.01	-0.01 ± 0.25	0.09	0.93	0.03	-0.59	0.65
Norm	27.55 ± 11.14	26.21 ± 13.47	-0.05 ± 0.39	0.43	0.66	0.14	-0.49	0.75
SA_{LR} (mm)								
Hyp	34.48 ± 30.68	34.32 ± 25.53	0.19 ± 0.45	0.04	0.97	0.01	-0.61	0.63
Norm	33.53 ± 29.65	28.64 ± 28.61	-0.15 ± 0.42	1.14	0.26	0.36	-0.29	0.99
Sit to Stand (m · s⁻¹)								
Hyp	0.53 ± 0.13	0.51 ± 0.10	-0.34 ± 0.08	1.48	0.17	0.47	-0.20	1.11
Norm	0.55 ± 0.13	0.59 ± 0.16	0.07 ± 0.17	-1.17	0.27	-0.37	-1.00	0.26

Hyp = hypoxic; MAPD = mean anterior/posterior displacement; MMLD = mean medial/lateral displacement; Norm = normoxic; SA = sway area; TSD = total sway displacement. * p < 0.05 differences between conditions.

* **Table 45** Comparison between hypoxia and normoxia and effect of EDSS on secondary outcomes.

Primary outcomes	ANCOVA interactions (F, p, ES η^2)					
	Conditioning Effect			EDSS Effect		
	F	p	ES η^2	F	p	ES η^2
Right_{1,8} SMO₂ (%)						
Hyp-Norm	1.901	0.167	0.105	0.140	0.713	0.008
Right_{1,9} SMO₂ (%)						
Hyp-Norm	1.052	0.320	0.061	0.092	0.766	0.005
Right_{1,12} SMO₂ (%)						
Hyp-Norm	0.402	0.535	0.024	0.149	0.705	0.009
Left_{1,4} SMO₂ (%)						
Hyp-Norm	0.057	0.814	0.003	0.250	0.624	0.014
Left_{1,9} SMO₂ (%)						
Hyp-Norm	0.010	0.923	0.001	0.105	0.749	0.006
Left_{1,12} SMO₂ (%)						
Hyp-Norm	0.252	0.622	0.014	0.172	0.683	0.010
St-to-Stand (m·s⁻¹)						
Hyp-Norm	3.184	0.092	0.150	0.984	0.335	0.047
TSD_{ED} (mm)						
Hyp-Norm	0.351	0.562	0.018	1.822	0.195	0.095
MMLD_{ED} (mm)						
Hyp-Norm	3.052	0.099	0.148	0.569	0.461	0.028
MAPD_{ED} (mm)						
Hyp-Norm	0.364	0.554	0.018	2.910	0.106	0.144
SA_{ED} (mm)						
Hyp-Norm	0.655	0.430	0.033	2.250	0.152	0.113
TSD_{EC} (mm)						
Hyp-Norm	0.046	0.831	0.003	0.004	0.950	0.001
MMLD_{EC} (mm)						
Hyp-Norm	0.088	0.769	0.005	0.037	0.849	0.002
MAPD_{EC} (mm)						
Hyp-Norm	0.077	0.784	0.005	0.014	0.905	0.001
SA_{EC} (mm)						
Hyp-Norm	2.963	0.103	0.149	0.007	0.932	0.001

EC = eyes closed; ED = eyes open; Hyp = hypoxia; MAPD = mean anterior/posterior displacement; MMED = mean medial/lateral displacement; Norm = normoxia; SA = sway area; SMO₂ = saturation muscle oxygenation; TSD = total sway displacement. * p < 0.05 differences between conditions.



Artículo científico nº 8



Article

Movement Velocity as A Measure of Exercise Intensity in Persons with Multiple Sclerosis: A Validity Study

Luis Andreu-Caravaca ^{1,2}, Domingo Jesús Ramos-Campo ¹, Oriol Abellán-Aynés ^{1,2} and Jacobo Ángel Rubio-Arias ^{1,3*}

¹ Faculty of Sports, UCAM, Catholic University San Antonio, 30107 Murcia, Spain; landreu@ucam.edu (L.A.C.); dramos@ucam.edu (D.J.R.C.); oabellan@ucam.edu (O.A.A.)

² International Chair of Sport Medicine, UCAM, Catholic University San Antonio, 30107 Murcia, Spain

³ LFE Research Group, Department of Health and Human Performance, Faculty of 15 Physical Activity and Sport Science-INEF, Universidad Politécnica de Madrid, 28040 16 Madrid, Spain

* Correspondence: ja.rubio@upm.es or jacobo.rubio2@gmail.com; Tel.: +34-968-27-87-57

Received: 13 June 2020; Accepted: 29 July 2020; Published: 31 July 2020

Abstract: Objectives: This study aims to analyse the validity (agreement between two methods) of the movement propulsive velocity (MPV) as an indicator of relative load in leg press (LP) and bench press (BP) exercises in persons with multiple sclerosis (MS). Methods: 18 persons with MS (sex = 55% male; age (mean \pm SD) = 44.88 \pm 10.62 years; body mass = 67.19 \pm 10.63 kg; height = 1.66 \pm 0.07 m; Expanded Disability Status Scale (EDSS) = 3.12 \pm 1.73) performed an incremental loading test in BP and LP exercises in two separate sessions. Individual determination of the one-repetition maximum (1RM) and full load-velocity profile were obtained for each participant. Results: a significant linear relationship was observed between the %1RM load and the MPV in LP (%1RM = $-133.58 \times$ MPV + 117.44; $r^2 = 0.84$; standard error of the estimate (SEE) = 9.38%1RM) and BP (%1RM = $-95.66 \times$ MPV + 115.26; $r^2 = 0.86$; SEE = 9.82%1RM). In addition, no significant differences were found between the %1RM achieved directly and the %1RM obtained by the equation calculated from the linear regression (LP, $p = 0.996$; BP, $p = 0.749$). Conclusions: these results indicate that movement velocity can estimate the relative load in bench press and leg press exercises in persons MS.

Keywords: bench press; leg press; 1RM prediction; velocity-based training; neurological disorders

1. Introduction

Persons who have multiple sclerosis (MS), an autoimmune disorder that leads to myelin and axon loss, present a variety of symptoms, such as spastic paresis [1], impaired balance [2], and ventilatory muscle weakness [3]. Additionally, persons with MS have reduced muscle strength, which can be due to lower neuromuscular activation [4] or lower physical activity and (or) sedentarism [5]. However, these consequences mentioned above have been shown to improve with the practice of individualised physical activity and exercise [6].

Resistance training in MS has shown not only improvements in muscle strength or functional capacity [7], but also reduced fatigue, better mood, and quality of life [8]. In addition, these increases in lower extremity muscle strength have been associated with increased quality of life in people with MS [8]. Thus, the optimisation of strength training programs is one to achieve improved strength and power. In this way, manipulation of strength training variables, in particular, the intensity of training loads within a periodical program is a key factor in maximising strength training gains [9,10]. In this

respect, control of resistance training adaptations to individualise the training loads usually uses the one-repetition maximum test (1RM) [11] since 1RM is the main variable used to control resistance training loads [12]. The problem with the direct calculation of 1RM is related to the time and energy-consumption required for the assessment [13]; along with increments of fatigue related to the lack of muscle strength and power in MS patients [14].

Additionally, MS patients' conditions may vary daily because of environmental effects, such as temperature [15,16]; this fact indicates that training intensities must be assessed frequently using methods that do not cause high muscle fatigue or high energy requirements. Thus, methods other than 1RM should be performed to control training loads in different sessions. A direct assessment of 1RM has some adverse effects, including fatigue, mainly due to the high number of series to be carried out. This occurs with healthy people, so logically, in persons with MS and where fatigue is a symptom, direct assessment is not recommended [17]. In addition, performing a direct assessment of 1RM increases the injury risk and stress on the muscles and joints, mainly in untrained people [18] and clinical populations [19]. Moreover, resistance training causes gains of strength in MS patients [7]; hence, 1RM should be assessed regularly to adapt the training loads to the strength improvements.

Mean propulsive velocity (MPV) has been used to estimate the 1RM due to its high linear correlation with the 1RM in different exercises, e.g., bench press [20] or leg press [21] in trained individuals and athletes. These linear relationships have been shown in older women for both bench and leg press exercises [22]. This assessment method for 1RM might be very interesting and recommendable in individuals suffering from MS to indirectly calculate the 1RM for the control of the training load. As MS patients have lower muscle strength and power compared to a healthy population [14], different MPV values may appear in lower external loads, and these equations could be inaccurate for MS patients. However, no previous research has evaluated 1RM in MS patients. Consequently, the main aim of this project was to determine the direct relationship between MPV and the relative 1RM load (%1RM) in two different multi-joint exercises, one of the upper-body (bench press) and one of the lower-body (leg press) in MS patients. Consequently, we hypothesized that mean propulsive velocity would be a valid and reliable method for estimating the maximum strength (1RM) in bench press and leg press in persons with MS.

2. Methods

2.1. Participants

A total of 18 persons with MS were recruited from the local MS association (Table 1). All participants were previously diagnosed with MS by a board-certified neurologist according to the McDonald criteria [23]. Inclusion criteria were: (a) diagnosed with relapsing-remitting MS, (b) had a mild or moderate disability with clinical mild spastic-ataxic gait disorders, (c) was in the stable phase of the disease, and (d) had previous experience with the bench press and leg press exercises. The exclusion criteria were: (a) EDSS >6, (b) relapse within the preceding six months and (c) musculoskeletal injuries or physical limitation that could affect tested performance, and (d) corticoid treatments 28 days before the study start. Two participants did not perform the bench press and the leg press testing session, respectively. Therefore, the load-velocity relationship was determined for 17 persons with MS in each exercise. The present study was approved by the Catholic University of Murcia's Science Ethics Committee (CE071923) and was performed under the Declaration of Helsinki. All participants provided written and signed informed consent before starting the study.

Table 1. Participant characteristics.

Characteristics	Mean \pm SD (n = 18)
Age (Years)	44.88 \pm 10.62
Sex (Men:Women)	10:9
EDSS	3.12 \pm 1.73
Weight (kg)	67.19 \pm 10.63
Height (m)	1.66 \pm 0.07
BMI (kg m ⁻²)	23.28 \pm 5.79

SD: Standard Deviation, BMI: Body Mass Index, EDSS: Expanded Disability Status Scale.

2.2. Study Design

All training and testing sessions were completed in the UCAM (Universidad Católica San Antonio de Murcia) Sports Center (Murcia, Spain). A cross-sectional study was developed to analyse whether movement velocity could be a valid and reliable method for estimating the percentage of 1RM (relative load) during the leg press and bench press exercises in persons with MS. The chosen exercises were the bench press and leg press as two of the most important exercises for improving both upper and lower body strength [7,24]. Participants had three familiarisation sessions with leg press and bench press exercises to perform the exercises with an appropriate technique. Participants returned one week later for performing the leg or bench press testing session, and 72 h later, participants performed the other exercise in a randomised order. Sessions were completed at the same time of the day for each participant and under the same environmental conditions. The bench press and leg press exercises were completed in different sessions in a randomised order. The load-velocity relationship was determined in the two testing sessions using a standard incremental loading test that has been described in other studies [21,25]. All sessions were supervised by the same experienced researcher, who ensured that all participants exerted maximum effort.

2.3. Leg Press Testing Procedure

Initially, a standardised warm-up was performed that included five minutes on a cycloergometer, followed by dynamic stretching of the lower-body and one set of 10 repetitions against 10 kg during the leg press exercise. The participants started with an external load of 30 kg that was increased until they reached the maximum load that they were able to lift in 1RM. The load increases depended on the mean propulsive velocity (MPV) achieved during the set, following the recommendations of previous studies [22]: MPV > 0.80 m \times s⁻¹ determined load increase of 20 kg; 0.80 m \times s⁻¹ \geq MPV \geq 0.30 m \times s⁻¹ determined load increase of 10 kg; and MPV < 0.30 m \times s⁻¹ determined load increase of 5 kg. Participants performed three repetitions with light loads, two repetitions with medium loads, and one repetition with heavy loads. Light loads were considered (MPV > 1.00 m \times s⁻¹), medium loads (1.00 m \times s⁻¹ \geq MPV \geq 0.45 m \times s⁻¹) and heavy loads (MPV < 0.45 m \times s⁻¹). Participants performed three repetitions with light loads, two repetitions with medium loads, and one repetition with heavy loads. Five minutes were given to rest between sets. The highest MPV of each load was analysed. To perform a correct measurement of the MPV, the eccentric phase of the movement lasted 2 s and was controlled by a metronome, until the participant reached 90° of knee flexion, position in which a stop was placed so that knee flexion of more than 90° would not occur. In this position, a concentric phase was performed as fast as possible. Participants performed an average of 9.23 \pm 4.54 sets. A horizontal leg press machine (Technogym, Cesena, Italy) was used for the study. To measure the MPV of the movement, a linear position transducer (Chronojump, Barcelona, Spain) was used. The device was fixed to the machine platform.

2.4. Bench Press Testing Procedure

Initially, a standardised warm-up was performed with five minutes on an arm ergometer, followed by dynamic stretching of the upper-body and one set of 10 repetitions against 5 kg (mass of the unloaded barbell) during the bench press exercise. The participants started without an external

load (only with the barbell) and the external load was added until they reached the maximum load that they were able to lift in 1RM. The load increases depended on the MPV achieved during the set: $MPV > 0.80 \text{ m} \times \text{s}^{-1}$ determined load increase of 5 kg; $0.80 \text{ m} \times \text{s}^{-1} \geq MPV \geq 0.30 \text{ m} \times \text{s}^{-1}$ determined load increase of 2.5 kg; and $MPV < 0.30 \text{ m} \times \text{s}^{-1}$ determined load increase of 1 kg. Participants performed three repetitions with light loads, two repetitions with medium loads, and one repetition with heavy loads. Light loads were considered ($MPV > 1.00 \text{ m} \times \text{s}^{-1}$), medium loads ($1.00 \text{ m} \times \text{s}^{-1} \geq MPV \geq 0.45 \text{ m} \times \text{s}^{-1}$) and heavy loads ($MPV < 0.45 \text{ m} \times \text{s}^{-1}$). Five minutes were given to rest between sets. The highest MPV of each load was analysed. To make a correct measurement of the MPV, the eccentric phase of the movement was controlled until the barbell was in contact with the chest. In this position, a concentric phase was performed as fast as possible until their elbows reached full extension. Participants performed an average of 10.21 ± 4.56 sets. A Smith machine (Technogym, Cesena, Italy) was used for this exercise. To measure the MPV of the movement, a linear position transducer (Chronojump, Barcelona, Spain) was used. The device was fixed to the left side of the barbell.

2.5. Statistical Analyses

The statistical analyses were conducted using Jamovi. Available online: jamovi.org (accessed on 15 March 2020) (Jamovi Project 2018, version 0.9.1.7) and statistical package SPSS (version 22.0; SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) for Windows. Before the data analysis, the Kolmogorov-Smirnov test was used to determine the normal distribution of the variables. The relationship between relative load (%1RM) and MPV were determined by linear regression models (first-order polynomials). The relationships were initially assessed by Pearson's coefficient correlation (r). The magnitude of the correlations was assessed according to Hopkins et al. [26]. The goodness of fit was tested by the Pearson multivariate determination coefficient (r^2), F-statistic, and error of estimation (SEE) [27]. Subsequently, the MPV was calculated using the obtained equations for each participant and the individual results were shown for each of the loads relative to the 1RM. In addition, to analyse the level of agreement (reliability) between the direct %1RM and the %1RM obtained from the linear regression equation, the intraclass correlation coefficient (ICC; absolute agreement, two way random) was used. Threshold values for ICC reliability were <0.5 (poor), between 0.5 and 0.75 (moderate), between 0.75 and 0.9 (good), and ≥ 0.9 (excellent) [28]. Bland-Altman pairwise comparisons were used to evaluate whether there was an agreement or bias between the direct %1RM and the %1RM obtained from the linear regression equation [29]. Differences between methods (1-RM vs. 1-RM equation) were also tested with a paired t-test. Statistical significance was accepted at an alpha level of ≤ 0.05 .

3. Results

A significant linear relationship was observed between the %1RM load and the MPV in both exercises (leg press, $n = 156$, $r = -0.911$, $p < 0.001$; bench press, $n = 195$, $r = -0.925$, $p < 0.001$). Additionally, a statistically significant linear regression model was observed (leg, $F = 746.7$, $p < 0.0001$; bench press, $F = 1145.4$, $p < 0.0001$). The linear regression model showed the following regression equations estimate the %1RM from MPV in people with MS (Figure 1):

$$\text{Leg press \%1RM} = -133.58 \times \text{MPV} + 117.44 \quad (r^2 = 0.84, \text{SEE} = 9.38\%1\text{RM})$$

$$\text{Bench press \%1RM} = -95.66 \times \text{MPV} + 115.26 \quad (r^2 = 0.86, \text{SEE} = 9.82\%1\text{RM})$$

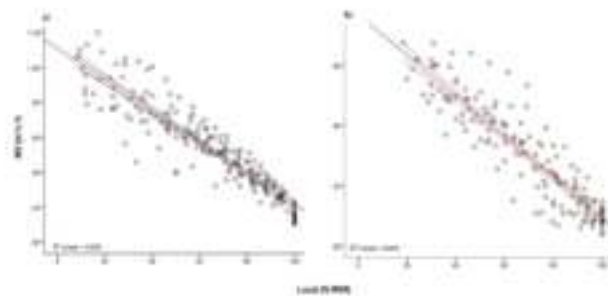


Figure 1. Relationship between training load (%1RM) and mean propulsive velocity (MPV) obtained during (a) bench press and (b) leg press. MV: Mean Velocity, R^2 : Pearson's multivariate coefficient of determination.

The values of the MPV at each 10% load increment in the leg press and bench press are shown in Table 2.

Table 2. Predicted mean propulsive velocity ($m \cdot s^{-1}$) for the leg press and bench press at each intensity (%1RM).

%1RM	Bench Press	Leg Press
	MPV \pm SD	MPV \pm SD
20	0.90 \pm 0.16	0.68 \pm 0.10
30	0.82 \pm 0.15	0.62 \pm 0.09
40	0.73 \pm 0.13	0.55 \pm 0.08
50	0.64 \pm 0.11	0.48 \pm 0.07
60	0.55 \pm 0.09	0.42 \pm 0.06
70	0.46 \pm 0.08	0.35 \pm 0.05
80	0.37 \pm 0.06	0.29 \pm 0.05
90	0.29 \pm 0.05	0.22 \pm 0.04
100	0.20 \pm 0.04	0.15 \pm 0.04

MPV: Mean Propulsive Velocity, SD: Standard Deviation, 1RM: One-Repetition Maximum.

There were no significant differences between the %1RM obtained directly and the %1RM obtained by the equation obtained from the linear regression (Table 3).

Table 3. T-test of paired samples for the difference between methods.

	Mean %1RM	SD %1RM	Mean Equation %1RM	SD Equation %1RM	Statistic	df	p	Mean Difference	SE Difference	95% CI		Cohen's d
										Lower	Upper	
Leg Press	68.1	23.61	68.1	21.7	0.00522	153	0.996	0.004	0.754	-1.485	1.493	0.000
Bench Press	63.7	25.8	63.5	23.7	0.32	194	0.749	0.229	0.714	-1.179	1.636	0.023

CI: Confidence Interval, df: degrees of freedom, SD: Standard Deviation, SE: Standard Error, 1RM: One-Repetition Maximum.

The Bland-Altman graphs showed agreement between the two compared methods (Figure 2 and Table 4).

J. Clin. Med. 2020, 9, 2458

6 of 10

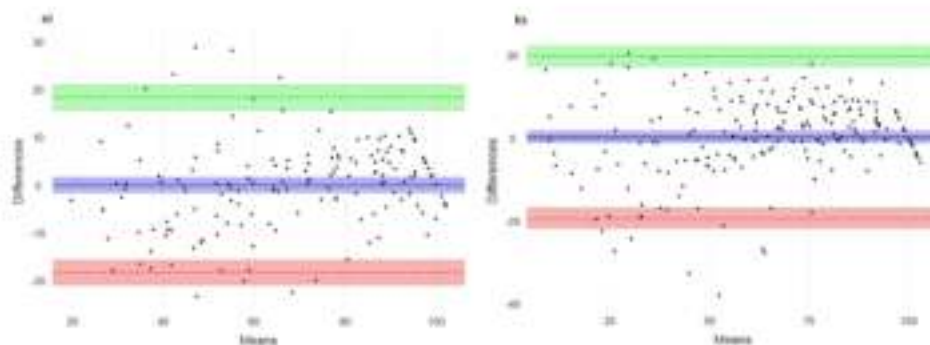


Figure 2. Altman plots representing the Bland central line and 95% limits of agreement between two methods. (a) leg press; (b) bench press.

Table 4. Bland-Altman differences between methods.

	Leg Press (n = 156)			Bench Press (n = 195)		
	Estimate	Lower	Upper	Estimate	Lower	Upper
Bias	-0.004	-1.493	1.485	0.229	-1.179	1.636
Lower limit of agreement	-18.335	-20.885	-15.785	-19.305	-21.715	-16.895
Upper limit of agreement	18.327	15.777	20.877	19.762	17.353	22.172

CI: Confidence Interval.

In addition, the mean difference between the two methods was not statistically different from 0 (leg press, $t = -0.005$; $df = 153$, $p = 0.996$; bench press, $t = 0.320$, $p = 0.749$). Moreover, Intra-class correlations showed an excellent mean absolute agreement (leg press, ICC (intraclass correlation coefficient) = 0.915, CI = 0.886–0.938; bench press, ICC = 0.919, CI = 0.894–0.938).

4. Discussion

This study aimed to determine the direct relationship between MPV and the relative 1RM load in upper and lower-body resistance exercises in MS patients. Previous research has shown that MPV is a valid and reliable method to accurately estimate %1RM without the need to directly assess the 1RM [20,21], avoiding the problems of direct measurement. However, these conclusions have been demonstrated in young and healthy individuals [30,31] or elder women [22], but not in populations suffering from a neurological disease.

The main finding of this project was that there is indeed a linear relationship between the external load in resistance exercise, confirming the study hypothesis. Furthermore, the MPV in both the upper and lower body, and the results calculated from the equation, are very close to a direct method of 1RM assessment that is considered to be valid and reliable. Interestingly, our results indicate that the MPV results associated with each %1RM are slower than those reported previously for young individuals, with the greatest difference in the lower limb exercise (leg press).

Regarding the precision of the load-velocity relationship, previous studies in young individuals reported a strong association in the bench and leg press ($r^2 \geq 0.94$) [20,21,25,31]. However, the relationship reported in our study was lower ($r^2 = 0.84$ and SEE = 9.4% 1RM in leg press; $r^2 = 0.86$ and SEE = 9.8% 1RM in the bench press) than previous studies with young individuals. Marcos-Pardo et al. [22] found a weaker association of load-velocity in the bench press ($r^2 = 0.83$) and leg press ($r^2 = 0.91$) and a lower MPV associated with a given %1RM in older women in comparison with young individuals. This fact could be related to the impairment in power production in ageing individuals [32]. Therefore, the relationship observed in this study is similar to that described by Marcos-Pardo et al. [22], indicating that movement velocity provides useful information for monitoring and designing resistance training programs for MS patients. However, patients, coaches, and physicians

should be aware that the MPV results associated with each %1RM reported previously in older adults or young participants cannot be extrapolated to persons with MS. Thus, the estimation of %1RM from MPV in MS patients suggests that individualised training using the load-velocity relationship is needed.

Most training programs in MS populations involve lower limbs [6]. This fact can be explained in part by the proximity of lower limb strength and gait and quality of life in people with MS [33,34], as well as by the greater weakness of persons with MS in the lower limbs compared to the upper limbs [14]. For this reason, the leg press was one of the exercises included in the present study. Previous studies that analyzed the lower limb exercise found a strong load-velocity association in athletes [21] ($r^2 = 0.96$) and older women [22] ($r^2 = 0.91$). In this sense, the relationship reported here was weaker ($r^2 = 0.84$; SEE = 9.4%) than the previous results.

On the other hand, the bench press is a common exercise in resistance training routines for healthy people [35] and persons with neurological disorders [36]. Therefore, the analysis of the load-velocity for control and monitor the intensity of this exercise shows a strong relationship between %1RM and movement velocity ($r^2 = 0.94$ – 0.97) in young individuals [20,25,30,37]. The strength of the load-velocity relationship reported here was lower ($r^2 = 0.86$) than the results in healthy people obtained previously. Nevertheless, our results are in agreement with a recent study with older women ($r^2 = 0.83$) [22]. One possible factor that might affect the accuracy of the load-velocity relationship is the number of familiarisation sessions carried out before the training program [38]. Hence, it is recommended to include some familiarisation sessions to obtain an accurate association, especially in patients with low previous experience in this type of exercise.

Moreover, MPV results with each %1RM were slower than those reported previously for young individuals [21] and closer to those for older people [22]. Interestingly, these differences between relative load and velocity were higher (slower velocities) in leg press exercise. In this way, one possible factor that can modify the MPV associated with each relative load (%1RM) is the symptoms of the MS, because MS patients have a diminished ability to perform both static and dynamic muscle contractions [39]. Due to the incidence of the disease, the lower limbs are weaker in the ability to develop strength compared to the upper limbs [40]. The mechanism underlying the identified deficit has both neural and muscular components, as well as a loss of muscle mass [39], differences in the distribution of muscle fiber compared to healthy control [41] or reduced capacity to activate motor units, which mainly appears in lower-limbs muscles [42]. In addition, the ability to produce force in short periods is reduced mainly due to the impairment of neural origin [43]. Therefore, the lower velocities against each relative load observed in our study for MS patients could be explained by the effects of MS suggesting that this disease produces a higher impairment in power production and maximal strength affecting the load-velocity relationship.

5. Limitations and Strengths of The Study

We acknowledge some limitations which should be considered for data interpretation. The main limitation was the small number of persons with MS, which took part in the research. Another limitation is that the standard error of the estimate is greater than ideal in both exercises. Furthermore, another limitation was that the study included both sexes (men and women), while previous research suggested that sex could modify the precision of the % 1RM estimate [37]. Another limitation is that this study only included persons with RRMS and EDSS <6, so the results can only be generalized for this specific subgroup only. Furthermore, persons with MS obtained lower velocities in lower limb exercise (leg press) for each relative load (%1RM) than described previously for young individuals. Finally, practical recommendations should be restricted to MS patients with EDSS <6. However, more information about the response to training and the monitoring of resistance training exercise is required for MS patients.

6. Conclusions

MPV can be used to prescribe and control the load (%1RM) during resistance training sessions in persons with MS and a disability status <6. Therefore, the MPV is a reliable and valid method. These findings may help coaches and researchers who want to monitor the training load in persons with multiple sclerosis. Therefore, the main strength of the present study is the novelty of the study and the practical application of the results to the real clinical field. Physicians and coaches should acknowledge a very close relationship of movement velocity and %1RM that can be used as a training control in MS patients, avoiding the problems associated with direct assessment of 1RM (e.g., fatigue and possible symptoms exacerbation and time).

Author contributions: Conceptualization, J.Á.R.-A., L.A.-C. and D.J.R.-C.; methodology, L.A.-C., D.J.R.-C. and O.A.-A.; software, J.Á.R.-A.; formal analysis, J.Á.R.-A. and D.J.R.-C.; investigation, J.Á.R.-A., L.A.-C., D.J.R.-C. and O.A.-A.; writing—original draft preparation, J.Á.R.-A., L.A.-C., D.J.R.-C. and O.A.-A.; writing—review and editing, L.A.-C., D.J.R.-C. and O.A.-A.; supervision, J.Á.R.-A. and D.J.R.-C. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research did not receive external funding.

Acknowledgments: This work has been supported partially by the Spanish Ministry of Education, Culture, and Science through the National Program FPU.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Dobson, R.; Giovannoni, G. Multiple sclerosis—A review. *Eur. J. Neurol.* **2019**, *26*, 27–40.
2. Anacker, S.L.; Di Fabio, R.P. Influence of sensory inputs on standing balance in community-dwelling elders with a recent history of falling. *Phys. Ther.* **1992**, *72*, 575–581.
3. Gosselink, R.; Kovacs, L.; Ketelaer, P.; Carton, H.; Decramer, M. Respiratory muscle weakness and respiratory muscle training in severely disabled multiple sclerosis patients. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* **2000**, *81*, 747–751.
4. de Ruiter, C.J.; Jorgens, P.J.H.; van der Woude, L.H.V.; de Haan, A. Contractile speed and fatigue of adductor pollicis muscle in multiple sclerosis. *Muscle Nerve* **2001**, *24*, 1173–1180.
5. Steufberger, A.K. Health-Promoting behaviors and quality of life among individuals with multiple sclerosis. *Sch. Inq. Nurs. Pract.* **1995**, *9*, 31–50.
6. Kjølhede, T.; Vissing, K.; Dalgas, U. Multiple sclerosis and progressive resistance training: A systematic review. *Mult. Scler. J.* **2012**, *18*, 1215–1228.
7. Dalgas, U.; Stenager, E.; Jakobsen, J.; Petersen, T.; Hansen, H.J.; Knudsen, C.; Overgaard, K.; Ingemann-Hansen, T. Resistance training improves muscle strength and functional capacity in multiple sclerosis. *Neurology* **2009**, *10*, 668–674.
8. Dalgas, U.; Stenager, E.; Jakobsen, J.; Petersen, T.; Hansen, H.J.; Knudsen, C.; Overgaard, K.; Ingemann-Hansen, T. Fatigue, mood and quality of life improve in MS patients after progressive resistance training. *Mult. Scler. J.* **2010**, *16*, 480–490.
9. Zhaneta, K.; Irima, S.; Tatyana, B.; Olena, R.; Olena, L.; Anna, I. The applying of the concept of individualization in sport. *J. Phys. Educ. Sport* **2015**, *15*, 172–177.
10. Moss, B.M.; Reisman, P.E.; Abildgaard, A.; Nicolaysen, K.; Jensen, J. Effects of maximal effort strength training with different loads on dynamic strength, cross-sectional area, load-power and load-velocity relationships. *Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol.* **1997**, *75*, 193–199.
11. Taylor, N.F.; Dodd, K.J.; Prasad, D.; Denisenko, S. Progressive resistance exercise for people with multiple sclerosis. *Disabil. Rehabil.* **2006**, *28*, 1119–1126.
12. Ratamess, N.; Alvar, B.; Evesich, T. American College of Sports Medicine. American College of Sports Medicine position stand. Progression models in resistance training for healthy adults. *Med. Sci. Sports Exerc.* **2009**, *41*, 687.
13. Niewiadomski, W.; Laskowska, D.; Gąsiorowska, A.; Cybulski, G.; Strasz, A.; Langfort, J. Determination and prediction of one repetition maximum (1RM): Safety considerations. *J. Hum. Kinet.* **2008**, *19*, 109–120.
14. Jørgensen, M.L.K.; Dalgas, U.; Wens, I.; Hvid, L.G. Muscle strength and power in persons with multiple sclerosis—A systematic review and meta-analysis. *J. Neurol. Sci.* **2017**, *376*, 225–241.

15. Christogianni, A.; Bibb, R.; Davis, S.L.; Jay, O.; Barnett, M.; Evangelou, N.; Filingeri, D. Temperature sensitivity in multiple sclerosis: An overview of its impact on sensory and cognitive symptoms. *Temperature* **2018**, *5*, 208–223.
16. Cheung, J.; Rancourt, A.; Di Poce, S.; Levine, A.; Hoang, J.; Ismail, F.; Boulias, C.; Phadke, C.P. Patient-identified factors that influence spasticity in people with stroke and multiple sclerosis receiving botulinum toxin injection treatments. *Physiother. Canada* **2015**, *67*, 157–166.
17. Wens, I.; Dalgas, U.; Vandenabeele, F.; Greveridonk, L.; Verboven, K.; Hansen, D.; Eijnde, B.O. High intensity exercise in multiple sclerosis: Effects on muscle contractile characteristics and exercise capacity: a randomised controlled trial. *PLoS ONE* **2015**, *10*, e0133697.
18. Gatl, S.; Künzeli, S. Reliability of a 5-Repetition Maximum Strength Test in Recreational Athletes. *Dtsch. Z. Sportmed.* **2014**, *65*, 314–317.
19. Abdul-Hameed, U.; Rangra, P.; Shareef, M.Y.; Hussain, M.E. Reliability of 1-repetition maximum estimation for upper and lower body muscular strength measurement in untrained middle aged type 2 diabetic patients. *Asian J. Sports Med.* **2012**, *3*, 267–273.
20. Sánchez-Medina, L.; González-Badillo, J.J.; Pérez, C.E.; Pallarés, J.G. Velocity and power-load relationships of the bench pull vs. bench press exercises. *Int. J. Sports Med.* **2014**, *35*, 209–216.
21. Conceição, F.; Fernandes, J.; Lewis, M.; González-Badillo, J.J.; Jiménez-Reyes, P. Movement velocity as a measure of exercise intensity in three lower limb exercises. *J. Sports Sci.* **2016**, *34*, 1099–1106.
22. Marcos-Pardo, P.J.; González-Hernández, J.M.; García-Ramos, A.; López-Vivanco, A.; Jiménez-Reyes, P. Movement velocity can be used to estimate the relative load during the bench press and leg press exercises in older women. *PeerJ* **2019**, *7*, e7533.
23. Thompson, A.J.; Banwell, B.L.; Barkhof, F.; Carroll, W.M.; Coetzee, T. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* **2018**, *17*, 162–173.
24. Konečný, L.; Pospíšil, P.; Vank, P.; Mišková, L.; Pochmonová, J.; Havelková, A.; Siegelová, J.; Dobšák, P. Combination of aerobic and resistant training in multiple sclerosis. *Scr. Medica Fac. Medicinae Univ. Brun. Masaryk.* **2010**, *1*, 78560422.
25. García-Ramos, A.; Pestana-Melero, F.L.; Pérez-Castilla, A.; Rojas, F.J.; Hafí, G.G. Differences in the load-velocity profile between 4 bench-press variants. *Int. J. Sports Physiol. Perform.* **2018**, *13*, 326–331.
26. Hopkins, W.G.; Marshall, S.W.; Batterham, A.M.; Hanin, J. Progressive statistics for studies in sports medicine and exercise science. *Med. Sci. Sports Exerc.* **2009**, *41*, 3–12.
27. Pestana-Melero, F.L.; Hafí, G.G.; Rojas, F.J.; Pérez-Castilla, A.; García-Ramos, A. Reliability of the load-velocity relationship obtained through linear and polynomial regression models to predict the 1-repetition maximum load. *J. Appl. Biomech.* **2018**, *34*, 184–190.
28. Koo, T.K.; Li, M.Y. A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. *J. Chiropr. Med.* **2016**, *15*, 155–163.
29. Bland, J.M.; Altman, D.G. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* **1986**, *1*, 307–310.
30. González-Badillo, J.J.; Sánchez-Medina, L. Movement velocity as a measure of loading intensity in resistance training. *Int. J. Sports Med.* **2010**, *31*, 347–352.
31. Loturco, I.; Kobał, R.; Moraes, J.E.; Kitamura, K.; Cal Abad, C.C.; Pereira, L.A.; Nakamura, F.Y. Predicting the Maximum Dynamic Strength in Bench Press: The High Precision of the Bar Velocity Approach. *J. Strength Cond. Res.* **2017**, *31*, 1127–1131.
32. Fernandes, J.F.T.; Lamb, K.L.; Twist, C. A comparison of load-velocity and load-power relationships between well-trained young and middle-aged males during three popular resistance exercises. *J. Strength Cond. Res.* **2018**, *32*, 1440–1447.
33. Thounie, P.; Mevellec, E. Relation between walking speed and muscle strength is affected by somatosensory loss in multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **2002**, *73*, 313–315.
34. Ramari, C.; Hvid, L.G.; David AC de Dalgas, U. The importance of lower-extremity muscle strength for lower-limb functional capacity in multiple sclerosis: Systematic review. *Ann. Phys. Rehabil. Med.* **2020**, *63*, 123–137.
35. Feigenbaum, M.S.; Pollock, M.L. Prescription of resistance training for health and disease. *Med. Sci. Sports Exerc.* **1999**, *31*, 38–45.

36. Peacock, C.A.; Sanders, G.J.; Wilson, K.A.; Fickes-Ryan, E.J.; Corbett, D.B.; von Carlowitz, K.P.; Ridgel, A.L. Introducing a multifaceted exercise intervention particular to older adults diagnosed with parkinson's disease: A preliminary study. *Ageing Clin. Exp. Res.* **2014**, *26*, 403–409.
37. Torrejón, A.; Balsalobre-Fernández, C.; Hafl, G.G.; García-Ramos, A. The load-velocity profile differs more between men and women than between individuals with different strength levels. *Sport Biomech.* **2018**, *18*, 245–255.
38. Ploutz-Snyder, L.L.; Giamis, E.L. Orientation and Familiarization to 1RM Strength Testing in Old and Young Women. *J. Strength Cond. Res.* **2001**, *15*, 519–523.
39. Kent-Braun, J.A.; Ng, A.V.; Castro, M.; Weiner, M.W.; Gelinas, D.; Dudley, G.A.; Miller, R.G. Strength, skeletal muscle composition, and enzyme activity in multiple sclerosis. *J. Appl. Physiol.* **1997**, *83*, 1998–2004.
40. Schwid, S.R.; Thornton, C.A.; Pandya, S.; Manzur, K.L.; Smjak, M.; Petrie, M.D.; McDermott, M.P.; Goodman, A.D. Quantitative assessment of motor fatigue and strength in MS. *Neurology* **1999**, *53*, 743–750.
41. Garner, D.J.P.; Widrick, J.J. Cross-bridge mechanisms of muscle weakness in multiple sclerosis. *Muscle Nerve* **2003**, *27*, 456–464.
42. De Haan, A.; De Ruijter, C.J.; Van Der Woude, L.H.V.; Jongen, P.J.H. Contractile properties and fatigue of quadriceps muscles in multiple sclerosis. *Muscle Nerve* **2000**, *23*, 1534–1541.
43. Ng, A.V.; Miller, R.G.; Gelinas, D.; Kent-Braun, J.A. Functional relationships of central and peripheral muscle alterations in multiple sclerosis. *Muscle Nerve* **2004**, *29*, 843–852.



Artículo científico nº 9

10-Weeks of resistance training improves sleep quality and cardiac autonomic control in persons with multiple sclerosis

Luis Andreu-Caravaca^{a,b} , Domingo J. Ramos-Campo^b, Oriol Abellán-Aynés^{a,b}, Vicente Ávila-Gandía^c, Linda H. Chung^{a,d} , Pedro Manonelles^a and Jacobo Á. Rubio-Arias^{e,f}

^aInternational Chair of Sports Medicine, Catholic University of Murcia, Murcia, Spain; ^bFaculty of Sport, Catholic University of Murcia, Murcia, Spain; ^cDepartment of Exercise Physiology, Catholic University of Murcia, Murcia, Spain; ^dUCAM Research Center for High Performance Sport, Catholic University of Murcia, Murcia, Spain; ^eDepartment of Health and Human Performance, Faculty of Physical Activity and Sport Science-INEF, LFE Research Group, Madrid, Spain; ^fDepartment of Education, University of Almería, Almería, Spain

ABSTRACT

Purpose: To examine the acute and chronic effects of 10-weeks of progressive resistance training on sleep quality and sleeping heart rate variability in persons with Multiple Sclerosis (pwMS).

Methods: Eighteen pwMS (age = 44.8 ± 10.6 years; EDSS = 3.1 ± 1.7) completed a 10-week of resistance training, with three training sessions per week. Each session consisted of 4 lower body exercises, performing 2–4 sets of each exercise, with 8–15 repetitions each set, at an intensity ranging from 60 to 75% of 1-repetition maximum. Subjective and actigraphic sleep quality and sleeping heart rate variability were carried out at 4 different times: (1) Before the starting of the intervention on a rest day; (2) the night after training week 1 (3) the night after training week 10 and (4) after completing the resistance training program on a rest day.

Results: Regarding subjective sleep quality, significant main effects were observed on the variables of sleep quality, sleep comfort, easy of falling sleep, easy of waking up and feeling of rest. Sleep quality, sleep comfort and easy of falling sleep were greater in rest night in week 1 vs. rest night in week 10. Actigraphic sleep quality also improved after the training program (rest night in week 1 vs. rest night in week 10). In the pair-wise comparison showed an acute effect in the session after the training program (rest night in week 10 < training night in week 10) on HF, pNNS0 and RMMSD.

Conclusions: Resistance training is a non-pharmacological treatment that has the capacity to improve the regulation of autonomic system and, consequently, the sleep quality in pwMS.

ARTICLE HISTORY

Received 7 October 2020
Revised 20 May 2021
Accepted 22 May 2021

KEYWORDS

Strength training;
neurological disorder;
parasympathetic nervous
system; sleep disorders;
autonomic function

► IMPLICATIONS FOR REHABILITATION

- 10 Weeks of resistance training improves the sleep quality of persons with multiple sclerosis.
- Resistance training can modulate autonomic cardiac control in this population.
- Improving the sleep quality is essential for persons with MS because of its close relationship to other variables, such as symptomatic fatigue.

Introduction

Multiple Sclerosis (MS), a degenerative disease of the central nervous system (CNS), is characterized by an autoimmune attack on the myelin, axons, and oligodendrocytes [1]. Although there are several physical symptoms of MS, such as balance, postural control, coordination and gait, persons with MS (pwMS) can also have lesions in other brain areas, such as the autonomic control centers, which can lead to autonomic dysfunction [2]. Thus, alterations in the sympathetic nervous system (SNS) and parasympathetic nervous system (PNS) can affect cardiovascular function. Recently, heart rate variability (HRV) has been studied to help manage cardiovascular function by evaluating the changes in SNS and PNS activity [3]. Studies have suggested that cardiovascular autonomic dysregulation can manifest itself as impaired HRV, causing an increase in SNS activity [4], which can lead to an increased risk of sudden death, arrhythmias, or left ventricular hypertrophy [5]. The effect of MS on PNS activity seems unclear

due to limited number of studies along this line. Even so, Monge-Argilés et al. [2] showed that PNS activity is lower in pwMS compared to healthy individuals. In this context, pwMS may suffer significant alterations related to the cardiac autonomic control leading to a decrease in the sleep quality (SQ) [6]. Some investigations have indicated that resistance training could be a useful tool to improve HRV in healthy and unhealthy populations [7]. However, there are insufficient studies that provide an understanding on the effect of resistance training on HRV in MS, as well as its relationship with other variables such as SQ.

Sleep disturbances are common in pwMS and affect ~70% of these patients [8]. The lack of good sleep may be contributed in part by other MS-related symptoms, such as pain and fatigue, as well as by detrimental effects from immunotherapy and symptomatic medications [9]. MS patients with poor SQ have shown an increased risk of developing co-morbid conditions (e.g. obesity, diabetes, heart disease), which would have a significant impact on health status [10]. Currently, sleep disorders are commonly treated

2 L. ANDREU-CARAVACA ET AL.

with cognitive behavioral therapies as a first-line therapy [11,12]. Similarly, other non-pharmacological strategies, like resistance training, are valid tools to treat sleep disorders in older adults [13] and neurological disorders [14,15]. Moreover, resistance training has demonstrated to increase activity of CNS [16], and recent studies have shown that it can increase PNS activity and decrease SNS activity [17]. Sleeping HRV (where HR is principally controlled by the PNS during supine rest) has been demonstrated to be a reliable indicator of the autonomic function [18]. Improvement in sleeping HRV leads to an enhancement in the PNS and SNS interactions [18]. Therefore, an improvement in these variables could lead to better SQ [19].

The enhancement of SQ in MS patients is extremely challenging due to the close relationship poor SQ has with symptomatic fatigue, which in turn presents a major limitation for an individual to carry out their daily life activities, and consequently, affects their quality of life [20]. Traditionally, physical exercise and aerobic training has been performed mostly to improve strength, functional capacity [21,22] and decrease MS symptoms, such as sleep problems. However, in recent years, resistance training has demonstrated to be more effective in improving these variables in MS patients, as well as in older populations [23].

Studies have reported improvements in strength, functional capacity, balance, symptomatic fatigue, and gait kinematics after resistance training in people with MS [24,25]. In other neurological disorders, such as Parkinson, 12-weeks of resistance training improved cardiovascular autonomic dysfunction [26]. In addition, SQ has been shown to improve after a period of resistance training in older adults [13]. A recent review had established that exercise may have the potential to improve sleep disorders and attenuate neurodegeneration, mainly in Alzheimer's disease and Parkinson's disease [27]. These findings in populations with similar symptomatology to MS indicate that resistance training could improve cardiac sympathetic and parasympathetic modulations, orthostatic hypotension and, consequently, SQ. An enhanced SQ would lead to a reduction in symptomatic fatigue and, as a result, elevated quality of life in pwMS [28,29]. Although some research demonstrate worsening of sleep and cardiac autonomic control after acute high intensity training sessions [30], it is suggested that resistance training programs could provide long-term improvements in these variables. However, the acute and chronic effects of PRT on cardiac autonomic regulation and its impact on SQ in pwMS are still unknown and uncertain.

Thus, the main aims of this study were: (1) to examine the chronic effects of 10-weeks of PRT on SQ and sleeping HRV in pwMS and (2) to analyze the acute effects of a resistance training session before and after a 10-week PRT on SQ and sleeping HRV in pwMS. We hypothesized that (1) SQ and sleeping HRV would acutely worsen after a resistance training session and (2) SQ and sleeping HRV would improve after 10-weeks of PRT in pwMS.

Materials and methods

Design and testing procedure

All training and testing sessions were carried out in the UCAM Sport Center (Murcia, Spain). All participants were evaluated during the same period of the day to minimize differing responses due to circadian rhythm changes. The temperature (21–22 °C) and humidity (55–60%) of the room were controlled during the testing sessions. In order to analyze the acute and chronic effects of PRT on cardiac autonomic activity, nocturnal cardiac autonomic activity, actigraphic SQ and subjective SQ, measurements were carried out at 4 different times: (1) before the starting of training

program on a rest day (RN_{w1}); (2) the night after training week 1 (TN_{w1}); (3) the night after training week 10 (RN_{w10}) and (4) after completing the training program on a rest day (TN_{w10}). The trial was approved by the Catholic University of Murcia's Science Ethics Committee and was in accordance with the Declaration of Helsinki. The trial design followed Consort guidelines for randomized clinical trials. This study was registered in ClinicalTrials.gov (identifier: NCT04452760).

Participants

Eighteen pwMS (male: 55.5%; age = 44.88 ± 10.62 years; height = 166.44 ± 7.32 cm; weight = 67.19 ± 10.63 kg; body mass index = 24.17 ± 3.10 kg/m²; Expanded Disability Status Scale = 3.12 ± 1.74) were recruited from the local MS association and volunteered to participate in the study. All participants were previously diagnosed with MS by a board-certified neurologist that utilized the McDonald criteria [31]. Inclusion criteria were as follows: (1) had a mild or moderate disability with clinical mild spastic-ataxic gait disorder and (2) had to be in the stable phase of the disease. PwMS were excluded if they: (1) had an Expanded Disability Status Scale (EDSS) < 1 or > 6; (2) had a relapse within the preceding 12 months; (3) were on corticosteroid treatment within the last 2 month before study inclusion; and (4) were involved in a resistance training program in the prior 6 months. Informed consent was read and signed by all participants before starting the study.

Training procedure

Participants completed a supervised PRT, three times per week, on alternating days for ten weeks, with at least 48 h of rest between sessions. All training sessions were completed in the UCAM Sports Center, Murcia, Spain. The training program included a standardized warm-up protocol (5-min on a stationary bicycle, mobility of lower-limb and 5 reps at 40% 1-RM on each machine). Afterwards, the participants performed 4 lower-limb exercises: leg press, leg extension, hip extension, and seated calf raise. Leg press and hip extension were performed unilaterally to account for limb variations in strength. Intensity, sets, repetitions and rest between sets were established following previous recommendations [32] (Table 1). The subjects were instructed to avoid muscle failure, leaving two repetitions in reserve. All exercises were performed on conventional weight machines (Technogym, Cesena, Italy). It was emphasized that the weight should be lowered in a controlled manner with a short pause at the end, followed by maximal force production in the concentric phase in order to maximize the gains in the rate of force development [32]. To individualize the training load, the 1-repetition maximum of each exercise was calculated prior to the start of the study, and it was adjusted every two weeks. The load was increased by 2–5% when the participants were able to complete 2 more repetitions than the stipulated ones, always with 2 repetitions in reserve [33]. All sessions were monitored and supervised by the same

Table 1. Characteristic of the training program.

Week	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Intensity (% 1-RM)	60	65	70/75		60	65	70	75	75	60
Sets for exercise	2	3	3	4	2	3	3	3	4	2
Repetitions	15	13	9	8	15	13	9	8	8	15
Rest between set (s)	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120

1-RM: one-repetition maximum.

Table 2. Acute and chronic effects of training on subjective sleep quality.

Karolinska sleep diary	Testing time	Mean \pm SD	ANOVA (factor)				Comparison (Bonferroni)	df	r	p	Effect size (paired sample)
			df	F	p	η^2_p					
Sleep quality	RN _{w1}	3.5 \pm 0.9	3	2.96	0.042*	0.156	RN _{w1} vs. RN _{w10}	48	-3.063	0.042*	0.495
	TN _{w1}	3.3 \pm 0.8					TN _{w1} vs. TN _{w10}	48	-3.688	0.011*	0.770
	RN _{w10}	3.9 \pm 0.6					RN _{w10} vs. TN _{w1}	48	1.000	1.000	0.247
	TN _{w10}	3.9 \pm 0.6					RN _{w10} vs. TN _{w10}	48	0.000	1.000	0.000
Sleep comfort	RN _{w1}	3.3 \pm 0.8	3	3.85	0.033*	0.194	RN _{w1} vs. RN _{w10}	48	-3.010	0.047*	0.822
	TN _{w1}	3.3 \pm 0.8					TN _{w1} vs. TN _{w10}	48	-3.716	0.010*	0.707
	RN _{w10}	4.1 \pm 0.6					RN _{w10} vs. TN _{w1}	48	0.212	1.000	0.063
	TN _{w10}	3.9 \pm 0.5					RN _{w10} vs. TN _{w10}	48	1.374	1.000	0.250
Ease of falling asleep	RN _{w1}	3.4 \pm 1.0	3	4.27	0.009*	0.211	RN _{w1} vs. RN _{w10}	48	-3.344	0.023*	0.542
	TN _{w1}	3.4 \pm 1.1					TN _{w1} vs. TN _{w10}	48	-1.288	1.000	0.194
	RN _{w10}	3.9 \pm 0.8					RN _{w10} vs. TN _{w1}	48	0.000	1.000	0.000
	TN _{w10}	3.6 \pm 1.0					RN _{w10} vs. TN _{w10}	48	1.558	0.825	0.397
Awakening	RN _{w1}	2.0 \pm 0.5	3	2.45	0.074	0.133	RN _{w1} vs. RN _{w10}	48	0.890	1.000	0.219
	TN _{w1}	1.6 \pm 0.5					TN _{w1} vs. TN _{w10}	48	-3.828	0.008*	1.037
	RN _{w10}	1.9 \pm 0.5					RN _{w10} vs. TN _{w1}	48	3.063	0.042*	0.874
	TN _{w10}	2.1 \pm 0.5					RN _{w10} vs. TN _{w10}	48	-1.458	0.979	0.450
Ease of waking up	RN _{w1}	3.8 \pm 1.2	3	4.3	0.009*	0.212	RN _{w1} vs. RN _{w10}	48	2.675	0.096	0.364
	TN _{w1}	3.6 \pm 0.6					TN _{w1} vs. TN _{w10}	48	-3.431	0.019*	0.786
	RN _{w10}	4.2 \pm 0.9					RN _{w10} vs. TN _{w1}	48	0.766	1.000	0.137
	TN _{w10}	4.1 \pm 0.6					RN _{w10} vs. TN _{w10}	48	0.809	1.000	0.121
Feeling of rest	RN _{w1}	2.1 \pm 0.6	3	10.38	0.001*	0.393	RN _{w1} vs. RN _{w10}	48	-3.431	0.019*	0.747
	TN _{w1}	2.2 \pm 0.4					TN _{w1} vs. TN _{w10}	48	-2.557	0.122	0.620
	RN _{w10}	2.6 \pm 0.5					RN _{w10} vs. TN _{w1}	48	-1.374	1.000	0.248
	TN _{w10}	2.5 \pm 0.5					RN _{w10} vs. TN _{w10}	48	0.437	1.000	0.105
Did you have enough sleep?	RN _{w1}	3.3 \pm 1.0	3	2.11	0.112	0.116	RN _{w1} vs. RN _{w10}	48	-1.511	0.895	0.383
	TN _{w1}	3.3 \pm 0.9					TN _{w1} vs. TN _{w10}	48	-3.757	0.009*	0.830
	RN _{w10}	3.7 \pm 0.8					RN _{w10} vs. TN _{w1}	48	0.251	1.000	0.054
	TN _{w10}	4.1 \pm 0.8					RN _{w10} vs. TN _{w10}	48	-1.458	0.979	0.424

RN_{w1}: rest night week 1; RN_{w10}: rest night week 10; TN_{w1}: training night week 1; TN_{w10}: training night week 10.

* $p < 0.05$.

researcher, specialized in strength and conditioning training and certified by NSCA-CPT.

Outcomes measures

All outcome measures were administered by a researcher not involved in the implementation of the training program. Primary outcomes were subjective and actigraphic SQ. The secondary outcome was sleeping HRV.

Actigraphic sleep quality and subjective sleep quality

The actigraphic SQ and subjective SQ were measured on the same four nights mentioned above. The actigraphic SQ was recorded using an Actiwatch wGT3X-BT activity monitoring system (Cambridge Neurotechnology, Cambridge, UK), which measures activity through a piezo-electric accelerometer. Actiwatch was worn on the non-dominant wrist. The low threshold of actigraphic sensitivity was selected for 80 counts per epoch. Actiwatch sleep analysis software was used to analyze the data recorded by the actigraph. Data analysis commenced with the onset of nocturnal rest (bedtime) and ended with the onset of daytime activity (wake time). Sleep efficiency (%), percentage of time spent asleep, time in bed (min), actual sleep time (min), actual wake time (min), the number of awakenings and average time of each awakening (min) were measured.

Participants also completed the Karolinska Sleep Diary, in order to assess the subjective SQ in the morning after waking up. Karolinska Sleep Diary contained the following items: (a) sleep quality (very poor [1] – very good [5]); (b) sleep comfort (very restless [1] – very calm/relax [5]); (c) ease of falling asleep (very difficult [1] – very easy [5]); (d) awakening (woke up too early [1] – woke up late [3]); (e) ease of waking up (very difficult [1] – very easy [5]); (f) feeling of rest (no rest at all [1] – completely rested

[3]); and (g) Did you have enough sleep? (No, definitely very poor [1] – Yes, definitely enough [5]).

Heart rate variability analysis

HRV measurements were carried out with a heart rate sensor Polar H7 (Kempele, Finland) to assess beat-to-beat recordings during sleep on four different nights. The first was a baseline measurement on the night of a day when no training was performed (RN_{w1}), and the same measurement was performed one week after the end of the last training session (RN_{w10}) in order to analyze chronic HRV adaptations. Two extra night-time measurements were taken. One was the night after the first training session (TN_{w1}), while the other measurement was taken the night after the last training session (TN_{w10}), in order to study the impact of exercise on the quality of sleep. Both training sessions (TN_{w1} and TN_{w10}) had the same workload.

The analysis of HRV variables was carried out using the Kubios HRV software version 3.0. This software was also used to apply very low, low or medium threshold filters for artifact removal, if necessary. The time domain, frequency domain, and Poincare plot were retrieved. The time-domain variables analyzed were: mean heart rate (HR), mean R-R interval time (RR; ms), the standard deviation of consecutive R-R intervals (SDNN), the root mean square of successive differences of consecutive R-R intervals (RMSSD; ms) and the relative value of consecutive intervals that differ by more than 50 ms (pNNS50). Secondly, the Fast Fourier transform was used to calculate the spectral components of the frequency domain. The high-frequency power (HF; 0.15–1.0 Hz) and low-frequency power (LF; 0.04–0.15 Hz) components were calculated as integrals of the respective power spectral density curve. These variables were expressed as natural logarithm transformed values (HFln and LFln, respectively). Finally, Poincare plot variables, such as the standard deviation of instantaneous beat-

4 L. ANDREU-CARAVACA ET AL.

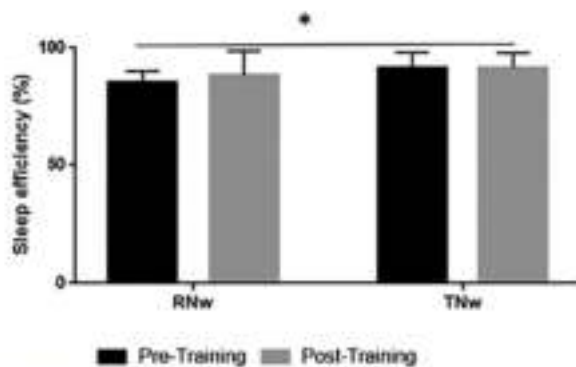


Figure 1. Effect of power training on sleep efficiency. RNw: Rest Night; TNw = Training Night.

to-beat RR interval variability (SD1) and the standard deviation of continuous long-term R-R interval variability (SD2), were calculated. The stress score (SS) was analyzed by the equation $1000 \times 1/SD2$, and the sympathetic/parasympathetic ratio (S/P5) was calculated using $SS/SD1$.

Statistical analysis

The statistical analysis was conducted using Jamovi (Version 1.1.9, Computer Software, Retrieved from <https://jamovi.org>). The results were presented as mean \pm SD. Before performing the analyses, the normal distribution of dependent variables was verified by using the Shapiro-Wilk test, and Mauchly's *W*-test analyzed the sphericity between measurements. Analysis of covariance (ANCOVA) for repeated measures was used to analyze the acute and chronic effects of PRT on SQ and HRV. The EDSS score was included as a covariate, in order to adjust for potential to control disability differences in the dependent variables. The Effect Size (ES) was calculated using partial eta-squared (η^2_p) for variance analysis. When more than 1% of the data points were missing in any of the Actigraph variables, a regression imputation was performed to replace the missing data with substitute values. When ANOVA showed a significant interaction or main effect, the Bonferroni test was performed as a post-hoc analysis to find where the differences occurred, and the standardized mean differences (Cohen's effect size; *d*) were calculated. Threshold values for ES were ≥ 0.1 (small), ≥ 0.3 (moderate), ≥ 1.2 (large), and ≥ 2.0 (very large) [34]. The level of significance was set at $p < 0.05$.

Results

All participants ($n = 18$) successfully completed the training program. Two participants presented primary progressive MS, and 16 patients presented relapsing-remitting MS.

Effects of training on sleep

Regarding Karolinska Sleep Diary (Table 2), significant main effects were also observed on the variables of SQ ($F = 2.96$, $p = 0.042$), sleep comfort ($F = 3.85$, $p = 0.033$), easy of falling sleep ($F = 4.27$, $p = 0.009$), easy of waking up ($F = 4.30$, $p = 0.009$) and feeling well-rested ($F = 10.38$, $p < 0.001$). The Bonferroni test showed that greater perceived quality of sleep ($d = 0.884$), sleep comfort ($d = 0.869$), easy of falling sleep ($d = 0.965$) after the training program when the participants were not training (RN_{w1} vs. RN_{w10}) and also on the night when the participants were conducting a

training session (TN_{w1} vs. TN_{w10}; SQ, sleep comfort, easy of waking up and enough sleep). Furthermore, participants perceived that they got enough sleep when comparing the night where they did not train (week 1) to the night where they did a strength training session after the training program (week 10).

In addition, the analysis of the actigraphic SQ showed a significant interaction in sleep efficiency ($F = 4.99$, $p = 0.017$, $d = 1.74$), where there was a significant increase on the TN_{w1} compared to the efficiency on the RN_{w1} (Figure 1 and Table 3).

Effects of training on heart rate variability (HRV)

Concerning HRV variables (Table 4), significant main effects were observed in the HF ($F = 6.66$, $p = 0.008$), HFln ($F = 8.25$, $p = 0.001$), LF ($F = 3.34$, $p = 0.030$), pNNS0 ($F = 5.86$, $p = 0.002$), RMSSD ($F = 12.05$, $p < 0.001$), SDNN ($F = 7.64$, $p < 0.001$), SS ($F = 8.98$, $p = 0.001$) and TP ($F = 13.97$, $p < 0.001$). The pair-wise comparison showed an acute effect in the session after the training program (RN_{w10} < TN_{w10}; HF: $d = 1.148$, pNNS0: $d = 0.555$, RMSSD: $d = 0.918$). Moreover, RN_{w1} showed lower values than RN_{w10} (RN_{w1} < RN_{w10}; HF: $d = 0.469$, pNNS0: $d = 0.131$, RMSSD: $d = 0.507$ and SDNN: $d = 0.867$), and higher values in SS were observed at RN_{w1} compared to RN_{w10} ($d = 1.322$). Furthermore, when the effects were analyzed after the training sessions, higher values were observed at week 10 compared to week 1 (TN_{w1} < TN_{w10}; LF: $d = 2.353$, pNNS0: $d = 2.224$, RMSSD: $d = 2.736$ and SDNN: $d = 1.457$) and lower values in SS at week 10 compared to week 1 ($d = 0.999$).

Discussion

The main findings of this study were that 10-weeks of PRT improve, acutely and chronically, actigraphic and subjective SQ variables in pwMS. In addition, PRT modulated the sympathetic-parasympathetic system, generating a decrease in post-training sympathetic activity, as well as increased parasympathetic activity.

Sleep quality

PwMS experience poor quality of sleep [35]. In our research we found that variables, such as SQ, sleep comfort, ease of falling asleep and feeling of rest ($p < 0.05$) on the night of no training (RNw1 vs. RNw10), improved significantly after 10 weeks of PRT. In general, it has been shown that resistance training can have a positive effect on SQ in older adults and Parkinson's patients [13,14,36]. In MS patients, Al-Sharman et al. [37] found improvements in subjective and objective SQ after a 6-month aerobic training program. These results support the evidence that physical exercise, especially when the program training includes resistance training, is an effective method in improving SQ and sleep efficiency in different populations [15,29,38]. The increments observed in the HRV variables related to parasympathetic activity (RMSSD, SDNN, pNNS0 and HF) during sleep after PRT could explain the improvement in SQ. The relationship between parasympathetic-sympathetic activation and SQ has been widely established in different populations [39], and it may be the crucial factor in increasing SQ in the patients in this study.

Overall, increased sympathetic activity causes different dysfunctions, including decreased plasma norepinephrine levels, increased adrenergic receptor sensitivity, and orthostatic hypotension [40], leading to a poor SQ. A decline in noradrenaline levels is substantial because this hormone is responsible for regulating the synthesis and release of melatonin in the pineal gland. To do

Table 3. Acute and chronic effects of training on actigraphic sleep quality.

Actigraphic sleep quality	Testing time	ANOVA (factor)				
		Mean \pm SD	df	<i>F</i>	<i>p</i>	η^2_p
Latency (min)	RN _{w1}	12.8 \pm 8.6	1.32	0.180	0.744	0.012
	TN _{w1}	5.9 \pm 1.6				
	RN _{w10}	13.6 \pm 18.7	1.74	4.990	0.017*	0.238
	TN _{w10}	7.3 \pm 5.0				
Sleep efficiency (%)	RN _{w1}	85.7 \pm 4.5	2.33	0.457	0.657	0.028
	TN _{w1}	91.6 \pm 6.6				
	RN _{w10}	88.5 \pm 10.2	2.24	1.705	0.193	0.096
	TN _{w10}	91.6 \pm 6.3				
Time in bed (min)	RN _{w1}	463.0 \pm 83.8	1.32	0.372	0.606	0.024
	TN _{w1}	36.4 \pm 38.8				
	RN _{w10}	472.0 \pm 106.0	1.89	1.356	0.272	0.078
	TN _{w10}	45.1 \pm 47.2				
Actual sleep time (min)	RN _{w1}	483.0 \pm 78.6	1.56	0.261	0.718	0.018
	TN _{w1}	35.5 \pm 35.6				
	RN _{w10}	470.0 \pm 54.6	1.32	0.372	0.606	0.024
	TN _{w10}	10.8 \pm 3.9				
Actual wake time (min)	RN _{w1}	405.0 \pm 74.8	1.32	0.372	0.606	0.024
	TN _{w1}	35.5 \pm 35.6				
	RN _{w10}	413.0 \pm 46.2	1.89	1.356	0.272	0.078
	TN _{w10}	13.8 \pm 5.2				
Awakenings (n)	RN _{w1}	10.8 \pm 3.9	1.56	0.261	0.718	0.018
	TN _{w1}	2.4 \pm 1.0				
	RN _{w10}	3.8 \pm 4.6	1.32	0.372	0.606	0.024
	TN _{w10}	3.4 \pm 2.7				
Average time of each awakening (min)	RN _{w1}	3.4 \pm 2.4	1.56	0.261	0.718	0.018
	TN _{w1}	3.4 \pm 2.4				

RN_{w1}: rest night week 1; RN_{w10}: rest night week 10; TN_{w1}: training night week 1; TN_{w10}: training night week 10. **p* > 0.05.

this, it must bind to its receptors on the cell membrane. Noradrenaline receptors do not act individually, but form heteromers with other proteins, like the dopamine receptors. Therefore, dopamine, which is an important neurotransmitter, can interact with its receptors, inhibit the effects of noradrenaline and decrease the production and release of melatonin during the night [41]. The relationship between this hormone and sympathetic activity may be the cause of improved SQ after the training program.

On the other hand, our data show that SQ, sleep comfort, easy of waking up and enough sleep measured with the Karońska Sleep Diary was significantly better during TN_{w10} than TN_{w1}. There is some controversy in the literature about the acute impact physical exercise, particularly resistance training, has on the quality of sleep [42]. Some authors have concluded that a resistance training session can worsen SQ [43], while others have found no change in SQ or even found a positive impact on SQ following a resistance training session [44]. These disagreements may be explained by the different training protocols (e.g., intensity, training volume, recovery time, type of exercise, etc.), as well as the different sample population characteristics (e.g., level of training, age, pathologies, etc.). Furthermore, an acute resistance training session modifies the relationship between the SNS and PNS up to 72 h post-training and, consequently, the SQ during those days. The impact on the SNS-PNS ratio and on SQ may differ between training program designs (mainly intensity) [30,45]. To account for this confounding factor, our study maintained the same training stimulus (intensity: 60% 1-RM, sets: 2; reps: 15; recovery time: 120 s) from week 1 to week 10. Thus, our results demonstrate the benefits of training adaptation on the variables related to SQ and may be explained by the change in S/PS (increasing PNS and decreasing SNS).

Regarding sleep efficiency, the actigraph data showed that it was better on the day they performed PRT session (TN_{w1}) than on

the no PRT session day (RN_{w1}) at week 1. Although there is controversial evidence (mentioned above), acute physical exercise can improve the SQ [44]. This may be due to an improvement in the plasticity of the corticostriatal, as well as an increase in the release of dopamine [46], indicating an improvement in the regulation of sleep [41]. Improvements in sleep efficiency leads to better subjective perceptions of SQ [15]. However, at week 10, there was no significant difference in SQ between the training day (TN_{w10}) and the rest day (RN_{w10}). This may be explained by adaptation to resistance training sessions (intensity, volume, type of exercises ...) and, therefore, the impact on SQ may have been less.

Heart rate variability

After 10 weeks of PRT, our data showed significant increments of the variables related to parasympathetic activity (RMSSD, SDNN, pNNS0 and HF) during sleep. Interestingly, MS patients presented baseline values of SDNN under 50 ms, which are related to a higher probability to suffer from cardiovascular disease [47], reaching values over 60 ms after 10 weeks of PRT. In accordance with the present results, previous studies have demonstrated that in other pathologies, such as fibromyalgia [48], increased HRV after PRT, improving the sympathetic-vagal balance. Moreover, improvements of HRV in people with pathologies seem to be greater than in healthy subjects [49], although this may be partially explained by this type of population being less physically-active, thus initially starting with lower HRV values during sleep [50]. Thus, these results are likely to be related to improvements in autonomic balance and, therefore, cardiovascular health, as these changes in HRV are linked to a better physical fitness that accompanies physical exercise adaptations [51].

Also, the current study found that there were no acute differences between a control night and a night after training in HRV variables in the first week of the training protocol (RN_{w1} vs. TN_{w1}).

Table 4. Acute and chronic effects of training on heart rate variability.

HRV outcomes	Testing time	Mean \pm SD	ANOVA (factor)				Comparison (Bonferroni)	df	t	p	Effect size (paired sample)		
			df	F	p	η^2_p							
HF (ms ²)	RN _{rest}	270.0 \pm 272.0	1.66	6.66	0.008*	0.339	RN _{rest} RN _{rest10}	39	-4.129	0.001*	0.469		
	TN _{rest}	147.0 \pm 107.0					TN _{rest} vs. TN _{rest10}	39	-1.831	0.448		6.795	
	RN _{rest10}	405.0 \pm 421.0					RN _{rest10} vs. TN _{rest10}	39	0.950	1.000			
	TN _{rest10}	916.0 \pm 785.0					RN _{rest} vs. TN _{rest10}	39	3.247	0.014*			1.148
HFln	RN _{rest}	4.9 \pm 1.5	2.03	8.25	0.001*	0.340	RN _{rest} RN _{rest10}	48	-6.300	0.001*	0.240		
	TN _{rest}	4.7 \pm 0.8					TN _{rest} vs. TN _{rest10}	48	-3.580	0.005*		1.696	
	RN _{rest10}	5.3 \pm 1.1					RN _{rest10} vs. TN _{rest10}	48	1.500	0.836			0.175
	TN _{rest10}	6.1 \pm 1.5					RN _{rest} vs. TN _{rest10}	48	4.220	0.001*			
LF (ms ²)	RN _{rest}	578.0 \pm 499.0	3	3.34	0.03*	0.218	RN _{rest} RN _{rest10}	36	-1.889	0.394	0.736		
	TN _{rest}	393.0 \pm 394.0					TN _{rest} vs. TN _{rest10}	36	-3.250	0.015*		2.353	
	RN _{rest10}	968.0 \pm 764.0					RN _{rest10} vs. TN _{rest10}	36	1.246	1.000			0.349
	TN _{rest10}	1378.0 \pm 1570.0					RN _{rest} vs. TN _{rest10}	36	-0.105	1.000			
LF/HF	RN _{rest}	3.1 \pm 2.3	1.18	0.07	0.824	0.005	RN _{rest} RN _{rest10}						
	TN _{rest}	4.0 \pm 4.9					TN _{rest} vs. TN _{rest10}						
	RN _{rest10}	4.2 \pm 3.9					RN _{rest10} vs. TN _{rest10}						
	TN _{rest10}	2.4 \pm 2.2					RN _{rest} vs. TN _{rest10}						
pNNSO (%)	RN _{rest}	8.8 \pm 12.2	3.00	5.86	0.002	0.308	RN _{rest} RN _{rest10}	39	-3.980	0.002*	0.131		
	TN _{rest}	3.6 \pm 5.3					TN _{rest} vs. TN _{rest10}	39	-3.510	0.007*		2.224	
	RN _{rest10}	10.5 \pm 9.2					RN _{rest10} vs. TN _{rest10}	39	2.270	0.174			0.408
	TN _{rest10}	15.9 \pm 13.4					RN _{rest} vs. TN _{rest10}	39	2.730	0.057			
RMSSD (ms)	RN _{rest}	22.3 \pm 13.9	2.14	12.05	0.001	0.430	RN _{rest} RN _{rest10}	48	-7.420	0.001*	0.507		
	TN _{rest}	19.2 \pm 8.3					TN _{rest} vs. TN _{rest10}	48	-3.760	0.003*		2.736	
	RN _{rest10}	29.7 \pm 13.9					RN _{rest10} vs. TN _{rest10}	48	1.120	1.000			0.212
	TN _{rest10}	43.1 \pm 19.4					RN _{rest} vs. TN _{rest10}	48	4.780	0.001*			
RR (ms)	RN _{rest}	997.0 \pm 170.0	1.54	0.24	0.730	0.014	RN _{rest} RN _{rest10}						
	TN _{rest}	996.0 \pm 152.0					TN _{rest} vs. TN _{rest10}						
	RN _{rest10}	1004.0 \pm 133.0					RN _{rest10} vs. TN _{rest10}						
	TN _{rest10}	967.0 \pm 148.0					RN _{rest} vs. TN _{rest10}						
S/PS	RN _{rest}	1.5 \pm 1.0	1.91	2.17	0.135	0.134	RN _{rest} RN _{rest10}						
	TN _{rest}	1.9 \pm 1.2					TN _{rest} vs. TN _{rest10}						
	RN _{rest10}	0.7 \pm 0.6					RN _{rest10} vs. TN _{rest10}						
	TN _{rest10}	0.7 \pm 0.5					RN _{rest} vs. TN _{rest10}						
SDNN (ms)	RN _{rest}	47.7 \pm 23.7	3.00	7.64	0.001*	0.323	RN _{rest} RN _{rest10}	48	-4.660	0.001*	0.867		
	TN _{rest}	46.7 \pm 21.9					TN _{rest} vs. TN _{rest10}	48	-3.240	0.013*		1.457	
	RN _{rest10}	69.2 \pm 26.5					RN _{rest10} vs. TN _{rest10}	48	0.148	1.000			0.040
	TN _{rest10}	80.1 \pm 23.0					RN _{rest} vs. TN _{rest10}	48	1.568	0.741			
SS	RN _{rest}	19.2 \pm 5.7	1.73	8.98	0.001*	0.360	RN _{rest} RN _{rest10}	48	5.080	0.001*	1.322		
	TN _{rest}	19.9 \pm 9.1					TN _{rest} vs. TN _{rest10}	48	4.977	0.001*		0.999	
	RN _{rest10}	11.3 \pm 4.4					RN _{rest10} vs. TN _{rest10}	48	-0.390	1.000			0.117
	TN _{rest10}	10.4 \pm 3.5					RN _{rest} vs. TN _{rest10}	48	-0.493	1.000			

HF: high frequency power; HFln: natural logarithm of high frequency power; LF: low frequency power; LF/HF: low frequency/high frequency ratio; pNNSO: proportion of pairs of successive RR intervals that differ by more than 50 ms; RMSSD: root mean square of the successive differences of RR intervals; RR: mean heart rate; S/PS: sympathetic/parasympathetic ratio; SDNN: standard deviation of all normal N-N intervals; SS: Stress Score; RN_{rest}: rest night week 1; RN_{rest10}: rest night week 10; TN_{rest}: training night week 1; TN_{rest10}: training night week 10.

* $p < 0.05$.

This also agrees with previous research, which showed that parasympathetic modulation during the night remains invariable after the practice of exercise [52,53], as longer training sessions are needed to produce adaptations in cardiac autonomic modulation [52]. This study supports evidence from previous studies [54] that demonstrated that HRV recovers its baseline values completely in less than four hours post-exercise [55]. However, the acute effects observed in MS patients after a PRT protocol showed that the parasympathetic modulation was greater the training day, therefore exercise seems to present a positive impact facilitating the parasympathetic activity during the sleep. This fact can be partially due to a reduction in the harmful effect on the locus coeruleus in the brain stem, which can lead to autonomic dysfunction [56]. Thus, our results suggest that trained MS patients may respond better to moderate-intensity physical activity as it may mitigate the dysfunction in parasympathetic cardiovascular tone [4]. Also, exercise appears to be an interesting tool to reduce the differences between MS patients and healthy subjects [4].

On the other hand, the current results found that the sympathetic activity did not change after exercise unlike the parasympathetic activity. Additionally, the interaction between both

branches analysis showed that the S/PS and LF/HF ratios did not show any change over time in the different conditions, suggesting that the autonomic modulation is not affected by the stress produced by the training session. Although the sympathetic activity also decreased after 10 weeks of PRT, the sympathetic-parasympathetic ratio did not change as an adaptation to the controlled exercise. This reduction of sympathetic activity during sleep can be due to the reduction of stressful stimulus thanks to the improvements in the health status, as a consequence of the adaptation to physical exercise in populations with pathologies [57]. These data provide preliminary evidence of exercise on HRV in MS patients, as no studies have examined HRV as a monitoring tool for training adaptations in people with MS.

Limitation and strengths

One of the main limitations of the study is the small sample size. In addition, there was a large heterogeneity among the participants due to the varying characteristics and evolution of the disease (e.g., different disease phenotypes, different EDSS). Also, the findings from this study should be taken with caution because

there was no control group, although we had controlled measurements (rest night week 1 and rest night week 10) to help compensate for this. The main strength of the study is that, to our knowledge, this is the first study to provide evidence regarding the effects of resistance training on the modulation of cardiac autonomic control and sleep quality in the MS population.

Conclusions

We conclude that PRT has the potential to improve SQ and sleeping HRV, acutely and chronically, in patients with MS. Due to the close relationship between SQ and cardiovascular autonomic function (and consequently, quality of life), resistance training in this population is a promising treatment to alleviate some symptoms of MS.

Acknowledgements

We are grateful to all the participants in this study.

Disclosure statement

No potential conflict of interest was reported by the author(s).

Author contributions

Andreu-Caravaca was involved in conception, organization and execution of research project; design and execution of statistical analysis; writing of the first draft and review and critique of manuscript. Ramos-Campo was involved in conception and execution of research project; review and critique of statistical analysis; review and critique of manuscript. Abellán-Aynés was involved in execution of research project; review and critique of manuscript. Ávila-Gandía was involved in execution of research project; review and critique of manuscript. Chung was involved in organization of research project; review and critique of manuscript. Manonelles was involved in execution of research project; review and critique of manuscript. Rubio-Arias was involved in conception, organization and execution of research project; design and review and critique of statistical analysis; review and critique of manuscript.

Clinical trials

This study was registered in ClinicalTrials.gov (identifier: NCT04452760).

Registration date: June 24, 2020

Study start date: July 15, 2020

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04452760>

Funding

This work has been supported partially by the Spanish Ministry of Education, Culture and Science through the National Program FPU.

ORCID

Luis Andreu-Caravaca  <http://orcid.org/0000-0002-0256-8930>

Linda H. Chung  <http://orcid.org/0000-0001-5899-9097>

References

- [1] Factor DC, Barbeau AM, Allan KC, et al. Cell type-specific intralocus interactions reveal oligodendrocyte mechanisms in MS. *Cell*. 2020;181(2):382-395.
- [2] Monge-Argilés JA, Palacios-Ortega F, Vila-Sobrino JA, et al. Heart rate variability in multiple sclerosis during a stable phase. *Acta Neurol Scand*. 2009; 97(2):86-92.
- [3] Tracy LM, Ioannou L, Baker KS, et al. Meta-analytic evidence for decreased heart rate variability in chronic pain implicating parasympathetic nervous system dysregulation. *Pain*. 2016;157(1):7-29.
- [4] Tombul T, Anlar O, Tuncer M, et al. Impaired heart rate variability as a marker of cardiovascular autonomic dysfunction in multiple sclerosis. *Acta Neurol Belg*. 2011; 111(2):116-120.
- [5] Shen MJ, Zipes DP. Role of the autonomic nervous system in modulating cardiac arrhythmias. *Circ Res*. 2014;114(6):1004-1021.
- [6] McHugh JE, Fan CW, Kenny RA, et al. Orthostatic hypotension and subjective sleep quality in older people. *Aging Ment Heal*. 2012;16(8):958-963.
- [7] Caruso FR, Arena R, Phillips SA, et al. Resistance exercise training improves heart rate variability and muscle performance: a randomized controlled trial in coronary artery disease patients. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2015;51(3):281-289.
- [8] Merlino G, Fratticci L, Lenchig C, et al. Prevalence of "poor sleep" among patients with multiple sclerosis: an independent predictor of mental and physical status. *Sleep Med*. 2009;10(1):26-34.
- [9] Bae Lunde HM, Aae TF, Indrevåg W, et al. Poor sleep in patients with multiple sclerosis. *PLOS One*. 2012;7(11):e00553.
- [10] Attarian H. Importance of sleep in the quality of life of multiple sclerosis patients: a long under-recognized issue. *Sleep Med*. 2009;10(1):7-8.
- [11] Ballesio A, Aquino MV, Feige B, et al. The effectiveness of behavioural and cognitive behavioural therapies for insomnia on depressive and fatigue symptoms: a systematic review and network meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2018;37:114-129.
- [12] Haynes P. Application of cognitive behavioral therapies for comorbid insomnia and depression. *Sleep Med Clin*. 2015; 10(1):77-84.
- [13] Ferris LT, Williams JS, Shen CL, et al. Resistance training improves sleep quality in older adults - a pilot study. *J Sport Sci Med*. 2005;4(3):354-360.
- [14] Silva-Batista C, De Brito LC, Corcos DM, et al. Resistance training improves sleep quality in subjects with moderate Parkinson's disease. *J Strength Cond Res*. 2017;31(8):2270-2277.
- [15] Sadeghi-Bahmani D, Razavian N, Farnia V, et al. Compared to an active control condition, in persons with multiple sclerosis two different types of exercise training improved sleep and depression, but not fatigue, paresthesia, and intolerance of uncertainty. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;36:101356.
- [16] Carroll TJ, Riek S, Carson RG. Neural adaptations to resistance training: implications for movement control. *Sport Med*. 2001;31(12):829-840.
- [17] Gambassi BB, Coelho-Junior HJ, Paixão Dos Santos C, et al. Dynamic resistance training improves cardiac autonomic modulation and oxidative stress parameters in chronic

- stroke survivors: a randomized controlled trial. *Oxid Med Cell Longev*. 2019;2019(1):1–12.
- [18] Stein PK, Pu Y. Heart rate variability, sleep and sleep disorders. *Sleep Med Rev*. 2012;16(1):47–66.
- [19] Gouin J, Wenzel K, Deschenes S, et al. Heart rate variability predicts sleep efficiency. *Sleep Med*. 2013;14(1):e142.
- [20] Veauthier C, Radbru H, Gaede G, et al. Fatigue in multiple sclerosis is closely related to sleep disorders: a polysomnographic cross-sectional study. *Mult Scler*. 2011;17(5):613–622.
- [21] Andreu-Caravaca L, Ramos-Campo DJ, Chung LH, et al. Dosage and effectiveness of aerobic training on cardio-respiratory fitness, functional capacity, balance, and fatigue in people with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2021;3:9993.
- [22] Latimer-Cheung AE, Martin Ginis KA, Hicks AL, et al. Development of evidence-informed physical activity guidelines for adults with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2013;94(9):1829–1836.
- [23] Rubio-Arias J, Marin-Cascales E, Ramos-Campo DJ, et al. Effect of exercise on sleep quality and insomnia in middle-aged women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Maturitas*. 2017;100:49–56.
- [24] Taylor NF, Dodd KJ, Prasad D, et al. Progressive resistance exercise for people with multiple sclerosis. *Disabil Rehabil*. 2006;28(18):1119–1126.
- [25] Gutierrez GM, Chow JW, Tillman MD, et al. Resistance training improves gait kinematics in persons with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2005;86(9):1824–1829.
- [26] Kanegusuku H, Silva-Batista C, Pecanha T, et al. Effects of progressive resistance training on cardiovascular autonomic regulation in patients with Parkinson disease: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil*. 2017;98(11):2134–2141.
- [27] Memon AA, Coleman JJ, Amara AW. Effects of exercise on sleep in neurodegenerative disease. *Neurobiol Dis*. 2020;140:104859.
- [28] Lobentanz IS, Asenbaum S, Vass K, et al. Factors influencing quality of life in multiple sclerosis patients: disability, depressive mood, fatigue and sleep quality. *Acta Neurol Scand*. 2004;110(1):6–13.
- [29] Sadeghi-Bahmani D, Kesselring J, Papadimitriou M, et al. In patients with multiple sclerosis, both objective and subjective sleep, depression, fatigue, and paresthesia improved after 3 weeks of regular exercise. *Front Psychiatry*. 2019;10:265.
- [30] De Souza JC, Tibana RA, Cavaglieri CR, et al. Resistance exercise leading to failure versus not to failure: effects on cardiovascular control. *BMC Cardiovasc Disord*. 2013;13(1):105.
- [31] Thompson AJ, Barwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018;17(2):162–173.
- [32] Blazeovich AJ, Wilson CJ, Alcaraz PE, Rubio-Arias JA. Effects of resistance training movement pattern and velocity on isometric muscular rate of force development: a systematic review with meta-analysis and meta-regression. *Sports Med*. 2020;50(5):943–963.
- [33] Pescatello LS, Riebe D, Thompson PD. ACSM's guidelines for exercise testing and prescription. Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
- [34] Hopkins WG, Marshall SW, Batterham AM, et al. Progressive statistics for studies in sports medicine and exercise science. *Med Sci Sports Exerc*. 2009;41(1):3–13.
- [35] Sadeghi-Bahmani D, Esmaeli L, Shaygannejad V, et al. Stability of mental toughness, sleep disturbances, and physical activity in patients with multiple sclerosis (MS)-A longitudinal and pilot study. *Front Psychiatry*. 2018;9(182)
- [36] Kalb R, Brown TR, Coote S, et al. Exercise and lifestyle physical activity recommendations for people with multiple sclerosis throughout the disease course. *Mult Scler*. 2020;26(12):1459–1469.
- [37] Al-Sharman A, Khalil H, El-Salem K, et al. The effects of aerobic exercise on sleep quality measures and sleep-related biomarkers in individuals with multiple sclerosis: a pilot randomised controlled trial. *NRE*. 2019;45(1):107–115.
- [38] Bonardi JMT, Lima LG, Campos GO, et al. Effect of different types of exercise on sleep quality of elderly subjects. *Sleep Med*. 2016;25:122–129.
- [39] Fatt SJ, Beilharz JE, Joubert M, et al. Parasympathetic activity is reduced during slow-wave sleep, but not resting wakefulness, in patients with chronic fatigue syndrome. *J Clin Sleep Med*. 2020;16(1):19–28.
- [40] Peroutka SJ. Migraine: a chronic sympathetic nervous system disorder. *Headache*. 2004;44(1):53–64.
- [41] González S, Moreno-Delgado D, Moreno E, et al. Circadian-related heteromerization of adrenergic and dopamine d4 receptors modulates melatonin synthesis and release in the pineal gland. *PLOS Biol*. 2012;10(6):e1001347.
- [42] Kovacevic A, Mavros Y, Heisz JJ, et al. The effect of resistance exercise on sleep: a systematic review of randomized controlled trials. *Sleep Med Rev*. 2018;39:52–68.
- [43] Passos GS, Poyares D, Santana MG, et al. Effect of acute physical exercise on patients with chronic primary insomnia. *J Clin Sleep Med*. 2010;06(03):270–275.
- [44] Viana VAR, Esteves AM, Boscolo RA, et al. The effects of a session of resistance training on sleep patterns in the elderly. *Eur J Appl Physiol*. 2012;112(7):2403–2408.
- [45] Hynynen E, Uusitalo A, Kontinen N, et al. Heart rate variability during night sleep and after awakening in over-trained athletes. *Med Sci Sports Exerc*. 2006;38(2):313–317.
- [46] Feng YS, Yang SD, Tan ZX, et al. The benefits and mechanisms of exercise training for Parkinson's disease. *Life Sci*. 2020;15:245.
- [47] Kleiger RE, Stein PK, Bigger JT. Heart rate variability: measurement and clinical utility. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2005;10(1):88–101.
- [48] Figueroa A, Kingsley JD, McMillan V, et al. Resistance exercise training improves heart rate variability in women with fibromyalgia. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2008;28(1):49–54.
- [49] Kingsley JD, Figueroa A. Acute and training effects of resistance exercise on heart rate variability. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2016;36(3):179–187.
- [50] Hynynen E, Vesterinen V, Rusko H, et al. Effects of moderate and heavy endurance exercise on nocturnal HRV. *Int J Sports Med*. 2010;31(06):428–432.
- [51] Pichot V, Busso T, Roche F, et al. Autonomic adaptations to intensive and overload training periods: a laboratory study. *Med Sci Sport Exerc*. 2002;34(10):1660–1666.
- [52] Myllymäki T, Rusko H, Syväoja H, et al. Effects of exercise intensity and duration on nocturnal heart rate variability and sleep quality. *Eur J Appl Physiol*. 2012;112(3):801–809.

- [53] Shioda K, Goto K, Uchida S. The effect of 2 consecutive days of intense resistance exercise on sleep in untrained adults. *Sleep Biol Rhythms*. 2019;17(1):27–35.
- [54] Chennaoui M, Arnal P.J, Sauvet F, et al. Sleep and exercise: a reciprocal issue? *Sleep Med Rev*. 2015;20:59–72.
- [55] Abellán-Aynés O, López-Plaza D, Alacá F, et al. Recovery of heart rate variability after exercise under hot conditions: the effect of relative humidity. *Wilderness Environ Med*. 2019;30(3):260–267.
- [56] Habek M, Crnosija L, Lovric M, et al. Sympathetic cardiovascular and sudomotor functions are frequently affected in early multiple sclerosis. *Clin Auton Res*. 2016;26(6):385–393.
- [57] Carter JR, Ray CA. Sympathetic neural adaptations to exercise training in humans. *Auton Neurosci*. 2015;188:36–43.

Artículo científico nº 10

Fast-velocity Resistance Training Improves Force Development and Mobility in Multiple Sclerosis

Authors

Luis Andreu-Caravaca^{1,2}, Domingo Jesús Ramos-Campo³, Linda H. Chung⁴, Pedro Manonelles¹,
João Paulo Vilas Boas⁵, Jacobo Ángel Rubio-Arias⁶

Affiliations

- 1 International Chair of Sports Medicine, Universidad Católica San Antonio de Murcia, Murcia, Spain
- 2 Faculty of Sport, Universidad Católica San Antonio de Murcia, Murcia, Spain
- 3 Department of Education, Universidad de Alcalá de Henares, Alcalá de Henares, Spain
- 4 UCAM Research Center for High Performance Sport, Universidad Católica San Antonio de Murcia, Murcia, Spain
- 5 LABIOMEP, University of Porto, Porto, Portugal
- 6 Department of Education, University of Almería, Almería, Spain

Key words

neurodegenerative disorders, exercise, strength, neuromuscular

accepted 28.11.2021

published online 2021

Bibliography

Int J Sports Med

DOI 10.1055/a-1710-1492

ISSN 0172-4622

© 2022, Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany

Correspondence

Mr. Luis Andreu-Caravaca
Universidad Católica San Antonio de Murcia
International Chair of Sports Medicine
Campus de los Jerónimos
30107 Murcia
Spain
Tel.: + 34/968/27 88 00, Fax: + 34/968/27 88 00
landreu@ucam.edu

Supplementary Material is available under <https://doi.org/10.1055/a-1710-1492>.

ABSTRACT

This study aimed to analyze the benefits of a lower-limb fast-velocity concentric resistance training on rate of force development, mobility, and quality of life in people with Multiple Sclerosis. A randomized controlled trial was conducted in 30 people with Multiple Sclerosis, who were randomly assigned to either an experimental ($n = 18$) or a control ($n = 12$) group. The experimental group carried out 10-weeks of fast-velocity concentric resistance training, while the control group did not perform any intervention. Early and late rate of force development during knee extension in both legs, sit-to-stand and Timed Up and Go tests and quality life questionnaire were evaluated before and after intervention. The training program evoked an increase in early rate of force development in experimental group (0–30; Right_{avg}: 63.9%, $p < 0.001$; ES = -1.4; Left_{avg}: 52.7%, $p < 0.001$; ES = -1.0) compared to control group (showed modest increases). Furthermore, experimental group improved mobility after training (Sit-to-stand: 22.2%, $p < 0.001$; ES = 1.0; Timed Up and Go Test: 10.1%, $p < 0.001$; ES = 1.1) and increased the perception of quality of life after training, while control showed no changes. The fast-velocity concentric resistance training has the potential to improve early rate of force development and mobility after 10-weeks of training. In addition, the increase in self-perceived quality of life following this training modality demonstrates promising results in the Multiple Sclerosis population.

Introduction

Multiple sclerosis (MS) is a progressive neurodegenerative disease that affects more than 2 million people worldwide and requires a multidisciplinary approach where physical exercise provides significant benefits [1]. Up until the end of the 20th century, exercise was discouraged in people with MS (pwMS), and its role in the rehabilitation process was controversial. Nowadays, it is clear that exercise is beneficial for pwMS, and the number of studies supporting this non-pharmacological strategy to improve the quality of life of MS patients is growing [2, 3].

It is known that the implementation of different training modalities, such as aerobic training, yoga, pilates or resistance training, have an impact on different physiological variables. Resistance training has a great capacity to improve the neuromuscular system without causing adverse effects, which makes it an appropriate type of exercise training for pwMS [4]. Moreover, resistance training has demonstrated moderate-to-high gains in muscle strength and mobility, two of the most common impaired abilities in MS patients [5]. Recently, it was suggested that resistance training that is specifically designed to exercise the concentric phase of movement at maximum voluntary speed (FVCRT) could improve neuromuscular performance, such as the rate of force development (RFD), in the general population [6]. In this context, a recent meta-analysis by Blazevich et al. [6] indicates that one of the most important factors in improving RFD during resistance training is performing the concentric phase of the exercises at maximum voluntary velocity. Following these recommendations, other authors have applied FVCRT in older people and have observed an enhancement in neural performance [7], although further research is necessary to confirm these findings [8]. In pwMS, the ability to produce force in short periods of time is weakened due to demyelination and lesions or plaques in the central nervous system that impede the transmission of high-speed nerve impulses [5]. Thus, FVCRT could play a beneficial role in increasing force development in the healthy nerves to help overcome the MS pathology.

Previous studies have shown a close relationship between RFD and different tasks of daily living [9, 10], such as getting up from a chair or maintaining balance while standing, which underlines the importance of applying a design-specific training for increasing RFD. Furthermore, physical exercise, and more specifically resistance training, improves the psychosocial profile (e. g. anxiety, depression or health-related quality of life) of patients with chronic progressive diseases, including MS [11, 12]. However, not all studies report such changes [13]. Thus, to our knowledge, no studies have examined the impact of a resistance training program based on RFD improvement in pwMS.

Therefore, we conducted a randomized clinical trial (RCT) with the following objectives: 1) to analyze the benefits of a 10-week lower-limb FVCRT on RFD in pwMS and 2) to examine the impact of FVCRT on mobility and quality of life. We hypothesized that FVCRT would increase RFD and mobility in pwMS and would have a favorable impact on their quality of life.

Materials and Methods

Study design and testing procedure

We conducted a single-blinded, RCT that consisted of a 10-week intervention. All evaluations were conducted at the same time of day to avoid different responses to circadian rhythm changes, and the temperature (21–22°C) and humidity (55–60%) of the room were controlled. The study design adhered to Consort RCT guidelines (identifier: NCT04452760).

Participants

Thirty pwMS were recruited from the local MS association, and a board-certified neurologist diagnosed them with Relapsing Remitting MS or Primary Progressive Multiple Sclerosis, based on the McDonald criteria. Using a 3:2 randomization table (3 participants to experimental group (EG), 2 participants to control group (CG)), pwMS were randomly assigned to either the EG or CG. PwMS had to be ambulatory (i. e., walk independently for more than 100 meters) and without exacerbations in the 12 months before study inclusion. The exclusion criteria were as follows: 1) an Expanded Disability Status Scale < 1 or > 6; 2) on corticosteroid treatment within the prior 2 months and 3) involved in a training program prior 4 months. In addition, volunteers were excluded if they had an exacerbation that affected the pyramidal functions during the study or if they attended less than 90% of the programmed training sessions. All volunteers provided informed consent before their participation in the study.

Procedures

While the CG did not perform any intervention, the EG came to the UCAM Sport Center and underwent 10 weeks of lower-limb FVCRT (3x per week on alternating days; ≥ 48 h rest between sessions). Prior to each exercise session, participants performed a standardized warm-up protocol, consisting of 5-min cycling on a stationary bicycle, lower-limb mobility exercises and 5 repetitions at 40% 1-RM (one-repetition maximum) for each exercise. The 4 lower-limb exercises that included unilateral leg press, unilateral leg extension, bilateral hip extension, and seated plantarflexion were performed on conventional weight machines (Technogym, Cesena, Italy). Intensity, sets, repetitions and rest between sets were determined according to published recommendations (intensity: 60–75% 1-RM, sets: 2–4, repetitions: 8–15, rest between sets: 120 s) [6] **Supplementary Table 1**. The training load was individualized and based on the 1-RM for each exercise before study initiation. It was emphasized that the weight should be lowered in a controlled manner with a short pause at the end, followed by maximal force production in the concentric phase in order to maximize the neural component [6]. The 1-RM load was estimated by carrying out 4 sets of each exercise, as follows: 1 set of 10 repetitions at 50% of the perceived 1-RM, 1 set of 5 repetitions at 75% of the perceived 1-RM, and 1 set of 1 repetition at 100% of 1-RM. Participants rested for 5 minutes between sets. The 1-RM was estimated using previous recommendations if the volunteer could perform more than one repetition in the fourth set [14]. During FVCRT, the investigator increased the load by 2–5% if the volunteer could ≥ 2 more repetitions than the predetermined number, but always with the consideration of having 2 repetitions in reserve. The investigator recorded

a detailed diary at the end of each session, regarding each exercise, the weight lifted, the number of repetitions and the number of sets completed for each participant.

Outcomes measures

A separate investigator, not involved with the training program and blinded to group allocation, measured the participant's strength, mobility and quality of life. Participants, however, were not blinded to the intervention due to the design of the intervention (FVCRT vs. no exercise). CG participants were invited to undergo the 10-week lower-limb FVCRT after completing the post-measurements.

Strength

Rate of Force Development

We used the same previously described protocol to determine RFD [15]. The time intervals used to analyze RFD were 0–30 ms and 0–50 ms, which is considered as early RFD, and 0–100 ms and 0–200 ms, which is considered as late RFD.

Mobility

Sit-to-Stand Test

Participants were seated upright on an adjustable chair (for lower limb length; 90° knee flexion) with the arms crossed over the chest, and they were instructed to stand quickly as possible. A video recording was used to determine the end time when the participant's trunk and knees were fully extended. This test was repeated the test 2 times and the best trial was used for analysis.

Timed Up and Go Test (TUG)

As quickly as possible, participants stood up from the seated position, walked 3 meters in the forward direction, turned around, walked back and sat down again. This test was performed twice. A video recording was used to determine the fastest time of the 2 trials, which was used for analysis.

Quality of life

Multiple Sclerosis Quality of Life-54

Participants filled out the Multiple Sclerosis Quality of Life-54 (MSQoL-54) questionnaire. MSQoL-54 is a structured, self-report questionnaire that contains 14 sub-scales: physical function, physical role limitations, emotional role limitations, pain, emotional well-being, energy, health perceptions, social function, cognitive

function, health distress, sexual function, satisfaction with sexual function, change in health and overall quality of life. From the MSQoL-54 questionnaire, 2 summary scores can be derived: the physical health and the mental health composite summaries. Higher scores in each subscale or summary score corresponded to better quality of life.

Statistical analysis

SPSS software (v.24.0) performed the statistical analyses. Descriptive analyses were calculated as mean and standard deviation. The Shapiro-Wilk's test verified the assumption of normality before using parametric tests, and Levene's test determined the homogeneity of variance. A two-way repeated measures analysis of variance (rmANOVA) analyzed the effects of FVCRT (general linear model; 2 time points (pre- and post-intervention) × 2 groups (EG and CG)). Post-hoc Bonferroni test was applied when significant main effects were observed. In addition, the effect size (ES) was determined via eta squared partial (η^2_p) for variance analysis and Cohen's *d* to calculate the standardized difference between two means. An η^2_p of 0.1–0.24, 0.25–0.36 and ≥ 0.37 represents a small, medium, and large effect, respectively. The Cohen's *d* of 0.2, 0.5 and 0.8 mark a small, moderate, and large effect, respectively. Statistical significance was established at $p < 0.05$.

Results

Participant's characteristics and flowchart are presented in **Table 1** and **Supplementary Figure 1**. All participants completed the intervention and were included in the data analysis. No participant showed adverse effects related to FVCRT. In addition, no difference was observed between groups at baseline.

Rate of force development

Table 2 shows the neuromuscular results. A group × time interaction was observed in RFD 0–30 and in RFD 0–50 in both legs (RFD 0–30 Right: $F = 22.8$; Left: $F = 4.9$; RFD 0–50 Right: $F = 29.0$; Left: $F = 6.3$) with a significant improvement from pre- to post-training in EG (RFD 0–30 Right: $ES = 1.43$; Left: $ES = 0.98$; RFD 0–50 Right: $ES = 1.68$; Left: $ES = 1.08$) and significant differences between EG and CG at the end of the program in RFD 0–30 of the left lower limb ($ES = 0.98$). No main group × time effect was observed in other RFD variables.

Table 1 Participant characteristics.

Characteristics	All (n = 30)	Resistance training group (n = 18)	Control group (n = 12)	P
Sex (men:women)	15:15	10:8	5:7	
MS phenotype (RR:SP)	27:3	16:2	11:1	
Age (years)	46.21 ± 10.43	44.89 ± 10.62	48.36 ± 10.21	0.394
EDSS	3.21 ± 1.51	3.17 ± 1.65	3.27 ± 1.33	0.858
Weight (kg)	68.51 ± 11.55	67.19 ± 10.63	70.67 ± 13.17	0.442
Height (cm)	166.86 ± 6.95	166.44 ± 7.32	167.54 ± 6.58	0.687
BMI (kg·m ⁻²)	24.56 ± 3.29	24.26 ± 3.12	25.06 ± 3.64	0.534
Fat mass (%)	26.47 ± 8.72	25.92 ± 8.28	27.34 ± 9.69	0.680

Data are presented as mean ± SD. Significance was set at $P < 0.05$. BMI: Body Mass Index; EDSS: Expanded Disability Status Scale; MS: Multiple Sclerosis; RR: Relapsing-Remitting; SP: Secondary-Progressive.

Electronic reprint for personal use

Table 2 Neuromuscular performance and mobility tests.

Outcome	Group	PRE-training		POST-training		ANOVA (F, p, η^2)			Time effect			Group effect			Time x Group effect			Intra			Post Hoc			
		Mean	SD	Mean	SD	F	p	η^2	F	p	η^2	F	p	η^2	F	p	η^2	F	p	ES	M	p	ES	
Neuromuscular performance in right and left leg																								
Right: RFD ₀₋₃₀ (N/s)	CG	53.9	28.5	54.4	31.1	24.7	<0.001	0.50	0.1	0.995	0.01	22.8	<0.001	0.48	0.903	-0.1	Pre	0.192	0.620					
	EG	41.0	21.5	67.2	24.9										<0.001	-7.4	Post	0.247	-0.291					
Right: RFD ₃₀₋₆₀ (N/s)	CG	84.6	38.9	90.1	42.0	34.4	<0.001	0.58	0.2	0.652	0.01	29.0	<0.001	0.54	0.769	-0.1	Pre	0.435	0.414					
	EG	77.6	32.9	113.8	34.3										<0.001	-1.7	Post	0.120	-0.441					
Right: RFD ₀₋₁₀₀ (N/s)	CG	119.3	48.0	130.4	52.5	12.1	0.002	0.33	2.2	0.153	0.08	1.3	0.259	0.05	0.335	-0.5	Pre	0.254	-0.309					
	EG	140.0	43.7	162.2	46.3										<0.001	-0.8	Post	0.109	-0.446					
Right: RFD ₀₋₁₀₀ (N/s)	CG	188.4	85.0	208.9	84.5	33.3	0.001	0.35	2.1	0.161	0.08	1.5	0.233	0.06	0.319	-0.5	Pre	0.265	-0.302					
	EG	225.9	83.5	267.2	87.6										<0.001	-0.8	Post	0.113	-0.448					
Left: RFD ₀₋₃₀ (N/s)	CG	29.6	30.0	34.2	28.2	11.5	0.002	0.31	4.9	0.036	0.16	4.9	0.036	0.16	0.445	-0.3	Pre	0.217	-0.442					
	EG	42.5	23.3	64.9	28.1										<0.001	-1.0	Post	0.010	-0.983					
Left: RFD ₃₀₋₆₀ (N/s)	CG	79.9	40.5	86.8	44.2	17.0	<0.001	0.40	0.5	0.469	0.02	6.3	0.019	0.20	0.294	-0.5	Pre	0.981	0.063					
	EG	60.2	38.5	106.7	38.9										<0.001	-1.1	Post	0.186	-0.427					
Left: RFD ₀₋₁₀₀ (N/s)	CG	114.5	51.8	119.0	57.6	7.0	0.014	0.22	2.1	0.157	0.08	2.7	0.115	0.10	0.381	-0.3	Pre	0.283	-0.324					
	EG	137.7	53.3	156.6	53.0										<0.001	-0.7	Post	0.093	-0.337					
Left: RFD ₀₋₁₀₀ (N/s)	CG	181.3	99.2	184.3	130.7	2.4	0.132	0.09	2.2	0.151	0.08	1.4	0.247	0.05	0.458	-0.1	Pre	0.232	-0.369					
	EG	228.2	96.9	250.4	94.4										0.003	-0.4	Post	0.108	-0.510					
Mobility tests																								
Sit to stand (s)	CG	1.2	0.7	1.3	0.7	6.6	0.019	0.19	6.3	0.018	0.19	11.2	0.002	0.29	1.000	0.3	Pre	0.367	0.223					
	EG	0.9	0.3	0.7	0.2										<0.001	1.0	Post	0.028	1.187					
TUG (s)	CG	15.0	10.4	15.3	10.7	6.4	0.018	0.19	12.3	0.002	0.32	17.4	<0.001	0.40	1.000	0.6	Pre	0.019	0.910					
	EG	7.9	3.7	7.1	3.6										<0.001	1.1	Post	0.005	1.102					

Data are presented as mean±SD. Significance was set at p=0.05. CG: Control Group; EG: Experimental Group; ES: effect size; N/s: Newtons per second; RFD: Rate of Force Development; TUG: Timed Up and Go Test.

Concerning mobility (\Rightarrow **Table 2** and **Supplementary Figure 2**), group \times time interaction were observed in sit-to-stand ($F = 11.23$) and TUG ($F = 17.39$). Furthermore, there was a main time effect in sit-to-stand ($F = 6.25$) and TUG ($F = 6.37$) and a main group effect in sit-to-stand ($F = 6.37$) and TUG ($F = 12.27$). In addition, the pairwise comparison showed a significant improvement in EG from pre- to post-training program (sit-to-stand: $ES = 1.0$; TUG: $ES = 1.0$). Furthermore, significant differences were observed at the end of the program in sit-to-stand ($ES = 0.1$) and TUG ($ES = 0.1$).

\Rightarrow **Fig. 1** provides results for the perception of quality of life measured with the MSQoL-54. There was a group \times time interaction in physical health ($F = 9.349$, $p = 0.005$), role limitations due to emotional problems ($F = 5.07$, $p = 0.033$), emotional well-being ($F = 14.63$, $p < .001$), health perceptions ($F = 16.95$, $p < .001$), social function ($F = 12.48$, $p = 0.002$), cognitive function ($F = 11.62$, $p = 0.002$), health distress ($F = 4.216$, $p = 0.050$) and change in health ($F = 10.812$, $p = 0.003$). In addition, a main time effect was observed in pain, energy, health perceptions and overall quality of life. Thus, participants who completed the resistance training showed an improvement in the perception of quality of life for all dimensions of the MSQoL-54, except for satisfaction with sexual function (\Rightarrow **Fig. 1**). However, no differences were observed between groups in any dimension of the MSQoL-54.

Discussion

The present RCT aimed to investigate the effects of FVCRT on RFD, mobility and quality of life in pwMS. We found that 10 weeks of FVCRT

could be effective in improving early RFD and mobility in pwMS. In addition, quality of life increased after completing this training program.

Rate of force development

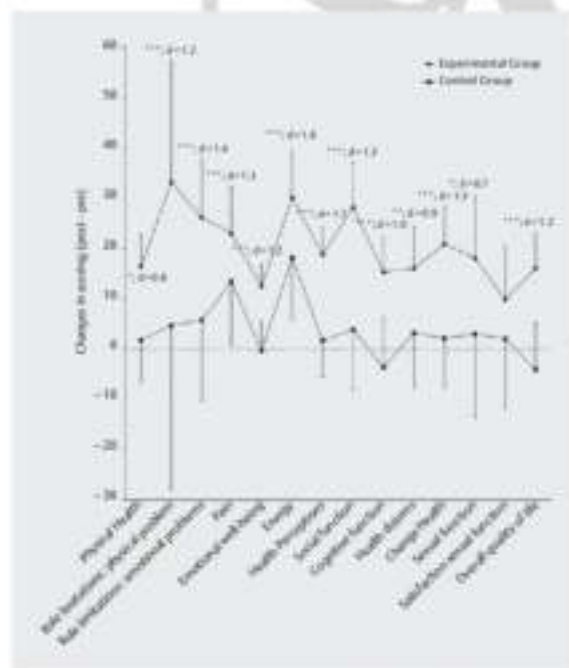
Early RFD showed significant improvements after the intervention in the EG compared to CG. As for late RFD, although pre-post differences were found in the EG, no group differences were observed. Recently, it has been suggested that RFD may have a greater impact on gait, functional capacity and fall risk [16, 17] than maximum strength values. To the best of our knowledge, to date, only one study investigated RFD in pwMS after a resistance training program and showed significant improvements [4] in this variable. A tendency towards an increase in late RFD was found after the FVCRT program. One possible explanation for the absence of significant changes could be due to the short duration of the training program. Future studies should examine whether this type of training with a longer duration could lead to changes in late RFD.

According to a previous study, an increase in early RFD is more related to neural mechanisms, while late RFD is more affected by structural mechanisms [18]. In our study, early RFD improved in EG, so it can be expected that gains in neuromuscular performance are due to neural mechanisms, which could include increased synchronization and recruitment of motor units, changes in motor neuron excitability, altered co-activation of antagonist muscles or higher firing rate [19, 20]. Future studies should explore the neuromuscular mechanisms leading to RFD improvement after FVCRT.

Traditional studies have established that when the central nervous system requires maximal speed and force, it achieves maximal motor unit recruitment rates compared to sustained contractions [21], thus chronic neuromuscular stress during FVCRT could lead to an increased ability to recruit motor units during maximal and submaximal efforts. It has been speculated that the firing rate of motoneurons during a maximal velocity movement is higher than during a controlled and moderated movement [22]. Therefore, these adaptations could be the mechanism that explains the improvements in RFD found in our sample population. However, the time course of the firing rate of motoneurons during maximal velocity contractions was not measured and remains unknown. Improving RFD in pwMS is crucial because of the benefits obtained in some of the most recurrent symptoms in this disease, such as balance [10], fall risk [23], mobility [9], gait [16], and spasticity [24].

Mobility

Mobility, measured by the sit-to-stand and TUG, improved after 10 weeks of FVCRT in the EG compared to CG, which showed no change. Regarding the TUG test, studies have shown benefits after the implementation of resistance training programs [25–28]. The changes reported by the authors vary from 9% [27, 28] to 26% [25]. Those studies in which the improvements were greater, as in the study by Aida et al. [25] effect may have been due to lower baseline values (12.9 s) with which the sample had started with prior to the intervention compared to other studies, such as those by de Oliveira et al. [27] and Sabapathy et al. [28] (9.3 s and 7.5 s, respectively). In our study, we found a change of 11% in EG, with a baseline values of 7.9 s. Improved TUG performance in pwMS suggests better gait and ability to perform daily living tasks, such as getting out of a chair, which are goals in the patients' daily rehabilitation process. To our knowl-



\Rightarrow **Fig. 1** Changes (post vs. pre training; \pm SD) after of fast-velocity concentric resistance training on Multiple Sclerosis Quality of Life-54. * = $p < 0.05$ pre-post training; *** = $p < 0.001$ pre-post training.

Table 3 Training program characteristics.

Week	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Intensity (% 1-RM)	60	65	70	75	60	65	70	75	75	60
Sets per exercise	2	3	3	4	2	3	3	3	4	2
Repetitions	15	13	9	8	15	13	9	8	8	15
Rest between set (s)	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120

1-RM = one-repetition maximum.

edge, only one RCT [4] has analyzed the effect of resistance training on sit-to-stand performance and found improvements of 21% in the intervention group (24 weeks of progressive full-body resistance training at 65–85% 1-RM). Similarly, the sit-to-stand performance in our study improved by 22%, which can be considered clinically relevant [29]. The effectiveness of strength training on mobility variables is promising and underlines the importance of implementing this type of physical exercise in the MS population.

Quality of life

Self-perceived quality of life for pwMS (MSQoL-54) improved significantly in all domains in EG but not in CG. As poor quality of life is one of the main problems in MS, these results are promising and indicate that FVCRT can reverse the quality status of life. The improvements in the physical components of the MSQoL-54 in our sample population can be explained by the increases observed in the mobility tests in EG [30]. In addition, improvements were found in the cognitive component of the questionnaire. A recent meta-analysis by Ruiz-Gonzalez et al. [31] suggested that physical exercise has a positive effect on plasma brain-derived neurotrophic factor in neurodegenerative diseases, such as MS, and can partially explain the improvements in cognition in our study.

To date, only 6 studies have investigated the effects of resistance training on quality of life in pwMS [11, 12, 32–35]. The baseline values of these studies are similar to our data. However, the results of these studies are controversial. Some authors found improvements [11, 12, 32, 34] while other studies found no change [33, 35] after the training programs. This discrepancy may be due to the wide variety of training variables (i. e., intensity, load, frequency, sets, etc.) used in the interventions. In line with our results, the studies that found improvements in quality of life used intensity of resistance training similar to ours (moderate-to-high; 60–85% 1-RM) [11, 12, 32, 34]. However, the two studies that did not observe a change in quality of life when using lower intensities. For example, Romberg et al. [35] used elastic bands and Frevel et al.'s [33] study consisted of an internet-based home training in which exercises were performed only with body weight (squats, lunges...) or with small overloads (elastic bands). Therefore, more resistance training programs with moderate and high intensities in the MS population are necessary to confirm our results.

Limitations

The present study contains some limitations. There was heterogeneity in the sample population with MS (sex, disease phenotype and age range). In addition, although an analysis of covariance was performed, the level of the EDSS scale did not change the direction and

power of the results. The pwMS in this study had an EDSS range between 1 to 6, so caution should be taken when interpreting the data for patients with an EDSS > 6. Finally, participants were not blinded to the intervention. However, due to the characteristics of the study (exercise vs non-exercise), it was impossible to blind the participants. As for future lines of research, we propose the use of surface electromyography decomposition to analyze possible changes in motor unit recruitment and firing rates during maximal actions after a resistance-training program in pwMS. Albeit the limitations, the study has some strengths that we would like to highlight. First, the study design (RCT) adds further value to the results found. Second, the sample size was considerably high, considering the recruitment difficulty in this population. Finally, the measurement of RFD in such small time periods (0–30 ms, 0–50 ms, 0–100 ms, and 0–200 ms) allows us to know more precisely the direction of the adaptations.

Conclusion

The 10-week FVCRT has the potential to improve early RFD and mobility. In addition, FVCRT provides benefits to self-perceived quality of life in pwMS. Therefore, FVCRT could be a novel way of conducting resistance trainings to optimize results in pwMS. Finding modes of exercise, such as the FVCRT, that have the capacity to improve those neuromuscular and functional variables that are most impaired in people with MS is a major challenge for research in this field. Therefore, more studies are needed to provide us with a better understanding of the neuromuscular effects of different types of training on people with MS, with the aim of finding the modality that provides the greatest benefits to this population.

Data Availability Statement

The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

Funding

This work has been supported partially by the Spanish Ministry of Education, Culture and Science through the National Program FPU.

Conflicts of interest

The authors have no conflicts of interest to disclose between any outside institution, company, or manufacturer. The results of this study are presented clearly, honestly, and without fabrication, or inappropriate data manipulation.

References

- [1] Dalgas U, Langeskov-Christensen M, Stenager E et al. Exercise as medicine in multiple sclerosis – time for a paradigm shift: Preventive, symptomatic, and disease-modifying aspects and perspectives. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2019; 19: 88
- [2] Andreu-Caravaca L, Ramos-Campo DJ, Chung LH, Rubio-Arias JA. Dosage and effectiveness of aerobic training on cardiorespiratory fitness, functional capacity, balance, and fatigue in people with Multiple Sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil* 2021; 102: 1826–1839
- [3] Plecta ME, Ersari I, Motil RW, Pilutti LA. Effect of exercise training on fitness in multiple sclerosis: A meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil* 2016; 97: 1564–1572
- [4] Kjelhede T, Vissing K, De Place L et al. Neuromuscular adaptations to long-term progressive resistance training translates to improved functional capacity for people with multiple sclerosis and is maintained at follow-up. *Mult Scler* 2015; 21: 599–611
- [5] Jørgensen MK, Dalgas U, Wens J, Hvid LG. Muscle strength and power in persons with multiple sclerosis – A systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci* 2017; 376: 225–241
- [6] Blazevich AJ, Wilson CJ, Alcaraz PE, Rubio-Arias JA. Effects of resistance training movement pattern and velocity on isometric muscular rate of force development: A systematic review with meta-analysis and meta-regression. *Sports Med* 2020; 50: 943–963
- [7] Da Rosa Orsatto LB, Cadore EL, Andersen LL, Olfendickhaer F. Why fast velocity resistance training should be prioritized for elderly people. *Strength Cond J* 2019; 41: 105–114
- [8] da Rosa Orsatto LB, de la Roche Freitas C, Shield AJ et al. Effects of resistance training concentric velocity on older adults' functional capacity: A systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Exp Gerontol* 2019; 127: 110731
- [9] Kjelhede T, Vissing K, Langeskov-Christensen D et al. Relationship between muscle strength parameters and functional capacity in persons with mild to moderate degree multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2015; 4: 151–158
- [10] Izquierdo M, Aguado X, Gonzalez R et al. Maximal and explosive force production capacity and balance performance in men of different ages. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1999; 79: 260–267
- [11] Dalgas U, Stenager E, Jakobsen J et al. Fatigue, mood and quality of life improve in MS patients after progressive resistance training. *Mult Scler* 2010; 16: 480–490
- [12] Kierkegaard M, Lundberg EE, Ohlson T et al. High-intensity resistance training in multiple sclerosis – An exploratory study of effects on immune markers in blood and cerebrospinal fluid, and on mood, fatigue, health-related quality of life, muscle strength, walking and cognition. *J Neurol Sci* 2016; 362: 251–257
- [13] Keser I, Meric A, Kiridi N et al. Comparing routine neurorehabilitation programme with callisthenic exercises in multiple sclerosis. *NeuroRehabilitation* 2011; 29: 91–98
- [14] Dohoney P, Chromiak JA, Lemire D et al. Prediction of one repetition maximum (1-RM) strength from a 4-6 RM and a 7-10 RM submaximal strength test in healthy young adult males. *J Exerc Physiol Online* 2002; 5: 54–58
- [15] Andreu-Caravaca L, Chung LH, Ramos-Campo DJ et al. Neuromuscular and mobility responses to a vibration session in hypoxia in multiple sclerosis. *Int J Sports Med* 2021; 42: 307–313
- [16] Wireers JD, Rudolph KS. Quadriceps rate of force development affects gait and function in people with knee osteoarthritis. *Eur J Appl Physiol* 2014; 114: 273–284
- [17] Kera T, Kawai H, Takahashi J et al. Association between ground reaction force in sit-to-stand motion and falls in community-dwelling older Japanese individuals. *Arch Gerontol Geriatr* 2020; 91: 104221
- [18] Maffioletti NA, Aagaard P, Blazevich AJ et al. Rate of force development: physiological and methodological considerations. *Eur J Appl Physiol* 2016; 116: 1091–1116
- [19] Aagaard P, Thomsen A. Neuromuscular aspects of exercise – Adaptive responses evoked by strength training. In: Kjæ M, Krogsgaard M, Magnusson P et al. (Eds). *Textbook of Sports Medicine: Basic Science and Clinical Aspects of Sports Injury and Physical Activity*. Wiley Publishers, Chester, England; 2003: 70–106
- [20] Dalgas U, Stenager E, Lund C et al. Neural drive increases following resistance training in patients with multiple sclerosis. *J Neurol* 2013; 260: 1822–1832
- [21] Freund HJ. Motor unit and muscle activity in voluntary motor control. *Physiol Rev* 1983; 63: 387–436
- [22] Del Vecchio A, Negro F, Holobar A et al. You are as fast as your motor neurons: speed of recruitment and maximal discharge of motor neurons determine the maximal rate of force development in humans. *J Physiol* 2019; 597: 2445–2456
- [23] Yamada T, Demura S. Effectiveness of sit-to-stand tests for evaluating physical functioning and fall risk in community-dwelling elderly. *Human Performance Measurement* 2015; 12: 1–7
- [24] Freire B, Dias CP, Oliveira LS et al. Rate of force development and torque production assessment in spastic stroke survivors. *Rev Bras Cinefotrop e Desempen Hum* 2015; 17: 1–9
- [25] Aldar FJ, Carneiro AL, Costa Moreira D et al. Effects of resistance training on the physical condition of people with multiple sclerosis. *J Sports Med Phys Fitness* 2018; 58: 1127–1134
- [26] Coote S, Hughes L, Rainsford G et al. Pilot-randomized trial of progressive resistance exercise augmented by neuromuscular electrical stimulation for people with multiple sclerosis who use walking aids. *Arch Phys Med Rehabil* 2015; 96: 197–204
- [27] Patrocínio de Oliveira CE, Moreira OC, Camião-Yagual ZM et al. Effects of classic progressive resistance training versus eccentric-enhanced resistance training in people with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 2018; 99: 819–825
- [28] Sabapathy NM, Muzhan CL, Turner GT, Broedley SA. Comparing endurance- and resistance-exercise training in people with multiple sclerosis: a randomized pilot study. *Clin Rehabil* 2011; 25: 14–24
- [29] Møller AB, Bibby BM, Skjærbaek AG et al. Validity and variability of the 5-repetition sit-to-stand test in patients with multiple sclerosis. *Disabil Rehabil* 2012; 34: 2251–2258
- [30] Provinciali L, Ceravolo MG, Bartolini M et al. A multidimensional assessment of multiple sclerosis: Relationships between disability domains. *Acta Neurol Scand* 1999; 100: 156–162
- [31] Ruiz-González D, Hernández-Martínez A, Valenzuela PL et al. A. Effects of physical exercise on plasma brain-derived neurotrophic factor in neurodegenerative disorders: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Neurosci Biobehav Rev* 2021; 128: 394–405
- [32] Dodd KJ, Taylor NE, Shields N et al. Progressive resistance training did not improve walking but can improve muscle performance, quality of life and fatigue in adults with multiple sclerosis: A randomized controlled trial. *Mult Scler* 2011; 17: 1362–1374
- [33] Frelvi D, Mäurer M. Internet-based home training is capable to improve balance in multiple sclerosis: A randomized controlled trial. *Eur J Phys Rehabil Med* 2015; 51: 23–30
- [34] Gonzalez B, Chopard G, Charry B et al. Effects of a training program involving body cooling on physical and cognitive capacities and quality of life in multiple sclerosis patients: A pilot study. *Eur Neurol* 2017; 78: 71–77
- [35] Romberg A, Virtanen A, Ruuttilainen R. Long-term exercise improves functional impairment but not quality of life in multiple sclerosis. *J Neurol* 2005; 252: 839–845

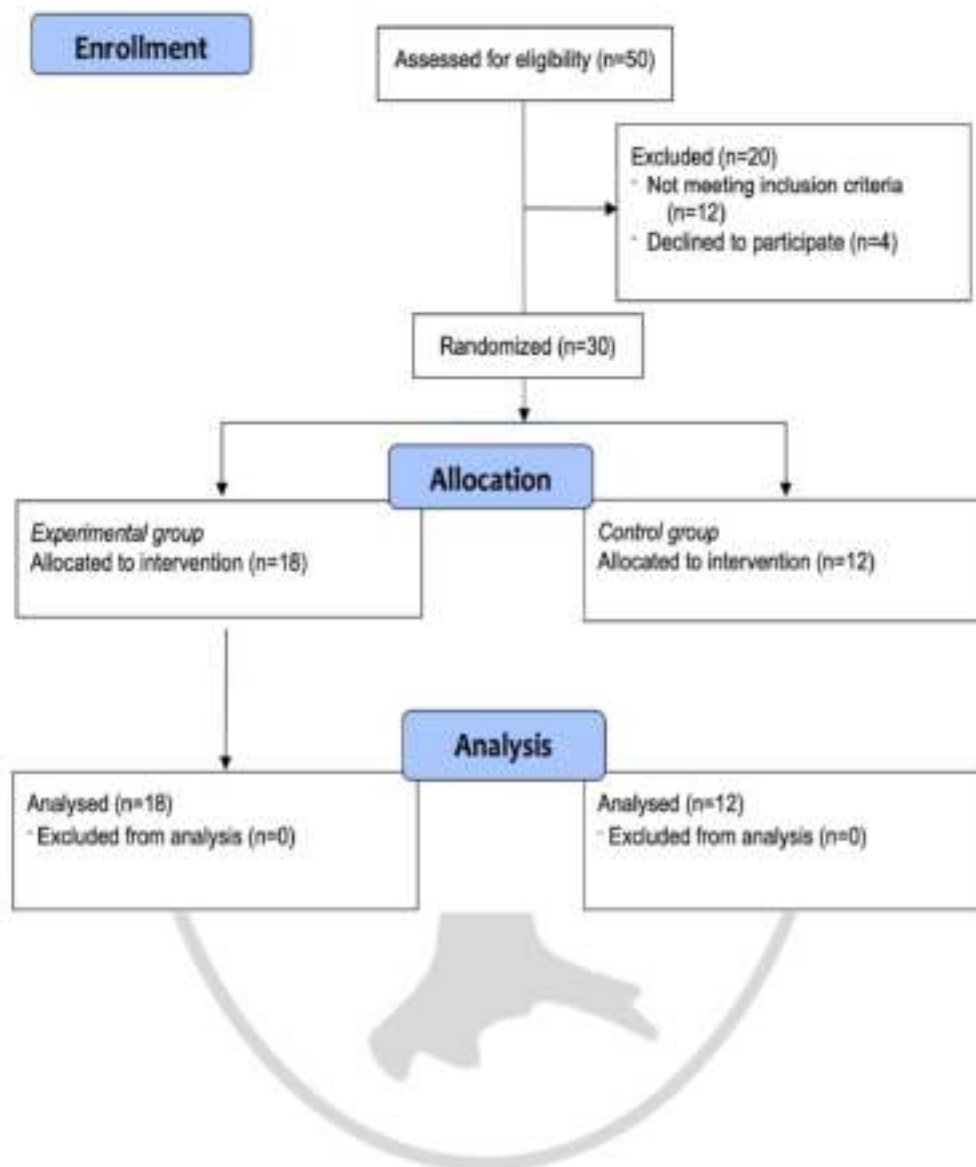
Supplementary material

Supplementary Table 1. Training program characteristics.

Week	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Intensity (% 1-RM)	60	65	70	75	60	65	70	75	75	60
Sets per exercise	2	3	3	4	2	3	3	3	4	2
Repetitions	15	13	9	8	15	13	9	8	8	15
Rest between set (s)	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120

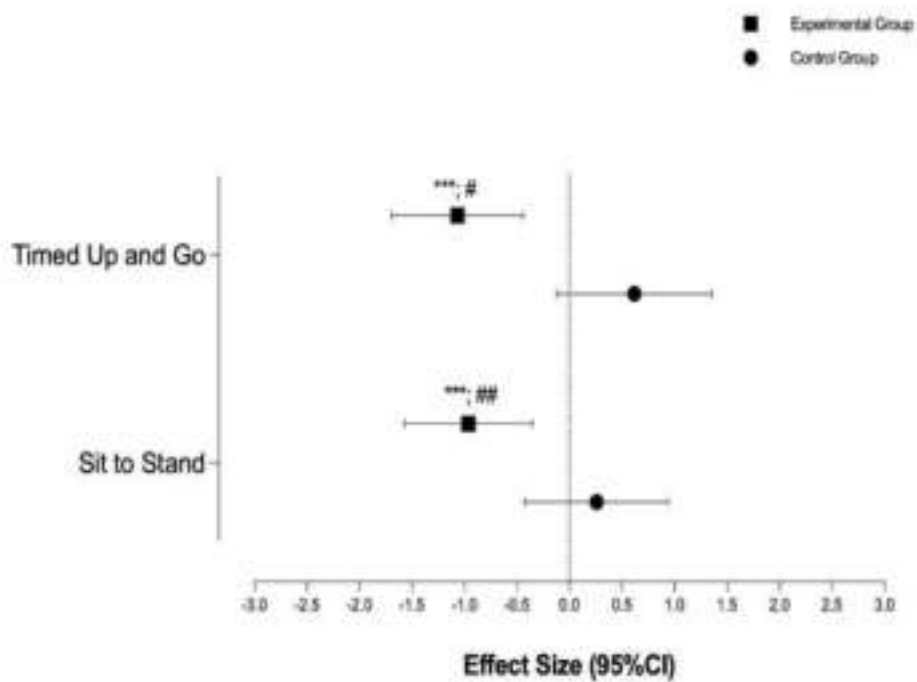
1-RM = one-repetition maximum.



Supplementary Figure 1. Flowchart showing patient inclusion.

Electronic reprint for personal use.

Supplementary Figure 2. Effects of fast-velocity concentric resistance training on mobility.
* = $p < 0.05$ pre-post training; *** = $p < 0.001$ pre-post training; # = $p < 0.05$ differences between group at end of training; ## = $p < 0.01$ differences between group at end of



Electronic reprint for personal use

Artículo científico nº 11

Acta Neurologica Scandinavica - PROOF



Effects of fast-velocity concentric resistance training in people with Multiple Sclerosis: a randomized controlled trial.

Journal:	Acta Neurologica Scandinavica
Manuscript ID	ANE-OA-07-22-480
Wiley - Manuscript type:	Original Article
Date Submitted by the Author:	27-Jul-2022
Complete List of Authors:	Andreu-Caravaca, Luis; Universidad Catolica San Antonio de Murcia - Campus de los Jeronimos Ramos-Campo, Domingo J.; Universidad Politecnica de Madrid Chung, Linda H.; Universidad Catolica San Antonio de Murcia - Campus de los Jeronimos Manonelles, Pedro; Universidad Catolica San Antonio de Murcia - Campus de los Jeronimos Abellán-Aynés, Oriol; Universidad Catolica San Antonio de Murcia - Campus de los Jeronimos Rubio-Arias, Jacobo A.; Universidad de Almeria
Therapy Areas:	Rehabilitation, Movement disorders
Keywords:	Demyelinating diseases, Movement disorders, Muscle disorders, Rehabilitation

SCHOLARONE™
Manuscripts

Acta Neurologica Scandinavica - PROOF

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Title: Effects of fast-velocity concentric resistance training in people with Multiple Sclerosis: a randomized controlled trial.

Running head: Resistance training in Multiple Sclerosis.

Authors: MSc Luis Andreu-Caravaca ^{1,2*}, PhD Domingo J. Ramos-Campo ³, PhD Linda H. Chung ⁴, PhD Pedro Manonelles ¹, PhD Oriol Abellán-Aynés ^{1,2}, PhD Jacobo Á. Rubio-Arias ^{5*}.

Affiliations

¹ International Chair of Sports Medicine, Catholic University of Murcia, Murcia, Spain.

² Faculty of Sport, Catholic University of Murcia, Murcia, Spain

³ LFE Research Group, Department of Health and Human Performance, Faculty of Physical Activity and Sport Science-INEF. Madrid, Spain.

⁴ UCAM Research Center for High Performance Sport, Catholic University of Murcia, Murcia, Spain.

⁵ Health Research Centre, Department of Education, Faculty of Educational Sciences. University of Almeria. Almeria, Spain.

Corresponding Author:

* Luis Andreu-Caravaca. landreu@ucam.edu. Faculty of Sport and International Chair of Sports Medicine, Catholic University of Murcia, Murcia, Spain.

* Jacobo Á. Rubio-Arias. [jararias@ual.es](mailto:jrararias@ual.es). Health Research Centre, Department of Education, University of Almeria, Almeria, Spain. Calle Universidad de Almeria, s/n, 04120 La Cañada, Almeria.

Word count for the abstract: 245

Word count for the manuscript: 3956.

Number of references: 40.

Number of figures and tables: 1 and 5, respectively.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Declaration of interest: The authors declare no conflict of interest.

Registration number: This study was registered in ClinicalTrials.gov (identifier: NCT04452760).

Acknowledgments: This work has been supported partially by the Spanish Ministry of Education, Culture and Science through the National Program FPU.

PROOF

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Objectives: To analyze the effects of a fast-velocity concentric resistance training (FVCRT) program on maximum strength of upper and lower limb, gait speed, walking endurance, fatigue, physical self-perception and pain perception in people with Multiple Sclerosis (MS).

Materials and Methods: Participants were randomized to either an experimental [EG] ($n=18$) or a control [CG] ($n=12$) group. The EG carried out 10-weeks of lower limb FVCRT. The CG did not perform any intervention. The maximum isometric voluntary contraction (MVIC) during knee extension, hand-grip strength, gait speed, walking endurance, fatigue, physical self-perception and pain perception were measured.

Results: Inter-group differences after intervention were found on the right and left sides in MVIC ($p=0.032$;ES=-0.7 and $p=0.009$;ES=-0.9), and hand grip strength ($p=0.003$;ES=-1.0 and $p=0.029$;ES=-0.7). There was a trend towards significance in the time x group interaction in walking endurance ($p=0.080$). After FVCRT, there was an increase in MVIC ($p<0.001$; ES=-1.7 and $p<0.001$;ES=-1.3) and hand grip strength ($p<0.001$;ES=-1.3 and $p<0.001$;ES=-1.3) on both right and left sides, respectively. In addition, gait speed ($p=0.023$;ES=1.3), walking endurance ($p<0.001$;ES=-1.0), symptomatic fatigue ($p=0.004$;ES=0.6) and pain perception ($p<0.001$;ES=1.0) improved in EG.

Conclusion: Lower limb FVCRT improved the upper and lower limb strength, walking, symptomatic fatigue and pain perception in MS participants.

Registration number: This study was registered in ClinicalTrials.gov (identifier: NCT04452760).

Keywords: mobility; functional capacity; neurological disorders; strength training; psychological state.

1. Introduction

Multiple sclerosis (MS) is a chronic, demyelinating disease of the central nervous system, which and is commonly diagnosed in young adults. The worldwide prevalence of MS is estimated around 2.2 million. During the course of the disease, there is a degeneration of myelin around the axons, resulting in impaired neural drive. Consequently, people with MS develop both motor and sensory deficiencies. The severity of these problems depends on the disease progress, which can range from minor issues to serious problems that significantly increase the disability status of people with MS. Among the many symptoms of the disease, muscle weakness is commonly observed in persons with MS compared to matched groups without pathologies¹. One explanation for this is that people with MS have a lower capacity to activate motor units of the lower limb muscles¹. Similarly, maximum voluntary strength are impaired in this population^{1,2}, which may imply important clinical problems, such as poor balance or impaired functional capacity³. Thus, the neuromuscular disability can gravely affect gait and mobility in people with MS⁴. Negative effects on gait kinematics, gait speed and walking endurance can lead to a significant decrease in quality of life⁵. For this reason, improving walking ability in people with MS is a major goal. In addition to neural and motor problems, people with MS present different psycho-physiological problems such as a high perception of symptomatic fatigue⁶, high pain perception and a low physical self-perception⁷.

In an effort to reverse the symptomology of MS, traditional resistance training is an effective tool to improve the activation of lower limb muscles⁸. Different meta-analyses have shown improvement in maximum voluntary contraction (MVIC) following traditional resistance training⁹. There are also neuromuscular benefits (e.g. neural drive) following 3-weeks of maximal strength training⁸ as well as improvements in walking endurance and gait speed in people with MS¹⁰ compared to control group. Specifically,

1
2
3 a meta-analysis carried out by Pearson et al. ¹⁰ demonstrated that resistance training
4 improved walking endurance and gait speed in MS participants. Furthermore, previous
5 studies have concluded that there is a close relationship between lower limb strength and
6 walking, which suggests the need to improve neuromuscular performance to achieve
7 benefits in overall mobility and quality of life ¹¹.

8
9 Recently, some studies have examined the benefits of resistance training using maximum-
10 velocity contractions during the concentric phase of the movement, called fast-velocity
11 concentric resistance training (FVCRT), on strength and functional capacity in healthy
12 adults ¹² and in the elderly ^{13,14}. Together, these results suggest that FVCRT elicits greater
13 neuromuscular adaptations compared to other types of physical training programs ¹²⁻¹⁴.
14 The intention to produce force at maximal velocity during the concentric phase leads to
15 greater neural demands ^{15,16}. In addition, these neuromuscular adaptations lead to further
16 gains in functional capacity and balance, among others ¹³. However, FVCRT has yet to
17 be investigated in people with MS.

18
19 Along with the benefits of resistance training on motor control, physical exercise also
20 provides improvements in psychological state and fatigue perception in populations with
21 and without pathologies ¹⁷. Resistance training has a positive impact on physical self-
22 perception in people with MS ¹⁸. In addition, catastrophizing pain and symptomatic
23 fatigue can also be diminished after a resistance training program in the MS population
24 ¹⁸.

25
26 Although recent studies have analyzed the benefits of resistance training on maximal
27 strength of trained limbs, there are no studies that have investigated improvements in
28 upper limb strength following lower limb focused training. In addition, the neural
29 improvements derived from FVCRT has been studied in other populations ¹², but not in
30 MS. FVCRT may be an appropriate type of training for the MS population as it may
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3 generate greater increases in rate of force development (RFD)¹⁹, which in turn can
4 enhance gait and balance.
5

6
7 Therefore, the main objectives of this randomized clinical trial (RCT) were: 1) to analyze
8 the benefits of a 10-week lower-limb FVCRT on upper and lower limb maximum
9 strength; 2) to know the impact of this training on gait speed and walking endurance; 3)
10 to analyze the benefit of FVCRT on fatigue perception, catastrophizing pain and physical
11 self-perception measured through questionnaires in people with MS. Our hypothesis was
12 that FVCRT will have a large effect on lower limb maximum strength and upper-limb
13 strength (due to neural gains.). In addition, we hypothesized that FVCRT will lead to an
14 increase in walking performance and physical self-perception, as well as a decrease in
15 symptomatic fatigue and catastrophizing pain.
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27

28 **2. Materials and Methods**

29 *Study design and testing procedure*

30
31 A single-blinded, RCT was conducted with two arms (experimental [EG] and control
32 [CG] groups) and consisted of a 10-week intervention. All training and testing sessions
33 were carried out in the XXXXX (XXXX, XXXX). All participants were evaluated during
34 the same time of the day to minimize differing responses due to circadian rhythm changes.
35 The temperature (21-22°C) and humidity (55-60 %) of the room were controlled during
36 the testing sessions. To analyze the benefits of FVCRT on maximum strength, gait speed,
37 walking endurance, fatigue perception, physical self-perception and catastrophizing pain,
38 measurements were carried out at pre- and post-10 weeks of FVCRT in both experimental
39 and control groups. The trial was approved by the Catholic University of Murcia Ethics
40 Committee and was in accordance with the Declaration of Helsinki. The trial design
41 followed Consort guidelines for RCT. This study was registered in ClinicalTrials.gov
42 (identifier: NCT04452760).
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Participants

Thirty individuals with MS were recruited through the local MS association. A board-certified neurologist diagnosed the participants with either Relapsing-Remitting MS or Primary Progressive Multiple Sclerosis, based on the McDonald criteria. A randomization table was used to allocate participants to either the EG or CG, taking into consideration a ratio of 3:2 (e.g., 3 in EG, 2 in CG). People with MS had to be in the stable phase of the disease and were ambulatory for more than 100 meters. The exclusion criteria were as follows: 1) Expanded Disability Status Scale <1 or >6, 2) experienced a relapse in the prior 12 months, 3) on corticosteroid treatment 2 months before study inclusion and 4) partook in resistance training in the prior 4 months. The informed consent document was read and signed by the participants before participating in the study. Participants were excluded if they experienced an exacerbation that affected pyramidal functions or if they incomplete >10% of the planned training sessions.

Procedures

The 10-week lower-limb FVCRT was performed 3x per week with at least 48 h of rest between sessions, in the XXXXX (XXXX, XXXX). Prior to FVCRT, a standardized warm-up protocol (5-min on a stationary bicycle, mobility of lower-limbs and 5 repetitions at 40% 1-RM on each machine) was conducted. Afterwards, the EG performed bilateral leg press, unilateral leg extension, unilateral hip extension and bilateral seated calf raise on conventional weight machines (Technogym, Cesena, Italy). Intensity, sets, repetitions and rest between sets are presented in Table 1 (Table 1). Participants were told to prevent muscle failure and leave two repetitions in reserve. Supervisors instructed participants to lower the weight in a controlled manner and have a short pause at the end of movement, then to maximally contract the muscle as quickly as possible (concentric phase) to maximize the neural component. The individualized training load was

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

determined from the 1-repetition maximum (1RM) of each exercise before the start of the study. The 1RM load was estimated using the following protocol: 1 set of 10 repetitions at 50% of perceived 1-RM, 1 set of 5 repetitions at 75% of the perceived 1-RM and 1 set of 1 repetition at 100% of 1-RM. Five minutes of rest were given between sets. If a participant could complete > 1 repetition in the latter set, the 1-RM was estimated. The load was increased by 2-5 % when the participants were able to achieve 2 more repetitions than the predetermined ones, always with 2 repetitions in reserve. At the end of each session, participants filled-in a log with the details of each exercise: weight lifted, repetitions and sets completed. A group of up to 4 participants trained together, and all sessions had the same supervisor, specialized in strength and conditioning training and certified by NSCA-CPT. The CG did not partake in any intervention.

<See Table 1>

Outcomes measures

The same researcher conducted each assessment. Participants were not blinded to the intervention due to the peculiarity of the intervention (resistance training program vs. no exercise). Participants who were allocated to the control group were invited to complete the 10-weeks of lower-limb FVCRT after completion of the control post-measurements. A blinded researcher who was not directly involved in the training program and group allocation analyzed all outcome measures.

Maximum strength of upper and lower limb

Lower limb

Participants sat on the isokinetic dynamometer chair (Biodex Medical System, NY) with both legs flexed at 90° and the testing leg's ankle strapped directly to a customized apparatus with a load cell (Model SML500, Interface Scottsdale, AZ, USA). To assess maximal torque (MVIC) in each leg, participants were verbally encouraged to apply "as

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

much force as possible" throughout the 2 consecutive maximal contractions. Participants performed two 5-s MVICs with 3 min of rest between contractions. The right leg was always evaluated first, and the trial with the highest MVIC was used for analysis.

Upper limb

Participants stood with their elbows fully extended and separated from the trunk. In this position, isometric handgrip strength was measured for 5 seconds using the electronic hand dynamometer (TL-LSC100, Trailite, Ahaus, Germany). Participants performed three trials in each hand (right and left) and a 60-second rest interval was given between attempts. The highest value was recorded.

Walking variables

Gait speed

Gait speed was measured with the 10-meter walk test (10-MWT), where 2 photocells (Witty, Microgate, Italy) were placed at 6- and 10-m to record the time. Participants performed the test as fast as possible without running, twice with 2 minutes of rest in between. Participants were encouraged throughout the 10-MWT. The lowest walking time was used for analysis.

Walking endurance

After the 10-MWT, participants performed the 6-min walk test (6-MWT) using a self-selected preferred speed to measure walking endurance. The testing track was rectangular, and cones defined the corners. Rest during the test was allowed if the participant needed it, but the time did not stop during the resting period. The total distance (m) covered was recorded. The investigator accompanied the participants during the test but did not make conversation.

Physical Self-Perception

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

The physical self-perception consisted of six subscales that assessed self-perception in sports competence, physical condition, attractive body, physical strength, general physical self-perception and general self-perception. The answers were structured on a 5-point Likert scale, where each subscale score could range from 6 to 36 points. A higher score indicated good physical self-perception.

Catastrophizing Pain Scale

The Catastrophizing Pain Scale was utilized to assess catastrophic feelings related to pain (e.g., painful experiences). Three subscales scores examined rumination and helplessness. Each of the 13 questions had a scale of 5 scores with the end points were <0> not at all and <4> all the time. A lower score indicated low or no catastrophizing pain.

Fatigue Severity Scale

Fatigue perception was measured with the one-dimensional Fatigue Severity Scale (FSS), a validated questionnaire for the MS population. The test-retest reproducibility of FSS is high. A higher score in FSS indicated high level of fatigue.

Statistical analyses

Statistical analysis was performed using the software SPSS (v.24.0). Descriptive analyses (mean and standard deviation) were calculated. The Shapiro-Wilks's test verified the assumption of normality before using parametric tests, and the Levene's test determined the homogeneity of variance. A two-way, repeated measures analysis of variance (ANOVA) analyzed the effects of lower-limb resistance training program (general linear model; 2 time points (pre- and post-intervention) × 2 groups (EG and CG). Post-hoc tests (Bonferroni) were performed when significant interaction (group × time) effects were observed. Eta squared partial (η^2_p) for variance analysis calculated the effect size, and Cohen's d (ES) evaluated the standardized difference between two means. An η^2_p of 0.1 - 0.24 indicated a small effect, 0.25 - 0.36 a medium effect and ≥ 0.37 a large effect.

1
2
3 The Cohen scale was used to demarcate effect sizes, where 0.2 represents a small effect,
4
5 0.5 a moderate effect and 0.8 a large effect. A level of $p < 0.05$ established statistical
6
7 significance.
8

9 10 3. Results

11
12 The Inclusion flowchart and the participant's characteristics presented in Table 2 and
13
14 Figure 1, respectively. The period of recruitment was between June and July of 2020, and
15
16 the study trial started in July 2020 and ended in November 2020. All participants
17
18 completed the intervention and were included in the data analysis. No participant showed
19
20 adverse effects related to resistance training. In addition, there were no group differences
21
22 observed at baseline.
23
24

25
26 <See Table 2 and Figure 1>
27

28
29 Table 3 shows the strength results. There was a group x time interaction effect in MVIC
30
31 of both limbs (Right: $p < 0.001$; Left: $p < 0.001$), showing a significant improvement from
32
33 pre- to post-training in EG (Right: $p < 0.001$; Left: $p < 0.001$) and significant differences
34
35 between EG and CG at the end of the program (Right: $p = 0.032$; Left: $p = 0.009$).
36
37 Additionally, there was a group x time interaction effect in hand-grip strength of both
38
39 hands (Right: $p = 0.004$; Left: $p < 0.004$) with a significant improvement in EG due to
40
41 training program (Right: $p < 0.001$; Left: $p < 0.001$) and significant differences between EG
42
43 and CG at the end of the program (Right: $p = 0.003$; Left: $p = 0.029$).
44
45

46
47 < See Table 3>
48

49
50 Concerning gait speed and walking endurance (Table 4), no interaction group x time
51
52 effect was observed in any of the variables. There was a main effect of time in 10-MWT
53
54 ($p = 0.010$) and 6-MWT ($p < 0.001$) walk tests, showing a significant improvement of EG
55
56 from pre- to post-training program (10-MWT: $p = 0.023$; 6-MWT: $p < 0.001$). In addition,
57
58
59
60

1
2
3 significant differences were observed at the end of the program in 10-MWT in EG
4
5 (p=0.041).
6

7
8 < See Table 4>
9

10 Finally, Table 5 shows the physical self-perception, fatigue and pain perception results.
11
12 The items in the physical self-perception questionnaire that showed a group x time
13
14 interaction effect were physical condition (p=0.010) and general physical self-perception
15
16 (p=0.030). The items in the catastrophizing pain questionnaire that revealed a group x
17
18 time interaction were helplessness (p=0.003), magnification (p=0.020) and total
19
20 catastrophizing pain scale (p=0.010). A significant impairment in physical condition was
21
22 observed in CG (p=0.043), while an improvement in helplessness (p=0.001),
23
24 magnification (p<0.001) and total pain catastrophizing scale (p<0.001) were shown in
25
26 EG at the end of the program. No other group x time interaction effect was observed in
27
28 any of the analyzed variables.
29
30
31

32
33 < See Table 5>
34

35 4. Discussion

36
37 The present RCT demonstrates that lower-limb FVCRT can improve not only lower-limb
38
39 strength, but also upper-limb strength. In addition, gait speed, walking endurance,
40
41 symptomatic fatigue, and pain perception improved after the FVCRT.
42

43 *Maximum strength*

44
45 Our training program focused on lower limb exercises mainly for two reasons. The first
46
47 is based on the greater neuromuscular deficit that people with MS present in the lower
48
49 limbs compared to the upper limbs². The second reason is the relationship between lower
50
51 limb strength and other impaired variables in this population, such as walking and balance
52
53¹¹. Our study showed that 10 weeks of lower-limb FVCRT improves knee extensor
54
55 maximum strength by 31.7% in the right leg and by 26.7% in the left leg. Interestingly
56
57
58
59
60

1
2
3 hand-grip strength also increased by 12.53% for the right hand and by 32.41% for the left
4
5 hand. In line with our results, previous studies have shown increases in maximum
6
7 strength, mainly in the lower limb muscles, after 8-12 weeks of traditional resistance
8
9 training programs in people with MS ^{20,21}. A deficit of maximum lower limb strength is
10
11 one of the main problems in people with MS, so improving it is a crucial aspect of
12
13 rehabilitation in this population ². In addition, enhanced maximum strength has been
14
15 associated with improved gait, increased mobility and reduced risk of falls ²² in this
16
17 population.

18
19
20
21 Interestingly, maximum hand-grip strength increased significantly in both hands after 10
22
23 weeks of FVCRT in the EG, even though the training program only targeted lower limb
24
25 muscles. There was a large ES in hand-grip strength observed, suggesting possible
26
27 neuromuscular adaptation in the untrained upper limbs. Hand-grip strength is an indicator
28
29 of overall strength and is associated with numerous clinically relevant health outcomes
30
31 ²³. Previous research has shown a close relationship of hand grip values with mortality,
32
33 risk of suffering cardiovascular diseases, quality of life, and functional capacity ²⁴. Even
34
35 a relationship between upper limb strength and walking capacity has been established in
36
37 people with MS ²⁵.

38
39
40
41 It is suggested that FVCRT elicits greater neural adaptations than resistance training at
42
43 low-moderate concentric velocities ²⁶. The intention to produce force at maximal velocity
44
45 during the concentric phase leads to greater synchronization and recruitment of motor
46
47 units ¹⁵, higher firing rates, greater spinal motor-neuronal excitability, and higher efferent
48
49 motor drive ¹⁶. These factors may be the underlying mechanisms that explain the greater
50
51 neural adaptations of this type of training. Thus, in our study, even though we only trained
52
53 the lower limb muscles, it appears that the neural adaptations achieved during the 10-
54
55 weeks of FVCRT improved strength in the untrained upper limb as well. This
56
57
58
59
60

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

improvement in strength in the untrained limbs may be a promising alternative for people with MS who present with high levels of lower limb disability, as they could perform upper limb FVCRT and could increase lower limb muscle strength through neural adaptation.

Gait speed and walking endurance

Both gait speed (10-MWT; Δ -15.6% and large ES) and walking endurance (6-MWT; Δ 25.5% and large ES) significantly improved in EG after 10 weeks of lower-limb resistance training. Gait improvements are one of the targeted goals in MS rehabilitation, mainly due to the high prevalence of gait deficits present in people with MS²⁷. Physical therapy²⁸, aerobic training²⁹ and robot-assisted gait training³⁰ have been extensively examined by others and have found moderate improvements in gait performance. Also, in accordance with our results, resistance training has also been shown to be an effective tool in improving both gait speed and walking endurance in people with moderate MS disability³⁰. A meta-analysis carried out by Pearson et al.¹⁰ established that resistance training would have a greater impact on walking endurance than aerobic training or other types of training. These authors affirm that combined training (endurance and resistance training) was the type of training with the greatest effect on gait speed. The underlying mechanism for improvements in walking may be due to the increases in lower body strength (MVIC), as well as neural adaptations evidenced by improved upper limb strength found in EG.

According to previous studies, a 12%³¹ to 20%³² change in walking tests is generally considered to be clinically significant in people with moderate MS disability. In our study, EG improved gait speed by 16.9% and walking endurance by 25.5% after FVCRT, which is within the aforementioned range. In addition, a previous study suggested that training programs of less than 3 months produce greater effect size on walking variables than

1
2
3 those of more than 3 months³³. Therefore, our results suggest that lower-limb FVCRT
4 may lead to greater effects, in a shorter period of time, on gait speed and walking
5 endurance than other exercise protocols proposed for this population, because of greater
6 neural adaptations compared to other types of resistance training. However, more studies
7 are needed to examine the effect of different durations and types of resistance training
8 programs on gait variables in the MS population.
9
10
11
12
13
14
15

16
17 *Pain Catastrophizing, Physical Self-Perception, and Fatigue Perception*

18
19 The EG significantly decreased the levels of fatigue perception and all subscales of the
20 Catastrophizing Pain Scale (rumination, helplessness, magnification, and total) after the
21 intervention with moderate and large effects. The CG experienced no pre-post changes.
22 However, the levels of physical self-perception did not change in either group. A decrease
23 in fatigue perception is a crucial objective in MS rehabilitation, since there is a high
24 prevalence of symptomatic fatigue in 64-81% of people with this disease and, thus, being
25 one of the most disabling factors in this population³⁴. Fatigue perception is correlated
26 with other important factors, such as quality of life, sleep quality, anxiety, depression and
27 cognition³⁴. A previous study associates physical inactivity and sedentary behavior to
28 fatigue perception in people with MS³⁵. Therefore, implementing a training program in
29 this population should be a fundamental pillar in their rehabilitation process. In agreement
30 with our results, several studies have found improvements in symptomatic fatigue
31 perception after resistance training programs with intensities ranging from 40 to 80% 1-
32 RM and durations ranging from 4 to 16 weeks^{18,36,37}. However, to our knowledge, only
33 one study has reported a trend towards increasing fatigue perception after an 8-week
34 resistance training intervention using 85-90% 1-RM in a sample of 7 people with
35 moderate MS disability³⁸. The discrepancy may be due to the low sample size and the
36 high intensity used in the program. Therefore, it is important to consider that resistance-
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3 training programs, in addition to neuromuscular improvement, have a large impact on
4
5 psycho-physiological variables, such as fatigue perception, and participation adherence
6
7 to training programs.
8

9
10 All subscales of Catastrophizing Pain Scale also decreased after FVCRT in EG. The
11
12 catastrophizing pain, together with the aforementioned variables, strongly affects quality
13
14 of life. Reducing pain perception in the MS population would lead to improvements in
15
16 the psychological component, a fundamental aspect in the management of a progressive
17
18 disease ¹⁹. Finally, no changes in either EG or CG after FVCRT were found in our study,
19
20 which contrasts findings from Dalgas et al. ¹⁸ that have found improvements in physical
21
22 self-perception after progressive resistance training. Nevertheless, other authors found
23
24 no improvement in the self-concept of physical health after a 6-week resistance training
25
26 program ⁴⁰.
27
28
29

30 **Limitations of the study**

31
32 The present study has some limitations. The first is the heterogeneity of the sample,
33
34 composed of different disease phenotypes (relapsing-remitting and secondary
35
36 progressive) and of both sexes (men and women). In addition, variables such as motor
37
38 unit firing rate, which could have provided us with more direct information regarding
39
40 neuromuscular activation, were not measured. Future lines of research should compare
41
42 the effects of traditional resistance training vs FVCRT on structural and neural
43
44 adaptations in people with MS.
45
46
47

48 **Conclusions**

49
50 The FVCRT is an effective tool in improving strength, gait and perception of fatigue and
51
52 pain. In addition, improvements in upper limb strength, which was not trained, provide
53
54 evidence of substantial neural gains caused by this new type of training.
55
56
57

58 **Acknowledgements:** XXXXXXXX.
59
60

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Funding sources: This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Data Availability Statement: The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

Competing interest: The authors declare that they have no competing interests.

PROOF

5. References

1. Ng A V., Miller RG, Gelinas D, Keet-Braun JA. Functional relationships of central and peripheral muscle alterations in multiple sclerosis. *Muscle and Nerve*. 2004;29(6):843-852.
2. Jørgensen MLK, Dalgas U, Wens I, Hvid LG. Muscle strength and power in persons with multiple sclerosis – A systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci*. 2017;376:225-241
3. Kjølhede T, Vissing K, Langeskov-Christensen D, Stenager E, Petersen T, Dalgas U. Relationship between muscle strength parameters and functional capacity in persons with mild to moderate degree multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2015;4(2):151-158.
4. Bethoux F. Gait disorders in multiple sclerosis. *Contin Lifelong Learn Neurol*. 2013;19(4):1007-1022.
5. Straudi S, Fanciullacci C, Martinuzzi C, Pavarelli C, Rossi B, Chisari C, et al. The effects of robot-assisted gait training in progressive multiple sclerosis: A randomized controlled trial. *Mult Scler*. 2016;22:373-384.
6. Manjaly ZM, Harrison NA, Critchley HD, Do CT, Stefanics G, Wenderoth N, et al. Pathophysiological and cognitive mechanisms of fatigue in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019;90(6):642-651.
7. Korwin-Piotrowska K, Korwin-Piotrowska T, Samochowiec J. Self perception among patients with multiple sclerosis. *Arch Psychiatry Psychother*. 2010;12(3):63-68.
8. Finland MS, Helgerud J, Gruber M, Leivseth G, Hoff J. Enhanced neural drive after maximal strength training in multiple sclerosis patients. *Eur J Appl Physiol*. 2010;110(2):435-443.
9. Platta ME, Ensari I, Motl RW, Pilutti LA. Effect of Exercise Training on Fitness in Multiple Sclerosis: A Meta-Analysis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2016 ;97(9):1564-1572.
10. Pearson M, Dieberg G, Smart N. Exercise as a therapy for improvement of walking ability

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

- in adults with multiple sclerosis: a meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2015;96:1339-1348.
11. Ramari C, Hvid LG, David AC de, Dalgas U. The importance of lower-extremity muscle strength for lower-limb functional capacity in multiple sclerosis: Systematic review. *Am Phys Rehabil Med.* 2020;63(2):123-137.
12. Davies TB, Kuang K, Orr R, Halaki M, Hackett D. Effect of Movement Velocity During Resistance Training on Dynamic Muscular Strength: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sport Med.* 2017;47(8):1603-1617.
13. da Rosa Orssatto LB, Cadore EL, Andersen LL, Diefenthaler F. Why fast velocity resistance training should be prioritized for elderly people. *Strength Cond J.* 2019;41(1):105-114.
14. da Rosa Orssatto LB, de la Rocha Freitas C, Shield AJ, Silveira Pinto R, Trajano GS. Effects of resistance training concentric velocity on older adults' functional capacity: A systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Exp Gerontol.* 2019;127:110731.
15. Jenkins NDM, Miramonti AA, Hill EC, Smith CM, Cochrane-Snyman KC, Housh TJ, et al. Greater neural adaptations following high- vs. low-load resistance training. *Front Physiol.* 2017;8:331
16. Ramírez-Campillo R, Martínez C, De La Fuente CI, Cadore EL, Marques MC, Nakamura FY, et al. High-speed resistance training in older women: The role of supervision. *J Aging Phys Act.* 2017;25(1):1-9.
17. Hart PD, Buck DJ. The effect of resistance training on health-related quality of life in older adults: Systematic review and meta-analysis. *Heal Promot Perspect.* 2019;9(1):1-12.
18. Dalgas U, Stenager E, Jakobsen J, Petersen T, Hansen HJ, Knudsen C, et al. Fatigue, mood and quality of life improve in MS patients after progressive resistance training. *Mult Scler.* 2010;16(4):480-490.

19. Andreu-Caravaca L, Ramos-Campo DJ, Chung LH, Manonelles P, Boas JPV, Rubio-Arias JA. Fast-velocity Resistance Training Improves Force Development and Mobility in Multiple Sclerosis. *Int J Sports Med*. 2021;Online ahead of print.
20. White LJ, McCoy SC, Castellano V, Gutierrez G, Stevens JE, Walter GA, et al. Resistance training improves strength and functional capacity in persons with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2004;10:668-674
21. Medina-Perez C, De Souza-Teixeira F, Fernandez-Gonzalo R, De Paz-Fernandez JA. Effects of a resistance training program and subsequent detraining on muscle strength and muscle power in multiple sclerosis patients. *NeuroRehabilitation*. 2014;34(3):523-530.
22. Kasser SL, Jacobs JV, Foley JT, Cardinal BJ, Maddalozzo GF. A prospective evaluation of balance, gait, and strength to predict falling in women with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2011;92(11):1840-1846.
23. McGrath RP, Kraemer WJ, Smith S AJ, Peterson MD. Handgrip Strength and Health in Aging Adults. *Sport Med*. 2018;48:1993-2000.
24. Tietjen-Smith T, Smith SW, Martin M, Henry R, Weeks S, Bryant A. Grip strength in relation to overall strength and functional capacity in very old and oldest old females. *Phys Occup Ther Geriatr*. 2006;24(6):63-78.
25. Broekmans T, Gijbels D, Eijnde BO, Alders G, Lamers I, Roelants M, et al. The relationship between upper leg muscle strength and walking capacity in persons with multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 2013;19(1):112-119.
26. Behm DG, Sale DG. Velocity Specificity of Resistance Training. *Sport Med Eval Res Exerc Sci Sport Med*. 1993;15(6):374-388.
27. Comber L, Galvin R, Coote S. Gait deficits in people with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Gait Posture*. 2017;51:25-35.
28. Kalron A, Rosenblum U, Frid L, Achiron A. Pilates exercise training vs. physical therapy for improving walking and balance in people with multiple sclerosis: A randomized

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

- controlled trial. *Clin Rehabil.* 2017;31(3):319-328.
29. Rauppello A, Franceschini M, Piepoli M, Antenucci R, Lenti G, Olivieri D, et al. Effect of aerobic training on walking capacity and maximal exercise tolerance in patients with multiple sclerosis: a randomized crossover controlled study. *Phys Ther.* 2007;87:545-555.
30. Straadi S, Manfredini F, Lamberti N, Martimuzzi C, Maietti E, Basaglia N. Robot-assisted gait training is not superior to intensive overground walking in multiple sclerosis with severe disability (the RAGTIME study): A randomized controlled trial. *Mult Scler.* 2019;26(6):716-724.
31. Learmonth YC, Dlugowski DD, Pilutti LA, Sandroff BM, Motl RW. The reliability, precision and clinically meaningful change of walking assessments in multiple sclerosis. *Mult Scler J.* 2013;19(13):1784-1791.
32. Kieser M, Friede T, Gondan M. Assessment of statistical significance and clinical relevance. *Stat Med.* 2013;32(10):1707-1719.
33. Suoek EM, Motl RW. Effect of exercise training on walking mobility in multiple sclerosis: A meta-analysis. *Neurorehabil Neural Repair.* 2009;23(2):108-116.
34. Rooney S, Wood L, Moffat F, Paul L. Prevalence of fatigue and its association with clinical features in progressive and non-progressive forms of Multiple Sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2019;28:276-282.
35. Neal WN, Cederberg KL, Jeng B, Sasaki JE, Motl RW. Is Symptomatic Fatigue Associated With Physical Activity and Sedentary Behaviors Among Persons With Multiple Sclerosis? *Neurorehabil Neural Repair.* 2020;34(6):505-511.
36. Dodd KJ, Taylor NF, Shields N, Prasad D, McDonald E, Gillon A. Progressive resistance training did not improve walking but can improve muscle performance, quality of life and fatigue in adults with multiple sclerosis: A randomized controlled trial. *Mult Scler J.* 2011;17(11):1362-1374.
37. Callesen J, Cattaneo D, Brincks J, Kjeldgaard Jørgensen ML, Dalgas U. How do resistance

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

training and balance and motor control training affect gait performance and fatigue impact in people with multiple sclerosis? A randomized controlled multi-center study. *Mult Scler J*. 2020;26(11):1420-1432.

38. Karpatskin HI, Cohen ET, Klein S, Park D, Wright C, Zervas M. The Effect of Maximal Strength Training on Strength, Walking, and Balance in People with Multiple Sclerosis: A Pilot Study. *Mult Scler Int*. 2016;.2016:5235971.
39. Kerns R, Otis JD. Pain in multiple sclerosis: A biopsychosocial perspective. *J Rehabil Res Dev*. 2002;39(2):225-232.
40. Keser I, Meric A, Kirdi N, Kuzme A, Karabudak R. Comparing routine neurorehabilitation programme with callisthenic exercises in multiple sclerosis. *NeuroRehabilitation*. 2011;29(1):91-98.

PROOF

Table 1. FVCRT training program.

Week	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Intensity (% 1-RM)	60	65	70	75	60	65	70	75	75	60
Sets for exercise	2	3	3	4	2	3	3	3	4	2
Repetitions	15	13	9	8	15	13	9	8	8	15
Rest between set (s)	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120

FVCRT = fast-velocity concentric resistance training. 1-RM = one-repetition maximum.

PROOF

Table 2. Participant characteristic.

Characteristics	All (<i>n</i> = 30)	Experimental group (<i>n</i> = 18)	Control group (<i>n</i> = 12)	<i>P</i>
Sex (men: women)	15:15	10:8	5:7	
MS phenotype (RR:SP)	27:3	16:2	11:1	
Age (years)	46.21±10.43	44.89±10.62	48.36±10.23	0.394
EDSS	3.21±1.51	3.17±1.65	3.27±1.33	0.858
Weight (kg)	68.51±11.55	67.19±10.63	70.67±13.17	0.442
Height (cm)	166.86±6.95	166.44±7.32	167.54±6.58	0.687
BMI (kg·m ⁻²)	24.56±3.29	24.26±3.12	25.06±3.64	0.534
Fat mass (%)	26.47±8.72	25.92±8.28	27.34±9.69	0.680

Data are presented as mean ± SD. Significance was set at *P* = 0.05. BMI = Body Mass

Index. EDSS = Expanded Disability Status Scale. MS = Multiple Sclerosis. RR =

Relapsing-Remitting. SP = Secondary-Progressive.

Table 3. Right and left maximum upper and lower limb strength.

Outcome	Group	PRE-training				POST-training				ANOVA (F, p, η^2_p)						Post Hoc (Bonferroni)			
		Mean		SD		Time effect		Group effect		Time x Group effect		Intra		Inter					
		F	p	η^2_p	F	p	η^2_p	F	p	η^2_p	p	ES	M	p	ES				
		<i>n</i>																	
Right																			
Side																			
MVIC	CG	366.9	125.0	373.6	131.5	29.7	<0.001*	0.54	2.4	0.137	0.09	23.9	<0.001*	0.49	0.711	-0.2	Pre	0.580	-0.067
(N)	EG	395.6	134.3	519.3	182.1										<0.001*	-1.7	Post	0.032	-0.724
Hand-grip	CG	26.3	8.6	26.9	8.3	18.8	<0.001*	0.43	7.4	0.012*	0.23	9.9	0.004*	0.28	0.436	-0.3	Pre	0.043	-0.694
(kg)	EG	33.5	8.7	37.7	8.6										<0.001*	-1.3	Post	0.003	-1.075

* $p < 0.05$.

CG = Control Group, EG = Experimental Group, MVIC = Maximal Voluntary Isometric Contraction, SD = Standard Deviation, 6-MWT = 6-

Min Walk Test, 10-MWT = 10-Meters Walk Test.

Table 4. Gait speed and walking endurance.

Outcome	Group	PRE-training		POST-training		ANOVA (F, p, η^2_p)									Post Hoc (Bonferroni)				
						Time effect			Group effect			Time x Group effect			Intra		Inter		
		Mea n	SD	Mea n	SD	F	p	η^2_p	F	p	η^2_p	F	p	η^2_p	p	ES	M	p	ES
10-MWT (s)	CG	8.7	7.7	7.96	7.2	8.9	0.010*	0.26	4.36	0.05	0.14	0	0.97	0	0.071	0.4	Pre	0.056	0.8
	EG	4.5	3.0	3.8	2.8										0.023*	1.3	Post	0.041*	0.8
6-MWT (m)	CG	356.2	246.7	393.9	310.6	13.7	0.010*	0.35	1.82	0.19	0.07	3.45	0.08	0.12	0.248	-0.4	Pre	0.324	-0.4
	EG	445.7	218.8	559.3	237.5										<0.001*	-1.0	Post	0.123	-0.6

* $p < 0.05$.

CG = Control Group, EG = Experimental Group, SD = Standard Deviation, 6-MWT = 6-Min Walk Test, 10-MWT = 10-Meters Walk Test.

Table 5. Physical self-perception, fatigue severity and catastrophizing pain questionnaires.

Outcome	Group	PRE-training		POST-training		ANOVA (F, p, η^2)									Post Hoc (Bonferroni)				
		Mean	SD	Mean	SD	Time effect			Group effect			Time x Group effect			Intra		Inter		
						F	p	η^2	F	p	η^2	F	p	η^2	p	ES	M	p	ES
Physical Self-Perception																			
Sports competence	CG	16.9	1.7	15.8	2.3	0.3	0.610	0.01	0.7	0.420	0.02	0.7	0.400	0.03	0.391	0.449	Pre	0.671	-0.164
	EG	17.9	7.8	18.2	6.7										0.778	-0.057	Post	0.264	-0.437
Physical condition	CG	16.3	3.3	14.4	2.5	0.4	0.520	0.02	0.3	0.590	0.01	7.3	0.010	0.21	0.043	1.052	Pre	0.209	0.492
	EG	13.6	6.5	14.7	7.4										0.108	-0.335	Post	0.878	-0.059
Attractive body	CG	18.9	3.1	18.0	3.4	0.4	0.540	0.01	0.9	0.370	0.03	0.5	0.490	0.02	0.404	0.292	Pre	0.516	-0.252
	EG	20.4	7.0	20.4	6.8										0.948	-0.015	Post	0.281	-0.421
Physical strength	CG	16.2	3.3	15.6	3.4	0.2	0.630	0.01	<0.1	0.870	<0.01	0.2	0.630	0.01	0.538	0.399	Pre	0.993	0.004
	EG	16.2	4.7	16.2	4.6										1.000	0.000	Post	0.746	-0.125

1																				
2																				
3																				
4	General												0.030							
5		CG	16.5	2.8	15.3	2.9	0.1	0.850	0.01	3.5	0.070	0.12	5.2	*	0.16	0.756	0.609	Pre	0.207	-0.495
6	Physical-Self																			
7		EG	19.1	6.3	20.1	6.3														
8	Perception																			
9		EG	19.1	6.3	20.1	6.3										0.591	-0.359	Post	0.026*	-0.898
10																				
11	General Self												0.020							
12		CG	16.1*	2.2	16.4	2.2	0.4	0.540	0.01	6.0	*	0.18	<0.1	0.910	0.01	0.745	-0.140	Pre	0.024*	-0.915
13	Perception																			
14		EG	19.6	4.5	19.9	5.1										0.554	-0.124	Post	0.035*	-0.848
15																				
16																				
17	Fatigue Severity Scale																			
18																				
19																				
20	Fatigue																			
21		CG	42.9	10.9	42.1	10.0	0.8	*	0.14	1.9	0.180	0.06	3.0	0.090	0.10	0.811	0.162	Pre	0.568	0.221
22	Perception																			
23		EG	39.4	17.9	31.1	16.1										0.004	0.610	Post	0.053	0.774
24																				
25																				
26	Catastrophizing Pain Scale																			
27																				
28																				
29																				
30	Rumination																			
31		CG	5.6	4.4	5.4	4.8	6.8	*	0.2	0.8	0.380	0.03	3.4	0.080	0.11	0.552	0.183	Pre	0.659	0.171
32		EG	4.9	4.4	3.3	3.5										0.001	0.775	Post	0.198	0.505
33																				
34																				
35	Helplessness																			
36		CG	6.0	5.3	6.8	5.5	1.9	0.180	0.07	1.0	0.330	0.04	10.4	*	0.28	0.254	-0.302	Pre	0.949	0.024
37		EG	4.9	4.4	3.3	3.5														
38																				
39																				
40																				
41																				
42																				
43																				
44																				
45																				
46																				

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46

	EG	5.9	4.0	3.8	2.6									0.001					
														*	0.992	Post	0.057	0.760	
	CG	3.8	3.0	3.8	3.3	6.6	0.020	0.20	1.5	0.230	0.05	6.6	0.020	0.20	1.000	0.000	Pre	0.600	0.203
							*						*						
Magnification	EG	3.2	2.9	1.9	2.0									<0.001					
														1*	0.972	Post	0.057	0.761	
	CG	15.5	12.4	16.0	13.2	5.9	0.020	0.18	1.2	0.290	0.04	9.1	0.010	0.25	0.706	-1.200	Pre	0.738	0.129
							*						*						
Total	EG	14.0	10.5	9.1	6.9									<0.001					
														1*	1.018	Post	0.073	0.715	

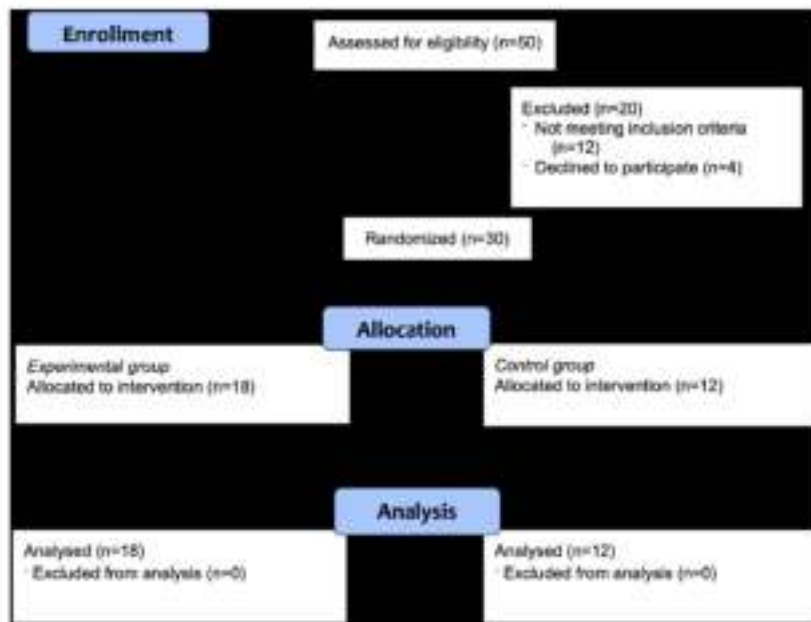
*p<0.05 compared to experimental group post-training.

CG = Control Group. EG = Experimental Group. SD = Standard Deviation. STAI = State-Trait Anxiety Inventory.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Figure 1. Participant enrollment, allocation and analysis flowchart.

PROOF



440x335mm (130 x 130 DPI)

Acta Neurologica Scandinavica - Decision on Manuscript ID ANE-OA-07-22-480.R2



Extensio > Resubido >



Pavithra Rajan

para mí, domingojesusramos, fchung, pmanonelles, odoblan, jaranas >

mar, 30 ago, 20:22 (hace 2 días)



30-Aug-2022

Dear Dr. Andreu-Caravaca,

It is a pleasure to accept your manuscript entitled "Effects of fast-velocity concentric resistance training in people with Multiple Sclerosis: a randomized controlled trial," in its current form for publication in *Acta Neurologica Scandinavica*. The comments of the reviewer(s) who reviewed your manuscript are included at the foot of this letter as is information about author services related to the production process.

Thank you for your fine contribution. On behalf of the Editors of *Acta Neurologica Scandinavica*, we look forward to your continued contributions to the Journal.

Sincerely,

Elinor Ben-Menshem
Editor-in-Chief

Acta Neurologica Scandinavica
ANEoffice@wiley.com

Dr. Daniel Kondziella
Associate Editor
Acta Neurologica Scandinavica

Artículo científico nº 12



Can strength training modify voluntary activation, contractile properties and spasticity in Multiple Sclerosis?: A randomized controlled trial.

Luis Andreu-Caravaca^{a,b,c,*}, Domingo J. Ramos-Campo^c, Linda H. Chung^d,
Jacobó Á. Rubio-Arias^{a,c}

^a Faculty of Sport, Catholic University of Murcia, Murcia, Spain

^b International Chair of Sports Medicine, Catholic University of Murcia, Murcia, Spain

^c IJF Research Group, Department of Health and Human Performance, Faculty of Physical Activity and Sport Sciences-INEF, Madrid, Spain

^d UCAM Research Center for High Performance, Catholic University of Murcia, Murcia, Spain

^e Department of Education, Health Research Center, University of Almería, Almería, 04120 Spain

ARTICLE INFO

Keywords

Resistance training
Central activation ratio
Neurological disorder
Electromyography

ABSTRACT

Background: A randomized controlled trial was conducted to analyze the effects of 10 weeks of strength training (ST) on voluntary activation, muscle activity, muscle contractile properties, and spasticity in people with MS. **Methods:** 30 participants were randomized to either an experimental (EG) ($n = 15$) or a control (CG) ($n = 15$) group. The EG carried out 10-weeks of ST, where the concentric phase was performed at maximum voluntary velocity. Muscle activity of the vastus lateralis (surface electromyography (sEMG)) during the first 200 ms of contraction, maximal neural drive (peak sEMG), voluntary activation (central activation ratio), and muscle contractile function (via electrical stimulation) of the knee extensor muscles, as well as spasticity, were measured pre- and post-intervention.

Results: The EG showed a significant improvement with differences between groups in muscle activity in EMG₀₋₂₀₀ ($p = 0.031$; ES = -0.6) and maximal neural drive ($p = 0.036$; ES = -0.8), as well as improvement in the ST group with a trend towards significance in EMG₀₋₁₀₀ ($p = 0.068$; ES = -0.6). CAR increased after intervention in ST group ($p = 0.010$; ES = 0.4). Spasticity also improved in the ST group, with differences between group after intervention, in first swing extension (right leg: $p = 0.006$; ES = -1.4, left leg: $p = 0.031$; ES = -1.3), number of oscillations (right leg: $p = 0.001$; ES = 0.4, left leg: $p = 0.031$; ES = 0.4) and duration of oscillations (left leg: $p = 0.002$; ES = -0.6). Contractile properties remain unchanged in both ST group and CG.

Conclusions: 10 weeks of ST improves muscle activity during the first 200 ms of contraction, maximal neural conduction, and spasticity in people with MS. However, ST does not produce adaptations in muscle contractile properties in this population.

1. Introduction

Among the numerous diseases affecting the nervous system, multiple sclerosis (MS) is the most frequent in young adults, showing a prevalence of 35.9 per 100,000 people, and with a total prevalence of 2900,000 people around the world [1]. MS is a progressive autoimmune degenerative inflammatory disease of the central nervous system, causing demyelination and axonal degeneration [2]. This process results in plaques (sclerosis) in the white matter of the brain and spinal cord. These plaques impair nerve transmission [3,4], which consequently leads to various motor problems, including postural control [5], or gait

[6].

Central control problems may account for most of the motor problems present in MS. Motor unit recruitment, which is a contributing factor to force production, is impaired in this population. This deficit in motor unit recruitment causes a decrease in maximum voluntary activation, measured by the central activation ratio (CAR) [7], in this population. However, there is some evidence that strength training (ST) increases the CAR (i.e. improves voluntary activation) [8], increasing the recruitment of motor units and enhancing the capacity to produce force in elderly persons. Accordingly, increases in muscle activity, measured by surface electromyography (sEMG), during maximal

* Corresponding author.

E-mail addresses: lcaravaca@ucm.es (L. Andreu-Caravaca), jrubioa@uclm.es (J.Á. Rubio-Arias).

<https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2022.113952>

Received 1 July 2022; Received in revised form 18 July 2022; Accepted 24 July 2022

Available online 27 July 2022

0031-9384/© 2022 Elsevier Inc. All rights reserved.

isometric contraction has been demonstrated after ST programs [9]. Therefore, ST is a promising tool that could improve maximal neural drive in healthy [10] and MS population [11,12]. However, in people with MS, the neuromuscular mechanisms that lead to an increase in strength after ST are not clear.

In addition to the aforementioned variables modulated by the central system, there are certain peripheral factors that also influence the capacity to produce force, particularly the contractile capacity of the muscle [13]. ST programs of long durations are effective in improving the contractile capacity of muscle fibers in healthy population [14]. However, in the MS population and with short duration training programs, it is not known whether muscle contractile properties can change after ST programs.

Another common problem presented by people with MS is spasticity, which is modulated by central control. Spasticity is highly prevalent in people with MS, affecting about 60–90% of the MS population [15]. This disorder is caused by an alteration of the sensory motor control, provoked by an upper motor neuron lesion, and, consequently, leading to a non-synchronous and intermittent activation of the muscles [16]. The presence of spasticity is related to poorer quality of life, gait or balance problems [17]. Thus, ST may be useful in improving neuromuscular performance and may, consequently, decrease spasticity in this population. However, to our knowledge, few studies have analyzed the possible benefits of ST on spasticity [18], and the findings are not conclusive.

Since there is limited amount of evidence that ST improves central and peripheral factors related to force production, it is necessary to modify certain training variables in order to maximize the impact of physical exercise on this population. There is strong evidence that the intention to move a load at maximum velocity, called fast-velocity concentric strength training (FVCST), increases neuromuscular performance in healthy and elderly adults [19,20]. However, how this type of training might affect central factors and neural conduction has not yet been explored in depth. Therefore, it is necessary to analyze the possible benefits of FVCST in people with MS.

Thus, a randomized controlled trial (RCT) was conducted to explore the impact of 10 weeks of FVCST on voluntary activation, muscle activity, muscle contractile properties, and lower limb spasticity in people with MS. The first hypothesis was that FVCST would improve voluntary activation, muscle activity and spasticity after intervention. The second hypothesis was that muscle contractile properties would be unaltered after 10 weeks of training.

2. Methods

2.1. Design

This RCT study was single-blinded and included a 10-week intervention. Participants came to the UCAM Sport Center (Murcia, Spain) for all training and testing sessions at the same time of the day to minimize differing responses due to circadian rhythm changes. The testing sessions were measured central activation, muscle activity, muscle contractile properties and spasticity in both ST and control groups (CG) at pre- and post-10 weeks in a temperature (21–22 °C) and humidity (55–60%) controlled room. The ST group performed FVCST and the CG performed no intervention. The Catholic University of Murcia's Science Ethics Committee approved this study, which was in accordance with the Declaration of Helsinki. Consort guidelines for RCT were followed for the trial design. This study was registered in [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) (identifier: NCT04452760).

2.2. Participants

Thirty people with MS were recruited from the local MS association and were diagnosed with Relapsing-Remitting MS or Secondary Progressive MS by a board-certified neurologist, according to the McDonald

criteria [21]. People with MS had to be in the stable phase of the disease and could walk independently (>100 m). The exclusion criteria were as follows: 1) Expanded Disability Status Scale (EDSS) <1 or >6; 2) experienced a relapse within the prior 12 months; 3) on corticosteroid treatment within the prior 2 months; and 4) involved in a training program in the prior 4 months. Before participating in the study, all volunteers gave signed, informed consent. Furthermore, participants were removed from the study if they had an MS-relapse affecting the pyramidal functions during the study or if they completed < 90% of the planned training sessions.

2.3. Interventions

Lower-limb FVCST were performed in the ST group three times per week on alternating days for 10 weeks (Table 1). The CG did not receive any intervention. There were given at least 48 h of rest between sessions. The CG did not receive any intervention. Participants began with a standardized warm-up protocol (5-min stationary bicycle, mobility of lower-limbs and 5 repetitions at 40% 1-RM on each machine). Afterwards, the participants carried out 4 lower limb exercises (bilateral leg press, unilateral leg extension, unilateral hip extension and bilateral seated calf raise) on conventional weight machines (Technogym, Cesena, Italy) (Table 1). The participants were told to avoid muscle failure, permitting two repetitions in reserve. In addition, participants were instructed to lower the weight in a controlled manner, include a short pause at the end, then contract the muscle maximally and quickly in the concentric phase in order to take full advantage of the neural component. The training load was individualized by estimating the 1-repetition maximum (1RM) of each exercise for each participant. This was done by having the participants perform 4 sets of each exercise using the following method based on the perceived 1-RM: 1 set of 10 repetitions at 50% 1-RM, 1 set of 5 repetitions at 75% 1-RM, and 1 set of 1 repetition at 100% 1-RM. Five minutes of rest were given between sets. If the participant could perform >1 repetition in this last set, the 1-RM was estimated. The load was increased by 2–5% when the participants completed 2 more repetitions than the predetermined ones, then the load increased by 2–5%, but always leaving 2 repetitions in reserve. The training details (weight lifted, number of repetitions, number of completed sets) for each participant was recorded following each training session. The same researcher (specialized in strength and conditioning with NSCA-CPT) supervised all of the training sessions and attended to groups of up to 4 participants.

2.4. Outcomes

One researcher not involved in the execution of the training program conducted all outcome measures and assessments. After completion of the post-measurements, CG participants were invited to complete the 10-weeks of lower-limb FVCST. Prior to all tests that require the musculoskeletal system, a standardized warm-up of 5 min on a cycle ergometer at 50 W and a dynamic stretching routine were performed. The primary outcome measures were voluntary activation, muscle activity and contractile properties. The secondary outcome was spasticity.

2.4.1. Primary outcomes

2.4.1.1. Voluntary activation and contractile properties. An isokinetic dynamometer (Biodex Medical System, NY) with a customized apparatus and load cell (Model SML500, Interface Scottsdale, AZ, USA) was used to perform maximal voluntary isometric contractions (MVICs). To measure neural drive, sEMG activity [10] of the vastus lateralis of the right leg was recorded during the MVIC. The preparation of the skin shaving, abrasion and cleansing with alcohol. Following SENIAM Guidelines, the upper electrode of each pair (Ambu Blue Sensor SP, Ambu A/S, Denmark) was positioned over the largest part of the vastus

Table 1
Strength training program.

Week	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Intensity (% 1RM)	40	40	70	70	40	40	70	70	70	60
Number of sets	2	3	3	4	2	3	3	3	4	3
Repetitions	13	13	9	8	15	13	8	8	8	15
Rest between set (s)	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120

1RM = one-repetition maximum.

laterally. Transparent paper was used to map the exact electrode placements for subsequent measurements. The EMG activity was analysed using the following time intervals: 0–30 ms (EMG 0–30), 0–50 ms (EMG 0–50), 0–100 ms (EMG 0–100), 0–200 ms (EMG 0–200), EMG Peak and EMG time-to-peak. EMG Peak during MVIC represented maximal neural drive [10].

Additionally, two bipolar stimulating electrodes (10 × 15 cm) were positioned and secured over the proximal and distal portions of the quadriceps of the right leg. Signal 6.0 software (CED, Cambridge, England) controlled the electrical stimulation characteristics, which were 100 Hz, 50 pulses, length 0.009 s and interval 0.01 s. The stimulus intensity was established at 40–50% of MVIC. Muscle contractile function and central activation ratio was assessed using the following protocol (Fig. 1): a supramaximal twitch, a 100-Hz tetanic train (50 pulses), a MVIC with a superimposed 100-Hz train during steady maximal force, another potentiated 100-Hz train and, finally, a potentiated supramaximal twitch. This sequence was repeated twice, providing 2 min of rest between sequence. Twitch-to-tetanus ratio (Tw/Tet), peak MVIC, peak force obtained by the superimposed twitch and tetanus stimulation were determined. The following formula was used to calculate CAR:

$$CAR = \frac{MVIC}{MVIC + \text{Superimposed train}} - 100$$

2.4.2. Secondary outcome

2.4.2.1. Specificity. The pendulum test was used to measure spasticity. The relaxation index (RI), the number of oscillations, the duration of oscillations, and the first swing excursion were calculated. The participants sat with the torso reclined about 30° (to prevent stretching of the biceps femoris) and the legs hung over the edge of the seat. Participants

were barefoot and wore shorts. Three markers were placed on the major trochanter of the femur, lateral epicondyle of the femur and lateral malleolus of the fibula. A high-speed camera recorded the pendulum test. Participants were told to close their eyes and relax their leg muscles completely throughout testing. The researcher took the heel and moved the leg from its resting position (−90° knee flexion) to full extension (−180° knee extension). The heel was then released to fall and oscillate passively until the leg came to a stop. The researcher monitored the participant's relaxed leg throughout the test to confirm that the trial was valid. Thirty seconds of rest was provided between trials. The mean of two valid trials was analyzed. Knee angles [22] were determined from the video recordings for each pendulum test (Image J software, version 1.42; National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA). The change between the starting angle and the first inversion angle of the swinging limb defined the first swing excursion. The starting angle was when the examiner released the participant's heel. The number of swings was determined by the number of sine wave peaks produced by the swinging limb following heel release. The criterion for each oscillation was a shift of at least 3° towards extension. The duration (s) of the oscillations was also determined from heel release to the end of the final oscillation determined by the prior criterion. The RI was calculated as follows: RI = (initial angle - first angle) / (initial angle - rest angle). The rest angle was the position of the knee joint after oscillatory movement ceased.

2.5. Randomization and Blinding

A block randomization method was used to allocate participants to the groups using a 3:2 ratio (ST group, $n = 18$; and CG, $n = 12$). This randomization method was chosen according to allocation of the specialized senior centers. Block size was determined by the research staff according to the statistical power provided. Blocks were chosen

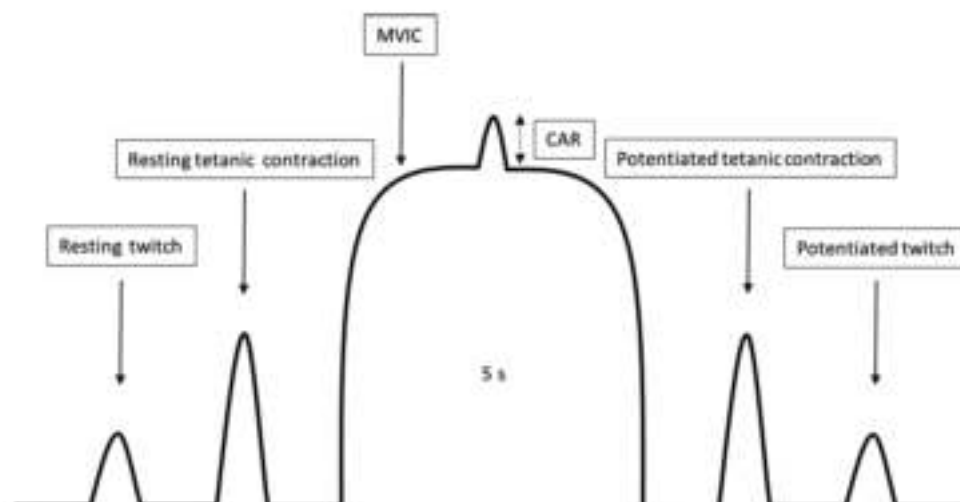


Fig. 1. Illustration of the experimental protocol. CAR: Central Activation Ratio; MVIC: Maximal Voluntary Isometric Contraction.

randomly to determine the participants' assignment into the groups. Following Kim & Shin [23], a randomization sequence was created using Excel 2016 (Microsoft, Redmond, WA, USA) with a 3:2 allocation using a random number table by one of the research staff member specialist in statistical analysis. Owing to the difficulty of blinding the participants and instructors in exercise trials, only the research staff performing the assessment and statistical analysis were blinded to the exercise group assignment. The allocation concealment method selected was central allocation.

2.6. Statistical methods

Statistical analysis was performed using the SPSS software (v.24.0). Descriptive analyses (mean and standard deviation) were calculated. Shapiro-Wilk's test verified the assumption of normality before using parametric tests. Levene's test determined the homogeneity of variance. A two-way analysis of variance (ANOVA) with repeated measures analyzed the effects of lower limb ST program (general linear model; 2 times (pre- and post-intervention) \times 2 groups (ST group and CG)). Post-hoc tests (Bonferroni) were performed when significant main effects were observed. Eta squared partial (η^2_p) for variance analysis calculated the effect size (ES), and Cohen's *d* determined the standardized difference between two means. An η^2_p of 0.1–0.24 represented a small effect, 0.25–0.36 a medium effect and ≥ 0.37 a large effect. The Cohen scale demarcated the effect sizes, where 0.2 represents a small effect, 0.5 a moderate effect and 0.8 a large effect. Statistical significance was established using $p < 0.05$.

3. Results

Table 2 and Fig. 2 present participant characteristics. All participants completed the intervention and were included in the data analysis. No participant showed adverse effects related to ST. In addition, there was no difference in descriptive characteristics between groups at baseline.

3.1. Muscle activity and voluntary activation

Regarding the EMG results and voluntary activation (Table 3), there was a main time \times group effect in EMG_{0-30} ($p = 0.04$), EMG_{0-60} ($p = 0.05$), EMG_{0-100} ($p = 0.04$), EMG_{0-200} ($p = 0.02$), and EMG_{Peak} ($p = 0.002$). There was also a trend towards significance in CAR ($p = 0.06$) with significant differences between groups in post values in EMG_{0-200} ($p = 0.03$; ES = 0.95), EMG_{Peak} ($p = 0.038$; ES = 0.8) and CAR ($p = 0.010$; ES = 0.4), and a trend towards significance in EMG_{0-100} ($p = 0.060$; ES = 0.6). No significant differences in other EMG variables were observed.

Table 2
Participant characteristics.

Characteristic	All (n = 30)	STG (n = 18)	CG (n = 12)	P
Age (years)	46.21 \pm 10.43	44.89 \pm 10.82	48.36 \pm 10.22	0.294
Sex (males/females)	15/15	10/8	5/7	
MS phenotype (RR-SP)	27/3	16/2	11/1	
EDSS	3.20 \pm 1.51	3.17 \pm 1.65	3.27 \pm 1.33	0.858
Weight (kg)	80.31 \pm 11.35	87.19 \pm 10.63	70.67 \pm 11.17	0.442
Height (cm)	166.88 \pm 6.95	166.44 \pm 7.32	167.54 \pm 6.58	0.687
BMI (kg m ⁻²)	29.56 \pm 3.29	31.28 \pm 3.12	25.06 \pm 3.64	0.534
Foot mass (kg)	26.47 \pm 0.72	25.92 \pm 0.38	27.34 \pm 0.69	0.680

Data are presented as mean \pm SD. Significance was set at $P = 0.05$.

BMI: Body Mass Index; CG: Control Group; EDSS: Expanded Disability Status Scale; MS: Multiple Sclerosis; RR: Relapsing-Remitting; STG: Strength Training Group; SP: Secondary-Progressive.

3.2. Contractile properties

Table 4 shows the contractile properties. No time \times group effect was found for any of the variables. No pre-post changes were observed after 10 weeks of intervention in either the CG or the ST group.

3.3. Spasticity

The results of spasticity are presented in Table 5. On the right leg, there was a main effect of time \times group in the first swing excursion ($p = 0.003$), number of oscillations ($p < 0.001$), and duration of oscillations ($p < 0.001$), with significantly better values after the training program in ST group in number of oscillations ($p = 0.005$; ES = 1.3) and duration of oscillations ($p = 0.004$; ES = 0.9). In addition, significant differences between groups in number of oscillations ($p = 0.001$; ES = 0.4), and a trend to significant in first swing excursion ($p = 0.006$; ES = 1.4), and duration of oscillations ($p = 0.009$; ES = 1.0) at the end of the program were found.

In addition, on the left leg, there was a main effect of time \times group in first swing excursion ($p = 0.003$), number of oscillations ($p = 0.004$), and duration of oscillations ($p < 0.001$), with significantly better values after the training program in ST group in number of oscillations ($p = 0.045$; ES = 0.9) and duration of oscillations ($p = 0.003$; ES = 0.9). In addition, significant differences between groups in first swing excursion at the end of the program ($p = 0.03$; ES = 1.2), number of oscillations ($p = 0.001$; ES = 0.4) and duration of oscillations ($p = 0.002$; ES = 1.6) were found.

4. Discussion

The present study, which aimed to analyze the impact of 10 weeks of PVCST on muscle activity, voluntary activation, muscle contractile properties and spasticity, shows that by performing a training program at maximum voluntary contraction velocity could lead to: 1) an improvement in muscle activity (0–100 ms, 0–200 ms) and maximal neural drive, 2) a trend towards improvement in voluntary activation after intervention; 3) no changes in muscle contractile properties after the 10 weeks in both groups; and 4) reductions in spasticity in ST group, with no changes in CG.

4.1. Muscle activity and voluntary activation

Muscle activity showed higher values after the training program in all time intervals (0–30 ms, 0–50 ms, 0–100 ms, 0–200 ms) in the ST group. Compared to the CG, differences after intervention were found in EMG_{0-100} and EMG_{0-200} . In addition, neural drive (EMG Peak) also improved after 10 weeks in the ST group. To our knowledge, no study has examined the EMG during the early phases of a maximal contraction after a ST program in people with MS. However, there is evidence in healthy populations that there are increases in muscle electrical activity during the first 0–200 ms after ST interventions [10]. The increase in EMG during fast and explosive actions observed in the MS sample is interesting as it suggests that neuromuscular activation can be improved despite the nature of the MS disease. This is in line with previous studies where a strong correlation was shown between the improvement of EMG in the first 200 ms of the contraction and the increase in neuromuscular performance variables, such as the rate of force development [10] (a variable that determines factors such as balance or functional capacity [24]).

It has been well-demonstrated that ST programs increases maximal efficient neural conduction (EMG_{Peak} during MVIC) in healthy population and in people with neurological disorders [25]. To date, only four studies [11,13,26,27] have analyzed the neural drive during maximal isometric contractions after ST programs in people with MS. Of these four studies, three [13,26,27] analyzed vastus lateralis activity during knee extension and Finland et al. [11] analyzed the tibialis anterior

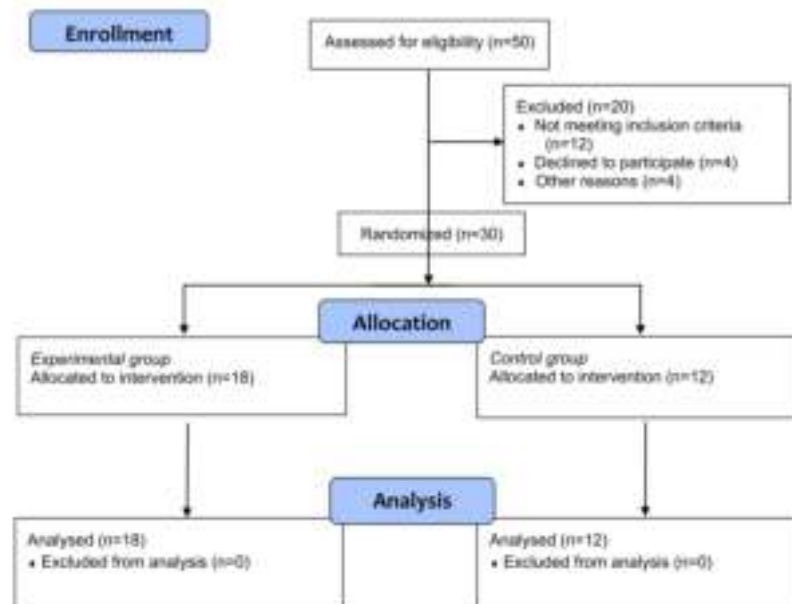


Fig. 2. Flowchart showing patient inclusion.

during plantar flexion. The largest increases in neural drive were shown by de Souza-Teixeira et al. [26] (279%), whereas Dalgas et al. [12], Finkral et al. [11], and Kjellhede et al. [27] showed increases of 24%, 20%, and 4%, respectively. In our study, we found 48.9% increases in neural drive after 10 weeks of training in the group that underwent PVCST. The difference in the changes found between the different studies, as well as with our results, may be due to the wide variety in the management of training intensity (use of elastic bands in the de Souza-Teixeira study [26] up to moderate-high intensities (65–80% 1-RM), as used in Dalgas et al. [12] or in our study, different exercises, different frequencies (2–3), different velocities of movement execution (PVCST vs. traditional ST). However, despite the differences, it seems clear that the evidence supports that ST has the ability to increase efferent neural drive in people with MS. Furthermore, it is plausible that improved neural drive may be the primary cause for MVIC increases. Although the reliability of sEMG for measuring neural drive has been demonstrated, it is possible that the electrical signal measured by sEMG may be distorted by other variables, such as fiber type composition, membrane potential, fiber size or sodium-potassium pump content [28].

On the other hand, voluntary activation improved in ST group after the training program, with a trend towards a significant time \times group effect. Voluntary activation (CAR) is lower in MS population compared to matched controls [7] (86% vs 96%, respectively). This fact may explain lower strength in MS. To our knowledge, this is the first study to analyze changes in CAR after a period of ST in the MS population. Although no differences were found in the time \times group effect analysis, the CAR underwent changes from a pre value of 90.5 to a post value of 93.7% in the ST group, while in CG remained unchanged. In this context, ST could be a valid stimulus of the central nervous system resulting in many adaptations, such as a change in motor unit recruitment, changes in motor neuron excitability or increases in the firing rates [29].

4.2. Contractile properties

The contractile properties of the muscle were not altered after the intervention in either group. There is evidence that the muscles of

people with MS show alterations compared to the healthy population, such as reduced enzyme activity, atrophied muscle fibers or changes in fiber type [30], as a consequence of demyelination in the central nervous system. Thus, the evidence suggests that the strength deficits presented in MS can be explained, in part, by impairments of the intrinsic contractile characteristics of muscle fibers [7]. However, there is also evidence that in patients with MS who are in a non-advanced stage of the disease have normal contractile properties; hence peripheral muscle alterations in this population is not entirely clear [31]. Overall, skeletal muscle, due to its plasticity, has the capacity to adapt and modify its characteristics after periods of physical exercise, and more specifically after ST programs [32–34]. In the MS population, Dalgas et al. [25], in line with our results, could not demonstrate changes in the contractile properties of the muscle (they did not find changes in the proportion of fiber type). In contrast, a study by Wens et al. [36] analyzing changes in fiber type after a ST program combined with high-intensity aerobic training in people with MS found decreases in the proportion of type Ix fibers and increases in type IIa and I fibers after 12 weeks of training. These results agree with those reported in other populations, such as the elderly population [37]. The differences in the findings found by different authors, as well as in our study, may be explained, in part, by the different durations of the training program (longer periods could provoke these structural changes) [38]. However, it should be noted that the electrostimulation technique to measure contractile properties has certain disadvantages, since the results can be affected by changes in fiber type, fiber size and reduced enzyme activities. Therefore, more research is needed to shed light on the possible changes in the contractile properties of muscles in people with MS after long term (>12 weeks) ST programs.

4.3. Spasticity

Spasticity showed improvement in both right and left leg after intervention in ST group, while it was unchanged in the CG. Spasticity is present in more than 60% of people with MS [15] and is a consequence of the upper motor neuron lesion. In addition, it has a negative impact

Table 3
Muscle strength, muscle activity and voluntary activation.

Outcome	Group	PRE-training		POST-training		ANCOVA (F, p, η^2)		Time effect		Group effect		Time x Group effect		Post Hoc		Inter		Intra	
		Mean	SD	Mean	SD	F	p	η^2	F	p	F	p	F	p	F	p	F	p	F
Muscle activity	STG	100.4	73.0	104.0	52.3	6.66	0.01	0.21	1.29	0.29	0.04	4.57	0.04*	0.15	-0.600	-0.05	Pre	0.968	-4.58
	CG	107.1	61.6	113.2	106.0										0.798	0.38	Post	0.234	-3.10
EMG_{max} in μV	STG	149.3	196.0	205.3	228.3	4.35	0.04	0.15	2.92	0.1	0.1	4.43	0.05*	0.15	0.602	-0.69	Pre	0.398	-2.79
	CG	100.4	67.5	109.0	88.3										0.686	0.61	Post	0.113	-4.51
EMG_{max} in %MVC	STG	191.7	161.8	299.7	338.3	2.99	0.1	0.1	3.80	0.07	0.12	4.95	0.04*	0.16	0.760	-0.69	Pre	0.184	-8.01
	CG	114.3	82.5	101.6	86.2										0.760	1.35	Post	0.668	-0.61
EMG_{max} in μV	STG	220.3	202.8	341.7	327.5	2.86	0.12	0.09	3.18	0.08	0.17	3.85	0.07*	0.18	0.902	-0.65	Pre	0.277	-0.95
	CG	116.0	81.5	96.7	75.4										0.827	1.58	Post	0.855	-3.78
EMG_{max} in %MVC	STG	244.0	131.5	363.2	265.9	4.63	0.03	0.13	3.30	0.03	0.18	12.31	0.002*	0.31	-0.600	-3.60	Pre	1.460	-3.10
	CG	205.8	75.7	173.1	84.0										1.000	0.21	Post	0.020	-0.06
Voluntary activation	STG	80.0	8.0	90.7	5.1	1.89	0.31	0.04	5.81	0.02	0.19	3.38	0.06	0.17	0.841	-6.47	Pre	0.320	-1.24
	CG	80.3	4.0	87.3	3.2										0.678	0.78	Post	0.018	-4.41

*p < 0.05 = significant time x group effect.

CG: Central Activation Ratio; CG: Control Group; EMG: Electromyography; STG: Strength Training Group; SD: Standard Deviation.

Table 4
Contractile properties.

Outcome	Group	PRE-training		POST-training		ANCOVA (F, p, η^2)		Time effect		Group effect		Time x Group effect		Post Hoc (Bonferroni)		Inter		Intra	
		Mean	SD	Mean	SD	F	p	η^2	F	p	F	p	F	p	F	p	F	p	F
Resting twitch, N	CG	20.1	11.0	19.1	12.9	0.089	0.795	0.003	0.877	0.703	0.003	0.120	0.718	0.005	1.000	0.09	Pre	1.000	0.18
	STG	18.0	8.2	18.8	7.2										1.000	0.03	Post	1.000	0.04
Resting tetanic contraction, N	CG	218.9	85.5	247.3	84.7	8.033	0.023	0.353	0.001	0.971	0.000	0.110	0.733	0.004	0.520	-4.47	Pre	1.000	0.03
	STG	222.3	85.3	241.3	72.3										0.385	-4.45	Post	1.000	0.06
1st Tw/Tet	CG	0.10	0.06	0.06	0.06	3.646	0.115	0.089	0.304	0.720	0.004	0.046	0.835	0.002	1.000	0.32	Pre	1.000	0.14
	STG	0.09	0.05	0.08	0.05										1.000	0.29	Post	1.000	0.08
Pretrained tetanic contraction, N	CG	230.4	47.3	261.9	58.4	1.198	0.383	0.042	0.324	0.727	0.008	0.038	0.859	0.001	1.000	0.23	Pre	1.000	-0.11
	STG	233.5	46.0	263.5	52.6										1.000	0.18	Post	1.000	-0.14
Pretrained twitch, N	CG	28.4	14.9	30.4	13.7	0.616	0.441	0.023	0.823	0.699	0.001	0.071	0.791	0.009	1.000	-1.14	Pre	1.000	-0.11
	STG	28.7	13.4	30.8	13.1										1.000	-1.13	Post	1.000	0.02
3rd Tw/Tet	CG	0.13	0.00	0.15	0.09	1.275	0.261	0.048	0.329	0.693	0.006	0.269	0.624	0.014	1.000	-0.26	Pre	1.000	-0.25
	STG	0.13	0.09	0.16	0.08										1.000	-0.14	Post	1.000	0.04

*p < 0.05 = significant time x group effect.

CG: Control Group; STG: Strength Training Group; SD: Standard Deviation; Tw/Tet: Twitch-Tetanic Ratio.

Table 5
Spasticity via perturbation test.

Outcome	Group	PRE-training		POST-training		ANOVA (F, p, η^2)		Time × Group effect		Group effect		Time × Group effect		Foot Hoc		Lower		EL		
		Mean	SD	Mean	SD	F	p	η^2	F	p	η^2	F	p	η^2	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
Right leg Fast swing excursions ^a	CG	65.2	22.3	65.4	20.5	1.283	0.271	0.045	5.523	0.022	0.170	10.905	0.002 [*]	0.288	0.073	0.33	1.006	-0.29	1.006	-0.29
	STG	66.3	5.6	104.6	5.2	0.139	0.734	0.094	0.018	0.894	0.001	16.303 [*]	<0.001 [†]	0.404	0.530	-1.30	0.006	-1.40	0.006	-1.40
	CG	16.0	3.6	9.7	4.2	0.139	0.734	0.094	0.018	0.894	0.001	16.303 [*]	<0.001 [†]	0.404	0.113	0.55	1.006	0.24	1.006	0.24
	STG	9.9	8.7	11.1	9.3	1.131 [*]	0.301	0.046	2.151	0.154	0.074	13.931 [*]	<0.001 [†]	0.340	0.015	1.26	0.101	-0.374	0.101	-0.374
	CG	7.1	2.6	6.4	2.6	1.131 [*]	0.301	0.046	2.151	0.154	0.074	13.931 [*]	<0.001 [†]	0.340	0.044	0.33	1.006	0.08	1.006	0.08
Distraction of activation s	STG	7.7	1.9	8.5	1.6	0.139	0.734	0.094	0.018	0.894	0.001	16.303 [*]	<0.001 [†]	0.404	0.044	-0.92	0.101	-1.00	0.101	-1.00
	CG	1.9	0.9	1.7	0.4	5.101 [*]	0.039	0.077	0.362	0.598	0.013	8.586	0.003 [*]	0.290	1.006	-0.29	1.006	-0.29	1.006	-0.29
	STG	1.7	0.1	1.7	0.1	0.482	0.488	0.018	2.897	0.112	0.091	10.941	0.002 [*]	0.286	1.006	0.29	1.006	0.29	1.006	0.29
	CG	94.3	24.2	87.2	17.8	0.482	0.488	0.018	2.897	0.112	0.091	10.941	0.002 [*]	0.286	0.105	0.55	1.006	-0.02	1.006	-0.02
	STG	67.5	10.2	101.9	8.3	0.190	0.666	0.007	0.023	0.976	0.001	8.795	0.004 [*]	0.266	0.267	-0.75	0.011	-1.17	0.011	-1.17
Number of contractions s	CG	16.6	3.9	8.5	4.0	0.190	0.666	0.007	0.023	0.976	0.001	8.795	0.004 [*]	0.266	0.394	0.45	1.006	0.379	1.006	0.379
	STG	9.8	2.6	11.0	3.1	0.488	0.434	0.025	8.856	0.007	0.296	16.205	<0.001 [†]	0.375	0.045	-0.75	0.001	-0.42	0.001	-0.42
	CG	6.8	1.9	3.8	2.3	0.488	0.434	0.025	8.856	0.007	0.296	16.205	<0.001 [†]	0.375	0.315	0.76	1.006	-0.50	1.006	-0.50
	STG	7.5	1.8	4.8	1.8	0.488	0.434	0.025	8.856	0.007	0.296	16.205	<0.001 [†]	0.375	0.003	-0.07	0.003	-1.37	0.003	-1.37
	CG	1.5	0.2	1.8	0.3	16.844	0.003	0.386	0.011	0.917	0.000	3.674	0.066	0.126	0.006	-0.08	1.006	-0.23	1.006	-0.23
Left leg Fast swing excursions ^a	CG	1.5	0.2	1.8	0.3	16.844	0.003	0.386	0.011	0.917	0.000	3.674	0.066	0.126	1.006	-0.29	1.006	-0.29	1.006	-0.29
	STG	1.7	0.1	1.7	0.1	0.482	0.488	0.018	2.897	0.112	0.091	10.941	0.002 [*]	0.286	0.105	0.55	1.006	-0.02	1.006	-0.02
	CG	94.3	24.2	87.2	17.8	0.482	0.488	0.018	2.897	0.112	0.091	10.941	0.002 [*]	0.286	0.267	-0.75	0.011	-1.17	0.011	-1.17
	STG	67.5	10.2	101.9	8.3	0.190	0.666	0.007	0.023	0.976	0.001	8.795	0.004 [*]	0.266	0.394	0.45	1.006	0.379	1.006	0.379
	CG	16.6	3.9	8.5	4.0	0.190	0.666	0.007	0.023	0.976	0.001	8.795	0.004 [*]	0.266	0.045	-0.75	0.001	-0.42	0.001	-0.42
Distraction of activation s	CG	6.8	1.9	3.8	2.3	0.488	0.434	0.025	8.856	0.007	0.296	16.205	<0.001 [†]	0.375	0.315	0.76	1.006	-0.50	1.006	-0.50
	STG	7.5	1.8	4.8	1.8	0.488	0.434	0.025	8.856	0.007	0.296	16.205	<0.001 [†]	0.375	0.003	-0.07	0.003	-1.37	0.003	-1.37
	CG	1.5	0.2	1.8	0.3	16.844	0.003	0.386	0.011	0.917	0.000	3.674	0.066	0.126	0.006	-0.08	1.006	-0.23	1.006	-0.23
	STG	1.7	0.1	1.7	0.1	0.482	0.488	0.018	2.897	0.112	0.091	10.941	0.002 [*]	0.286	1.006	-0.29	1.006	-0.29	1.006	-0.29
	CG	94.3	24.2	87.2	17.8	0.482	0.488	0.018	2.897	0.112	0.091	10.941	0.002 [*]	0.286	0.105	0.55	1.006	-0.02	1.006	-0.02

^ap < 0.05 = significant time × group effect.

CG: Control Group; STG: Strength Training Group; SD: Standard Deviation.

on other important variables, such as mobility, balance and functional capacity [29]. Although classic approaches, such as those by Bobath et al. [40], have discouraged heavy ST in the rehabilitation of the spasticity, numerous studies have confirmed moderate improvements in spasticity after ST programs in different populations with spasticity disorders, including MS [10,41]. A systematic review with meta-analysis carried out by Ada et al. [42] confirmed that not only ST is not related to worsening spasticity, but that the increase in lower limb strength causes a decrease in this variable. Based on these results, it seems clear that ST programs should be a fundamental pillar in the rehabilitation of patients with spasticity problems, since it is a non-pharmacological treatment option.

5. Limitations

The study has some limitations. The sample (n = 30) was a moderate size and presented high heterogeneity, where the interpretation of the results should be taken with caution. Another major limitation of the study is that a traditional strength training group (without the concentric phase at maximum voluntary velocity) was not included. In addition, only persons with low-moderate disability (EDSS < 5) were recruited, so the results of this study need to be applied to a population with higher disability. Furthermore, muscle biopsies were not performed to analyze the contractile properties of the muscle, which impedes the differentiation of the underlying mechanisms that explain the non-changes in this variable. As future lines of research, we recommend that sEMG decomposition to estimate the changes in firing rates and in the pattern of motor unit recruitment after physical exercise program.

6. Conclusions

Ten weeks of lower-limb FVCST, three times per week with moderate-high intensity and fast concentric phase contractions, improves muscle activity and maximal neural drive, as well as spasticity in people with MS. However, contractile properties remain unchanged. Previous studies conducted by this group [43] have also shown the efficacy of this training modality in improving rate of force development and mobility in this population, making FVCST a type of training that shows promising results in the MS population.

Data availability statement

The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

Financial disclosure

Nothing to report.

Funding sources for study

Nothing to report.

Registration number

This study was registered in ClinicalTrials.gov (Identifier: NCT04452760).

Declaration of Competing Interest

Nothing to report.

Data availability

Data will be made available on request.

E. Andueza-Carmona et al.

Physiology & Behavior 255 (2022) 113032

Acknowledgements

This work has been supported partially by the Spanish Ministry of Education, Culture and Science through the National Program FPU.

References

- [1] C. Wilton, E. Klug, L. Beckman, et al., Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: insight from the Atlas of MS, third edition, *Mult. Scler. J.* 26 (2020) 1016–1021.
- [2] T.J. Shallice, G.J. Duncan, D. Bannister, Chronic demyelination and axonal degeneration in multiple sclerosis: pathogenesis and therapeutic implications, *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 21 (2021) 26.
- [3] S. Mrazek, L.G. Hyatt, H. Bove Jackson, et al., Neurophysiological impairment in multiple sclerosis: central and peripheral motor pathways, *Acta Neurol. Scand.* 142 (2020) 401–415.
- [4] C. Leberich, B. Goh, A. Williams, et al., Neuroplasticity in multiple sclerosis: from basic science to clinical translation, *Lancet Neurol.* 19 (2020) 679–688.
- [5] L. Camacho, J.J. Serradell, S. Galvis, et al., Postural control deficits in people with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis, *Gait Posture* 91 (2021) 493–497.
- [6] L. Camacho, S. Galvis, S. Courts, Gait deficits in people with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis, *Gait Posture* 91 (2021) 25–32.
- [7] A.Y. Ng, K.S. Miller, D. Collins, et al., Functional relationships of central and peripheral muscle atrophy in multiple sclerosis, *Muscle and Nerve* 29 (2004) 549–552.
- [8] P. Arnold, C. Reuter, The influence of strength training on muscle activation in elderly persons: a systematic review and meta-analysis, *Exp. Gerontol.* 56 (2014) 50–62.
- [9] N.D.H. Jenkins, A.A. Mouskouri, E.C. Hill, et al., Greater neural adaptation following high- vs. low-load resistance training, *Front. Humanc. Sci.* (2017) 301.
- [10] P. Agard, E.B. Skarason, J.L. Anderson, et al., Increased rate of force development and neural drive of human skeletal muscle following resistance training, *J. Appl. Physiol.* 93 (2002) 1310–1320.
- [11] M.S. Rindard, J. Helgerud, M. Grøten, et al., Reduced neural drive after maximal strength training in multiple sclerosis patients, *Res. J. Appl. Physiol.* 110 (2011) 421–425.
- [12] U. Dulgas, E. Swanger, C. Landi, et al., Neural drive increases following resistance training in patients with multiple sclerosis, *J. Neurosci.* 26 (2006) 1023–1025.
- [13] S. Trapp, B. Gallagher, M. Hartley, et al., Single muscle fiber contractile properties in young and old men and women, *J. Physiol.* 553 (2003) 47.
- [14] P. Agard, J.L. Anderson, P. Dyllos-Poulson, et al., A mechanism for increased contractile strength of human skeletal muscle in response to strength training changes in muscle architecture, *J. Neurosci.* 24 (2004) 613–625.
- [15] M.A. Rizzo, G.C. Hoffmeister, J. Trommsdorff, et al., Persistence and increase of specificity acquired by multiple sclerosis patients, *Mult. Scler. J.* 10 (2004) 209–203.
- [16] E.L. Devine, Rehabilitation in practice: quantity management, *Chia. Rehabilit.* 24 (2010) 283–304.
- [17] B. Aarseth, M. Hansen, C. Vile, Correlations between quantity and quality of life in patients with multiple sclerosis: the CANTILE study, *Am. J. Neuronal.* 123 (2010) 253–256.
- [18] A. Moxon, G. Martinez, E. Aulis, et al., Effect of aerobic strength training on affect, focus, quantity and muscle weakness in people with multiple sclerosis: proof-of-concept single-system case series, *Phys. Ther.* 100 (2020) 1143–1152.
- [19] L.B. de Rosa-Domingo, E.L. Cuthan, L.L. Atarot, et al., Why does velocity endurance training should be prioritized for elderly people, *Strength Cond. J.* 41 (2019) 109–114.
- [20] L.B. de Rosa-Domingo, C. de la Rocha-Perez, A.J. Skold, et al., Effects of resistance training on aerobic velocity on elderly adults: functional capacity: a systematic review and meta-analysis of randomized trials, *Exp. Gerontol.* 129 (2019) 110731.
- [21] R.J. Thompson, R.L. Snow, F. Ruchhof, et al., Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria, *Lancet Neurol.* 17 (2018) 162–173.
- [22] E.O. Fowler, A.J. Swigson, T.W. Ho, Sensitivity of the pyramidal test for ataxia quantity in persons with cerebral palsy, *Dev. Med. Child Neurol.* 42 (2000) 183–184.
- [23] J. Kim, W. Shin, How to do random allocation (Randomization), *Chia. Orthop. Surg.* 4 (2014) 103–104.
- [24] T. Kjellberg, E. Vingth, D. Longaker-Christiansen, et al., Relationship between muscle strength parameters and functional capacity in persons with mild to moderate degree multiple sclerosis, *Mult. Scler. Relat. Disord.* 4 (2015) 131–138.
- [25] J. Helgerud, S.N. Thoresen, J. Hoff, et al., Maximal strength training in persons with Parkinson's disease: impact on different neural fibres, force-generating capacity, and functional performance, *J. Appl. Physiol.* 129 (2020) 485–490.
- [26] S. Teófilo F de, R.F. Garcia, J.A.H. Monda, et al., Electric load training for multiple sclerosis patients: a pilot study, *J. Phys. Ther. Sci.* 23 (2011) 307–311.
- [27] T. Kjellberg, E. Vingth, L. De Flato, et al., Neuroanatomic adaptation to long-term progressive resistance training translates to improved functional capacity for people with multiple sclerosis and is maintained at follow-up, *Mult. Scler. J.* 21 (2015) 599–611.
- [28] J.F. Pothof, A.G. Williams, The adaptations to strength training: morphological and neurobiological mechanisms to increased strength, *Sports Med.* 37 (2007) 143–164.
- [29] J. Shamban, C.D. Riosmena, A. Garcia, et al., The kinetics and outcomes of orsed adaptations to resistance training, *Res. J. Appl. Physiol.* 111 (2010) 679–682.
- [30] D.J.P. Cooney, J.J. Wilkins, Crossbridge mechanisms of muscle weakness in multiple sclerosis, *Muscle and Nerve* 27 (2003) 450–464.
- [31] P. Huang, J.F. Sobush, S.C. Gandhin, et al., Passive mechanical properties of post-exercise in people with multiple sclerosis, *Chia. Biomech.* 24 (2009) 291–294.
- [32] H.R. Chaffin, L.H. Larkin, P.S. Calvert, et al., Effects of high- and low-velocity resistance training on the contractile properties of skeletal muscle fibers from young and older humans, *J. Appl. Physiol.* 111 (2011) 1023–1030.
- [33] T. Kato, E. Masaki, Y. Ito, Resistance training induces similar adaptations of upper and lower body muscles between sexes, *Sci. Reports* 11 (2021) 1–10.
- [34] A.J. Sitkevich, Adaptation to low-power mechanical properties of skeletal muscle in elderly patients of sex, *J. Appl. Physiol.* 120 (2019) 1492–1495.
- [35] U. Dulgas, E. Swanger, J. Jakubson, et al., Muscle fiber size increases following resistance training in multiple sclerosis, *Mult. Scler.* 18 (2010) 1367–1370.
- [36] J. Wang, U. Dulgas, Y. Vashistha, et al., High intensity exercise in multiple sclerosis: effects on muscle contractile characteristics and exercise capacity: a randomized controlled trial, *PLoS ONE* 10 (2015), e0139607.
- [37] S.S. Hiday, R.S. Nayak, F.C. Aggarwal, et al., Effects of high-intensity resistance training on untrained elderly men. II. Muscle fiber characteristics and neuromuscular relationships, *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 50 (1995) 347–354.
- [38] L. Mastroianni, P. Bardi, C. Bishop, et al., The benefits of strength training on cardiovascular system health: practical applications for interdisciplinary care, *Sports Med.* 50 (2020) 1431–1438.
- [39] J.J. Gonzalez, E. Gagnier, A. Pruss, et al., Influence of quantity on mobility and balance in persons with multiple sclerosis, *J. Neurol. Phys. Ther.* 15 (2011) 128–133.
- [40] B. Babak, *Adult hemiplegic evaluation and treatment*, Berta Babak, Tron. (1999).
- [41] J. Alad del Bazar, Y. Tabares Iglesias, Effect of resistance exercise in patients with amyotrophic lateral sclerosis: systematic review, *Apert Sports Med.* 36 (2021), 100306.
- [42] L. Ahn, S. Dorsch, C.H. Cooney, Strengthening interventions increase strength and improve activity after stroke: a systematic review, *Arch. J. Physiother.* 52 (2006) 241–245.
- [43] E. Andueza-Carmona, D.J. Ramos-Campo, L.H. Chang, et al., High-velocity resistance training improves force development and mobility in multiple sclerosis, *Int. J. Sports Med.* 1 (2021) 1–7.

Artículo científico nº 13

Article

The Impact of Resistance Training Program on Static Balance in Multiple Sclerosis Population: A Randomized Controlled Trial Study

Luis Andreu-Caravaca ^{1,2,*}, Domingo J. Ramos-Campo ³, Pedro Manonelles ², Linda H. Chung ⁴, Salvador Ramallo ⁵ and Jacobo A. Rubio-Arias ⁶

¹ Faculty of Sport, Catholic University of Murcia, 30107 Murcia, Spain

² International Chair of Sports Medicine, Catholic University of Murcia, 30107 Murcia, Spain; pmanonelles@ucam.edu

³ LIFE Research Group, Department of Health and Human Performance, Faculty of Physical Activity and Sport Science-INEF, 28001 Madrid, Spain; domingojesus.ramos@upm.es

⁴ UCAM Research Center for High Performance, Catholic University of Murcia, 30107 Murcia, Spain; lchung@ucam.edu

⁵ Department of Quantitative Methods for Business and Economics, University of Murcia, 30100 Murcia, Spain; salvador.ramallo@um.es

⁶ Health Research Centre, Department of Education, Faculty of Educational Sciences, University of Almería, 04120 Almería, Spain; jararias@ual.es

* Correspondence: landreu@ucam.edu; Tel.: +34-968278800



Citation: Andreu-Caravaca, L.; Ramos-Campo, D.J.; Manonelles, P.; Chung, L.H.; Ramallo, S.; Rubio-Arias, J.A. The Impact of Resistance Training Program on Static Balance in Multiple Sclerosis Population: A Randomized Controlled Trial Study. *J. Clin. Med.* **2022**, *11*, 2405. <https://doi.org/10.3390/jcm11092405>

Academic Editors: Joel T. Cramer and Joeri Sigala

Received: 24 March 2022

Accepted: 22 April 2022

Published: 25 April 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: Background: Multiple sclerosis (MS) is a neurological disease that affects balance. Among the non-pharmacological strategies to improve this variable, physical exercise is one of the most widely used. However, the benefits of some types of training, such as resistance training, on static balance in this population are still unclear. This study aims to analyze the effects of a resistance training (RT) intervention on balance in people with MS. Methods: Thirty people with MS were randomized to either an experimental ($n = 18$) or a control ($n = 12$) group. The RT group performed 10 weeks of lower limb resistance training with a concentric phase at maximum velocity. Static balance was measured before and after intervention. Results: No significant group \times time interaction effects were found (ANOVA test) in any of the variables at the end of the intervention. No intragroup differences were found before or after the intervention in the balance variables. Conclusions: Resistance training with a concentric phase at maximum velocity showed no impact on balance in our sample. Future studies should examine programs of longer duration or combined with other types of training, such as balance training, with the aim of obtaining improvements in this variable in people with MS.

Keywords: neurological disorders; stabilometry; strength training; postural control

1. Introduction

Multiple sclerosis (MS) is a chronic progressive disease of the central nervous system that disrupts a wide range of functions, including cognition, muscle strength, coordination, vision, speech, and sensation [1–3]. Some of these symptoms cause gait and balance impairments [4]. In addition, balance is impaired in people with MS, even in the absence of clinical disability [4]. This impairment can lead to an increase in risk of falls, as well as decreased autonomy and mobility [5].

According to the available evidence, it is generally established that people with MS have worse balance control than healthy people. Analyses of balance using a force platform show greater oscillations in the lateral and sagittal planes in people with MS compared to non-MS subjects [5–7]. In addition, studies demonstrate that those individuals with MS who presented greater displacements of the center of pressure during the static balance test are at greater fall risk than those with smaller displacements [5,7,8]. Similarly, Sosnoff et al. [5]

showed that those patients classified as 'fallers' presented higher displacement velocities in the mediolateral (SDV_{ML}) and anteroposterior (SDV_{AP}) planes as well as in the total displacement velocity (MTV) than 'non-fallers'. From a biomechanical point of view, the displacement of the center of pressure (measured through stabilometry variables) represents a marker of energy expenditure required to maintain balance [9]. Therefore, an improvement in these variables would lower energy expenditure while standing. A better energy economy could reduce fatigue during walking or the performance of daily living tasks in people with MS. Therefore, it is important to include tools in the rehabilitation process of patients with MS that have the capacity to improve balance variables.

Improving balance is a vital goal of rehabilitators because of the close relationship between balance and the risk of falls or the need to use balance aids [5]. Therefore, in recent years, there has been a growing interest in the scientific community to assess and improve balance in this population. Multisensory training programs, aerobic training, resistance training, yoga, pilates, tai chi, and various neurotherapeutic strategies have been some of the most widely used protocols by rehabilitators, trainers, and scientists [10–12]. However, although some of these types of training are widely used and have shown small benefits in balance, these improvements are generally not clinically relevant. Therefore, it is necessary to modify some of the variables of these types of training to enhance improvements in balance.

Previous studies have analyzed the effects of traditional resistance training on balance, finding moderate benefits in the MS population [13,14]. However, according to a recent study, the control of movement velocity in resistance training program is a variable that could modulate the neuromuscular adaptations [15]. Therefore, resistance training with the concentric phase at maximum velocity (FVCRT) could be an alternative type of training that enhances the benefits of the neuromuscular system, and consequently improves balance in the population with MS. In this context, to the best of our knowledge, only one study has analyzed the benefits of FVCRT on balance in people with MS [16]. This study found improvements after 8 weeks of FVCRT in a sample of 7 people with moderate MS disability. However, the small sample size, the use of clinical tests and not posturography, as well as the lack of a control group in the study by Karpatkin et al. [16] requires that a randomized clinical trial (RCT) be conducted to confirm the promising results previously found.

Although many studies have examined the benefits of exercise on balance in people with MS, there is insufficient evidence to show the real effects of resistance training programs, and specifically FVCRT, on static balance, measured by force platform, in people with MS. Therefore, the main objective of this RCT was to analyze the effects of a 10 week lower limb FVCRT on static balance with open and closed eyes in people with MS. Our hypothesis was that FVCRT would have a positive effect on balance.

2. Materials and Methods

2.1. Study Design and Testing Procedure

A 10 week randomized, controlled, single-blinded intervention was conducted in the UCAM Sport Center (Murcia, Spain). Participants were randomly assigned to either a resistance training group [RTG] ($n = 18$) or control group [CG] ($n = 12$). All testing sessions were performed at the same time of day to avoid differences in circadian rhythms, and the temperature (21 – 22 °C) and humidity (55 – 60%) were regulated. Balance was measured before and after the FVCRT in both RTG and CG. The Catholic University of Murcia's Science Ethics Committee approved this study in accordance with the Declaration of Helsinki [17]. The consort guidelines for RCT were followed, and the study was registered at ClinicalTrials.gov (identifier: NCT04452760).

2.2. Participants

Thirty people with MS were recruited through the local MS association. A board-certified neurologist diagnosed the participants with relapsing–remitting or secondary progressive MS, according to the McDonald criteria [18]. A randomization table with a

ratio of 3:2 (3 participants to RTG, 2 participants to CG) randomly allocated the participants to the groups. To be included in the study, people with MS had to be in the stable phase of the disease and ambulatory (walk independently for >100 m). The exclusion criteria were as follows: (1) Expanded Disability Status Scale ≤ 1 or ≥ 6 ; (2) experienced a relapse within the prior 12 months; (3) used corticosteroid treatment within the last 2 months; (4) involved in a training program within the prior 4 months. Signed informed consent was obtained prior to the start of the study. If a participant experienced an attack influencing the pyramidal functions or if they completed fewer than 90% of the planned training sessions, they were excluded from the study or final analysis.

2.3. Procedures

The RTG completed 10 weeks of lower-limb FVCRT, three times per week on alternating days. Forty-eight hours of rest was provided between sessions. Participants began with a standardized warm-up that consisted of 5 min on a stationary bicycle, mobility of lower-limbs, and 5 repetitions at 40% 1-RM on each machine. Next, 4 lower-limb exercises (leg press, leg extension, hip extension, and seated calf raise) were performed on conventional weight machines (Technogym, Cesena, Italy). Unilateral leg press and hip extension were performed to account for strength differences between limbs. Previous recommendations were used for intensity (60–75% 1-RM), sets (2–4), repetitions (8–15), and rest between sets (120 s) [15,19]. See Supplementary Table S1 for more details regarding the training protocol. Participants were told to avoid muscle failure and to leave 2 repetitions in reserve. In addition, participants were instructed to lower the weight in a controlled manner with a brief pause at the end, followed by fast, maximal force production in the concentric phase to maximally engage the neural component [15]. The training load for each exercise was individualized based on the 1-repetition maximum (1-RM), which was calculated before study commencement. The 1-RM load was estimated by having the participants complete 4 sets of each exercise with the following procedure: 1 set of 10 repetitions at 50% of the perceived 1-RM, 1 set of 5 repetitions at 75% of the perceived 1-RM, and 1 set of 1 repetition at 100% of 1-RM. Five minutes of rest was given between sets. If more than 1 repetition in the last set could be performed, then the 1-RM was estimated using previous recommendations [20,21]. The load intensified by 2–5% if the participants completed 2 or more repetitions than the stipulated ones, always leaving 2 repetitions in reserve [22]. At the end of each session, an exercise diary was recorded for each participant (e.g., type of exercise, the weight lifted, the repetition number, and the number of completed sets). The same researcher, specialized in strength and conditioning training and certified by NSCA-CPT, supervised all of the exercise sessions (groups of 4 participants). No intervention was provided to the CG.

2.4. Outcomes Measures

A different investigator performed the pre–post testing measurements and was blinded to group allocation. Due to the nature of the intervention (resistance training vs. no exercise), participants were not blinded to the intervention. However, CG participants were invited to perform the 10 weeks of lower-limb FVCRT after the termination of the study. Static balance was measured in eyes-closed and eyes-open conditions. The outcome measures were: the mean anterior/posterior displacement (MAPD; mm), mean medial/lateral displacement (MMLD; mm), total sway displacement (TSD; mm), sway area (SA; mm²), mean total velocity (MTV; mm/s), phase plane portrait anterior/posterior (PPP_{AP}; a.u.), medial/lateral (PPP_{ML}; a.u.) and anterior/posterior–medial/lateral (PPP_{AP-ML}; a.u.), standard deviation of velocity anterior/posterior (SDV_{AP}; mm/s) and medial/lateral (SDV_{ML}; mm/s), and standard deviation of amplitude anterior/posterior (SDA_{AP} (mm) and medial/lateral (SDA_{ML} (mm)).

2.5. Testing Procedures

Each assessment was conducted by the same researcher. Prior to testing, a standardized warm-up of 5 min on a cycle ergometer at 50 W and a dynamic stretching routine were performed. Prior to the start of the study, participants came to the laboratory to familiarize themselves with the tests, then 48 h later they returned to carry out the measurements. The same tests were carried out following the 10 week intervention.

2.6. Balance

During the static balance measurements, the participant stood quietly over a portable force platform (Kistler 9286BA, Kistler Group, Winterthur, Switzerland) barefoot, with the legs shoulder-width apart and the arms hanging at the sides. Each participant completed two 30 s trials with the eyes open and two 30 s trials with the eyes closed, before and after the 10 week intervention. A two minute rest period was provided between trials. The trial with the best balance results for each test was analyzed. The MAPD, MMLD, TSD, SA, MTV, PPP_{AP} , PPP_{ML} , PPP_{AP-ML} , SDV_{AP} , SDV_{ML} , SDA_{AP} , and SDA_{ML} variables were calculated using the following formulas [23].

$$MAPD = \frac{\sum ABS\left(Y_i - \frac{\sum(Y_i)}{N}\right)}{N}$$

$$MMLD = \frac{\sum ABS\left(X_i - \frac{\sum(X_i)}{N}\right)}{N}$$

$$TSD = \sum \sqrt{(Y_{i+1} - Y_i)^2 + (X_{i+1} - X_i)^2}$$

$$Area = 2\pi f_{0.05(2N-2)} \sqrt{\sigma_x^2 \sigma_y^2 - \sigma_{xy}^2}, \text{ where } \sigma_{xy} = \frac{\sum (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{N}$$

$$MTV = \frac{1}{T} \sum_{i=1}^T \sqrt{(x_{i+1} - x_i)^2 + (y_{i+1} - y_i)^2}$$

$$PPP_{AP} = \sqrt{\sigma_x^2 + \sigma_y^2}$$

$$PPP_{ML} = \sqrt{\sigma_y^2 + \sigma_x^2}$$

$$PPP_{AP-ML} = \sqrt{\sigma_x^2 + \sigma_y^2}$$

$$SDV_{AP} = \sqrt{\frac{\sum (v_{xi} - \bar{v})^2}{N-1}}, \text{ where } v_{xi} = \frac{x_{i+1} - x_i}{t_{i+1} - t_i}$$

$$SDV_{ML} = \sqrt{\frac{\sum (v_{yi} - \bar{v})^2}{N-1}}, \text{ where } v_{yi} = \frac{y_{i+1} - y_i}{t_{i+1} - t_i}$$

$$SDA_{AP} = \sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{N-1}}$$

$$SDA_{ML} = \sqrt{\frac{\sum (y_i - \bar{y})^2}{N-1}}$$

2.7. Statistical Analyses

R software (3.6.0) was used to perform the statistical analyses. Values over 3 standard deviations were considered outliers. The Shapiro–Wilk test verified the normality of the group distributions, while Bartlett’s test determined the homogeneity between variances. In case of non-normality, the non-parametric Fligner test together with Levene’s test were performed. At baseline, no differences between groups were found with the Bayes factor

(Bayes factors < 0.3, 0.3–1, 1–3, and >3 represents evidence of no difference, equal evidence, moderate evidence of difference, and strong evidence of difference, respectively), as well as with the *t*-test in case of normality and with the Wilcoxon test and the nonparametric permutation test in case of non-normality.

In addition, a two-way mixed ANOVA analysis (in cases of bad violation of the assumptions, mainly the homogeneity of variances assumption, the Kruskal–Wallis test would be performed as the nonparametric version of the ANOVA test, whose effects would be interpreted with the Wilcoxon test, although in our case this was not necessary) was performed for each variable to analyze the effects of the trial with a general linear model with two time points (pre and post) and two groups (RTG and CG). Together with the assumptions of normality and variance, the assumption of homogeneity in covariances was tested with Box's M test, and the Mauchly sphericity correction was applied. Post-hoc effects were evaluated with a pairwise *t*-test with Bonferroni correction.

In addition, the effect size was determined via general eta squared (η^2) test for variance analysis and Cohen's *d* to calculate the standardized difference between two means. Here, η^2 values around 0.01, 0.06, and >0.14 represented small, medium, and large effects, respectively. Cohen's *d* values of 0.2, 0.5, and 0.8 represented small, moderate, and large effects, respectively. Statistical significance was established at $p < 0.05$. Furthermore, a two-way mixed ANCOVA test was performed to analyze possible covariate controls (age, EDSS, and height).

On the other hand, for each of the trials, a multivariate test was performed to evaluate the significance of the training as a whole. In this case, possible outliers were evaluated using Mahalanobis distance and normality was evaluated with the multivariate Shapiro–Wilk test. The difference between pre and post means was analyzed with the Hotelling test, whereas the homogeneity in covariances was evaluated with the Box's M test and a two-way RM MANOVA was performed to evaluate interactions with time and group by also controlling for covariates in two-way MANCOVA.

3. Results

Participant's characteristics and a flowchart are presented in Table 1 and Figure 1, respectively. All participants completed the intervention and were included in the data analysis. No participant showed adverse effects related to the resistance training program.

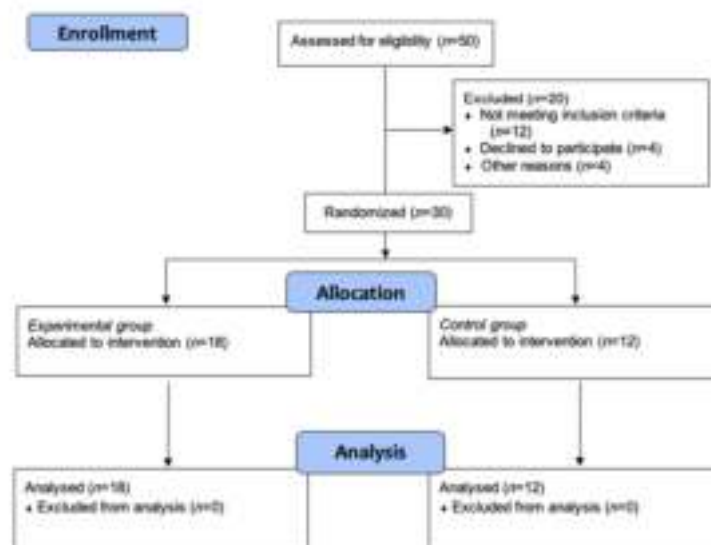


Figure 1. Study flowchart.

Table 1. Participant characteristics.

Characteristics	All (n = 30)	RTG (n = 18)	CG (n = 12)	p
Age (years)	46.21 ± 10.43	44.89 ± 10.62	48.36 ± 10.23	0.394
Sex (men/women)	15/15	10/8	5/7	
MS phenotype (RR/SP)	27/3	16/2	11/1	
EDSS	3.21 (1.00–6.00)	3.17 (1.00–6.00)	3.27 (1.50–5.50)	
Weight (kg)	68.51 ± 11.55	67.19 ± 10.63	70.67 ± 13.17	0.442
Height (cm)	166.86 ± 6.95	166.44 ± 7.32	167.54 ± 6.58	0.687
BMI (kg m ⁻²)	24.56 ± 3.29	24.26 ± 3.12	25.06 ± 3.64	0.534
Fat mass (%)	26.47 ± 8.72	25.92 ± 8.28	27.34 ± 9.69	0.680

Data are presented as means ± SD. Significance was set at $p = 0.05$. BMI: Body Mass Index; CG: Control Group; EDSS: Expanded Disability Status Scale; MS: Multiple Sclerosis; RR: Relapsing–Remitting; RTG: Resistance Training Group; SP: Secondary-Progressive.

Firstly, in the open and closed eyes conditions, no difference was observed between groups at baseline in any of the variables (Tables 2 and 3).

Table 2. Group comparisons of baseline measurements in eyes-open balance test.

Outcomes	All (n = 30)	RTG (n = 18)	CG (n = 12)	p
SA (mm ²)	5.35 ± 4.11	5.00 ± 3.93	5.49 ± 3.76	0.731
TSD (mm)	917.00 ± 183.00	914.00 ± 191.00	870.00 ± 149.00	0.803
MAPD (mm)	2.24 ± 1.06	2.04 ± 1.10	2.54 ± 1.21	0.264
MMLD (mm)	4.20 ± 1.80	4.39 ± 2.00	4.15 ± 1.67	0.729
SDA _{AP} (mm)	5.23 ± 2.20	5.38 ± 2.27	5.16 ± 2.06	0.785
SDA _{ML} (mm)	2.85 ± 1.31	3.22 ± 1.46	2.64 ± 1.43	0.299
SDV _{AP} (mm/s)	22.57 ± 5.91	21.90 ± 4.17	22.40 ± 6.86	0.834
SDV _{ML} (mm/s)	26.45 ± 6.40	26.9 ± 6.84	24.30 ± 5.30	0.259
PPP _{AP} (a.u.)	23.32 ± 6.03	22.8 ± 4.40	23.10 ± 6.94	0.876
PPP _{ML} (a.u.)	26.77 ± 6.42	27.20 ± 6.83	24.60 ± 5.30	0.275
PPP _{AP/ML} (a.u.)	36.06 ± 7.30	35.80 ± 7.26	34.50 ± 6.48	0.629
MTV (mm/s)	30.59 ± 6.12	30.30 ± 6.38	29.00 ± 4.93	0.504

Data are presented as means ± SD. Significance was set at $p = 0.05$. CG: Control Group; MAPD: Mean Anterior/Posterior Displacement; MMLD: Mean Medial/Lateral Displacement; MTV: Mean Total Velocity; PPP_{AP}: Phase Plane Portrait Anterior/Posterior; PPP_{ML}: Phase Plane Portrait Medial/Lateral; PPP_{AP/ML}: Phase Plane Portrait Anterior/Posterior-Medial/Lateral; RTG: Resistance Training Group; SA: Sway Area; SDA_{AP}: Standard Deviation of Amplitude Anterior/Posterior; SDA_{ML}: Standard Deviation of Amplitude Medial/Lateral; SDV_{AP}: Standard Deviation of Velocity Anterior/Posterior; SDV_{ML}: Standard Deviation of Velocity Medial/Lateral; TSD: Total Sway Displacement.

Table 3. Group comparisons of baseline measurements in eyes-closed balance test.

Outcomes	All (n = 30)	RTG (n = 18)	CG (n = 12)	p
SA (mm ²)	6.68 ± 5.49	5.25 ± 5.08	6.34 ± 3.71	0.552
TSD (mm)	1005.00 ± 265.00	1085.00 ± 270.00	962.00 ± 85.80	0.316
MAPD (mm)	2.47 ± 1.68	2.14 ± 0.89	2.22 ± 1.68	0.803
MMLD (mm)	5.82 ± 3.05	5.16 ± 3.03	6.22 ± 2.72	0.339
SDA _{AP} (mm)	7.16 ± 3.58	6.20 ± 3.48	7.65 ± 3.26	0.270
SDA _{ML} (mm)	3.14 ± 2.07	2.80 ± 2.07	2.79 ± 1.20	0.985
SDV _{AP} (mm/s)	28.61 ± 9.21	26.70 ± 7.62	28.30 ± 7.65	0.600
SDV _{ML} (mm/s)	28.13 ± 6.27	28.10 ± 6.19	26.30 ± 4.47	0.389
PPP _{AP} (a.u.)	29.55 ± 9.49	27.70 ± 8.03	29.40 ± 7.89	0.598
PPP _{ML} (a.u.)	28.44 ± 6.27	28.30 ± 6.19	26.70 ± 4.69	0.456
PPP _{AP/ML} (a.u.)	42.47 ± 10.12	41.30 ± 9.96	41.10 ± 6.93	0.947
MTV (mm/s)	35.95 ± 8.26	33.30 ± 8.45	34.60 ± 5.53	0.811

Data are presented as means ± SD. Significance was set at $p = 0.05$. CG: Control Group; MAPD: Mean Anterior/Posterior Displacement; MMLD: Mean Medial/Lateral Displacement; MTV: Mean Total Velocity; PPP_{AP}: Phase Plane Portrait Anterior/Posterior; PPP_{ML}: Phase Plane Portrait Medial/Lateral; PPP_{AP/ML}: Phase Plane Portrait Anterior/Posterior-Medial/Lateral; RTG: Resistance Training Group; SA: Sway Area; SDA_{AP}: Standard Deviation of Amplitude Anterior/Posterior; SDA_{ML}: Standard Deviation of Amplitude Medial/Lateral; SDV_{AP}: Standard Deviation of Velocity Anterior/Posterior; SDV_{ML}: Standard Deviation of Velocity Medial/Lateral; TSD: Total Sway Displacement.

However, a moderate effect was found on PPP_{AP} in the eyes-open balance test and SDV_{ML} in eyes-closed balance test after the training. In addition, there was a trend where

the RTG maintained their values, whereas it worsened in the CG. However, the variance observed in the eyes-closed measurements were high and prevented the detection of a significant effect (Tables 4 and 5).

Table 4. Group comparisons in eyes-open balance test after intervention.

Outcomes	RTG	CG	BF	t Test	p
SA (mm ²)	5.12 ± 4.25	6.10 ± 4.86	0.398	-0.59	0.55
TSD (mm)	893.00 ± 204.00	1006.00 ± 163.00	0.894	-1.65	0.11
MAPD (mm)	1.99 ± 0.77	2.59 ± 1.16	0.993	-1.57	0.13
MMLD (mm)	3.94 ± 1.68	4.34 ± 1.98	0.398	-0.60	0.55
SDA _{AP} (mm)	5.54 ± 2.52	4.91 ± 2.13	0.429	-0.74	0.456
SDA _{ML} (mm)	2.50 ± 0.99	3.28 ± 1.32	1.192	-1.73	0.097
SDV _{AP} (mm/s)	21.20 ± 5.85	25.80 ± 6.81	1.377	-1.88	0.074
SDV _{ML} (mm/s)	26.00 ± 6.42	28.50 ± 6.79	0.504	-0.97	0.341
PPP _{AP} (a.u.)	22.00 ± 6.01	26.40 ± 6.84	1.278	-1.84	0.080
PPP _{ML} (a.u.)	26.30 ± 6.52	29.00 ± 6.67	0.553	-1.10	0.284
PPP _{AP/ML} (a.u.)	34.90 ± 8.01	39.70 ± 6.66	1.040	-1.78	0.087
MTV (mm/s)	29.80 ± 6.81	33.50 ± 5.49	0.861	-1.62	0.117

Data are presented as mean ± SD. Significance was set at $p < 0.05$. CG: Control Group; MAPD: Mean Anterior/Posterior Displacement; MMLD: Mean Medial/Lateral Displacement; MTV: Mean Total Velocity; PPP_{AP}: Phase Plane Portrait Anterior/Posterior; PPP_{ML}: Phase Plane Portrait Medial/Lateral; PPP_{AP/ML}: Phase Plane Portrait Anterior/Posterior-Medial/Lateral; RTG: Resistance Training Group; SA: Sway Area; SDA_{AP}: Standard Deviation of Amplitude Anterior/Posterior; SDA_{ML}: Standard Deviation of Amplitude Medial/Lateral; SDV_{AP}: Standard Deviation of Velocity Anterior/Posterior; SDV_{ML}: Standard Deviation of Velocity Medial/Lateral; TSD: Total Sway Displacement.

Table 5. Group comparisons in eyes-closed balance test after intervention.

Outcomes	RTG	CG	BF	t Test	p
SA (mm ²)	6.84 ± 5.81	9.16 ± 6.85	0.506	-0.94	0.347
TSD (mm)	1123 ± 372	1134.00 ± 208.00	0.573	-0.08	0.937
MAPD (mm)	2.64 ± 1.99	2.94 ± 1.77	0.387	-0.41	0.68
MMLD (mm)	5.82 ± 3.19	6.48 ± 3.38	0.395	-0.52	0.61
SDA _{AP} (mm)	7.30 ± 3.89	8.01 ± 3.65	0.390	-0.50	0.624
SDA _{ML} (mm)	3.35 ± 2.44	3.70 ± 2.16	0.390	-0.38	0.705
SDV _{AP} (mm/s)	28.60 ± 11.1	32.10 ± 9.79	0.471	-0.83	0.406
SDV _{ML} (mm/s)	27.50 ± 6.74	31.00 ± 7.00	0.679	-1.30	0.207
PPP _{AP} (a.u.)	29.70 ± 11.4	32.70 ± 10.2	0.433	-0.68	0.496
PPP _{ML} (a.u.)	27.70 ± 6.70	31.50 ± 6.88	0.744	-1.40	0.176
PPP _{AP/ML} (a.u.)	42.00 ± 12.10	46.70 ± 9.67	0.584	-1.13	0.271
MTV (mm/s)	35.60 ± 9.66	39.10 ± 8.02	0.519	-1.02	0.317

Data are presented as mean ± SD. Significance was set at $p < 0.05$. CG: Control Group; MAPD: Mean Anterior/Posterior Displacement; MMLD: Mean Medial/Lateral Displacement; MTV: Mean Total Velocity; PPP_{AP}: Phase Plane Portrait Anterior/Posterior; PPP_{ML}: Phase Plane Portrait Medial/Lateral; PPP_{AP/ML}: Phase Plane Portrait Anterior/Posterior-Medial/Lateral; RTG: Resistance Training Group; SA: Sway Area; SDA_{AP}: Standard Deviation of Amplitude Anterior/Posterior; SDA_{ML}: Standard Deviation of Amplitude Medial/Lateral; SDV_{AP}: Standard Deviation of Velocity Anterior/Posterior; SDV_{ML}: Standard Deviation of Velocity Medial/Lateral; TSD: Total Sway Displacement.

Finally, some marginal significant interaction effects were found through the ANOVA test, where for most of the variables the p-value of the time × group effect were between 0.05 and 0.10. It can also be noted that in most of the cases, RTG measurements tended to remain consistent, whereas the CG measurements tended to increase. The small sample size and high variance of the measurements seem to be the main drawbacks to obtaining clear significant changes (Table 6).

No significant differences were found when controlling for the covariates of age, EDSS, and height in the ANCOVA test. No significant differences were found in the multivariate test (Table 7).

Table 6. Eyes-open balance test.

Outcome	Group	ANOVA															
		Time Effect			Group Effect			Time × Group Effect			Post Intr PadJ	Post Intr ES (adj)	Post M	Post Intr PadJ	Post Intr ES (adj)		
		Pre	Post	F	p	eta	F	p	eta	F						p	eta
SA (mm ²)	CG ETG	5.49 ± 3.76 3.00 ± 3.93	6.59 ± 4.86 5.12 ± 4.25	0.979	0.463	0.002	0.244	0.625	0.006	0.273	0.605	0.001	0.99 1.00	0.14 0.03	Pre Post	1.00 1.00	0.22 0.13
TSI (mm)	CG ETG	850 ± 149 914 ± 191	888 ± 167 893 ± 204	1.698	0.216	0.029	0.450	0.508	0.089	3.012	0.094	0.046	0.14 1.00	0.07 0.11	Pre Post	0.25 1.00	0.60 0.25
MAPD (mm)	CG ETG	2.34 ± 1.21 2.04 ± 1.10	2.99 ± 1.36 1.99 ± 0.77	0.080	0.995	0.000	2.161	0.153	0.007	0.143	0.707	0.000	1.00 1.00	0.04 0.08	Pre Post	0.51 0.21	0.63 0.44
MMLD (mm)	CG ETG	4.17 ± 1.67 4.39 ± 2.00	4.34 ± 1.98 3.94 ± 1.68	0.304	0.569	0.001	0.033	0.903	0.000	2.084	0.160	0.006	0.96 0.70	0.11 0.24	Pre Post	1.00 1.00	0.22 0.13
SDA _{AP} (mm)	CG ETG	3.36 ± 1.06 3.38 ± 2.27	3.34 ± 2.52 4.91 ± 2.13	0.035	0.853	0.001	0.066	0.799	0.002	3.054	0.094	0.009	0.31 0.16	0.19 0.23	Pre Post	0.54 0.67	0.17 0.24
SDA _{ML} (mm)	CG ETG	2.94 ± 1.43 3.22 ± 1.46	3.29 ± 1.32 2.81 ± 0.99	0.068	0.797	0.000	2.156	0.154	0.067	0.433	0.514	0.002	0.77 1.00	0.04 0.12	Pre Post	0.30 0.99	0.69 0.40
SDV _{AP} (mm/s)	CG ETG	22.40 ± 6.86 21.00 ± 4.17	25.80 ± 6.80 21.20 ± 3.05	1.704	0.202	0.033	1.692	0.204	0.045	3.989	0.059	0.030	0.05 1.00	0.49 0.13	Pre Post	0.82 0.96	0.72 0.96
SDV _{ML} (mm/s)	CG ETG	24.30 ± 5.30 26.90 ± 6.94	26.50 ± 6.79 26.00 ± 6.42	1.291	0.264	0.016	0.002	0.966	0.000	3.217	0.084	0.019	0.17 1.00	0.08 0.14	Pre Post	0.36 0.67	0.37 0.42
PPV _{AP} (s.u.)	CG ETG	23.19 ± 6.94 22.8 ± 4.40	26.40 ± 6.84 22.00 ± 6.02	1.557	0.222	0.031	1.475	0.235	0.040	4.23	0.049	0.030	0.04 1.00	0.48 0.19	Pre Post	1.00 0.14	0.70 0.06
PPV _{ML} (s.u.)	CG ETG	24.60 ± 5.30 27.20 ± 6.63	29.00 ± 6.67 26.30 ± 6.52	1.574	0.225	0.039	0.003	0.957	0.000	3.524	0.071	0.004	0.14 1.00	0.25 0.13	Pre Post	0.70 0.76	0.42 0.40
PPV _{AP-ML} (s.u.)	CG ETG	34.50 ± 6.48 35.80 ± 7.26	39.70 ± 6.69 34.90 ± 6.02	1.725	0.200	0.023	0.685	0.413	0.016	3.482	0.073	0.040	0.12 1.00	0.29 0.12	Pre Post	1.00 0.19	0.65 0.18
MTV (mm/s)	CG ETG	29.00 ± 4.93 30.50 ± 6.38	33.50 ± 5.49 29.80 ± 6.85	1.020	0.328	0.004	0.438	0.514	0.009	2.893	0.100	0.044	0.15 1.00	0.05 0.11	Pre Post	1.00 0.26	0.59 0.24

Data are presented as mean ± SD. Significance was set at $p < 0.05$. CG: Control Group; MAPD: Mean Anterior/Posterior Displacement; MMLD: Mean Medial/Lateral Displacement; MTV: Mean Total Velocity; PPV_{AP}: Phase Plane Portrait Anterior/Posterior; PPV_{ML}: Phase Plane Portrait Medial/Lateral; PPV_{AP-ML}: Phase Plane Portrait Anterior/Posterior-Medial/Lateral; ETG: Resonance Training Group; SA: Sway Area; SDA_{AP}: Standard Deviation of Amplitude Anterior/Posterior; SDA_{ML}: Standard Deviation of Amplitude Medial/Lateral; SDV_{AP}: Standard Deviation of Velocity Anterior/Posterior; SDV_{ML}: Standard Deviation of Velocity Medial/Lateral; TSD: Total Sway Displacement.

Table 7. Eyes-closed balance test.

Outcome	Group	ANOVA															
		Time Effect			Group Effect			Time × Group Effect			Post Intr Padj	Post Intr ES (d)	Post M	Post Intr Padj	Post Intr ES (d)		
		Pre	Post	F	p	eta ²	F	p	eta ²	F						p	eta ²
SA (mm ²)	CG	6.34 ± 3.71	9.16 ± 6.85	7.106	0.013	0.039	0.710	0.407	0.026	0.339	0.462	0.003	0.18	0.51	Pre	1.00	0.23
ETG	5.25 ± 5.08	6.84 ± 5.81	0.29										0.29	Post	0.71	0.36	
TSD (mm)	CG	992 ± 85.8	1134 ± 208	3.139	0.080	0.024	0.161	0.489	0.005	1.034	0.319	0.008	0.28	0.89	Pre	0.65	0.41
ETG	1065 ± 270	1125 ± 372	1.00										0.32	Post	1.00	0.03	
MEAPD (mm)	CG	2.22 ± 1.68	2.94 ± 1.77	6.790	0.015	0.031	0.033	0.857	0.001	0.662	0.423	0.003	0.15	0.37	Pre	1.00	0.09
ETG	2.14 ± 0.89	2.64 ± 1.99	0.28										0.23	Post	1.00	0.16	
MMLD (mm)	CG	6.22 ± 2.72	4.54 ± 1.88	1.539	0.223	0.006	0.982	0.452	0.019	0.304	0.596	0.001	0.95	0.08	Pre	0.79	0.36
ETG	5.18 ± 3.05	3.94 ± 1.68	0.46										0.21	Post	1.00	0.20	
SDV _{tot} (mm/s)	CG	26.70 ± 4.47	31.00 ± 7.00	2.669	0.115	0.027	0.167	0.687	0.005	4.524	0.043	0.045	0.17	0.80	Pre	0.83	0.51
ETG	28.10 ± 8.29	27.30 ± 6.74	1.00										0.10	Post	0.60	0.32	
PPV _{AP} (°/s)	CG	29.40 ± 7.89	32.70 ± 10.2	3.623	0.029	0.019	0.402	0.702	0.015	0.316	0.579	0.003	0.02	0.37	Pre	1.00	0.21
ETG	27.70 ± 8.03	29.70 ± 11.4	0.62										0.21	Post	1.00	0.27	
PPV _{ML} (°/s)	CG	26.70 ± 4.69	31.30 ± 6.88	2.962	0.098	0.030	0.261	0.614	0.008	4.359	0.043	0.045	0.16	0.82	Pre	0.96	0.28
ETG	28.30 ± 8.39	27.70 ± 6.70	1.00										0.08	Post	0.54	0.55	
PPV _{AP-ML} (°/s)	CG	41.10 ± 6.30	46.70 ± 9.67	3.120	0.080	0.024	0.390	0.538	0.012	1.960	0.174	0.015	0.17	0.67	Pre	1.00	0.02
ETG	41.30 ± 9.96	42.90 ± 12.1	1.00										0.06	Post	0.60	0.42	
MTV (mm/s)	CG	36.60 ± 3.33	39.00 ± 8.02	2.490	0.127	0.020	0.227	0.638	0.007	1.988	0.171	0.016	0.21	0.65	Pre	1.00	0.09
ETG	35.70 ± 8.45	35.60 ± 9.66	1.00										0.03	Post	0.68	0.39	

Data are presented as mean ± SD. Significance was set at $p < 0.05$. CG: Control Group; MEAPD: Mean Anterior/Posterior Displacement; MMLD: Mean Medial/Lateral Displacement; MTV: Mean Total Velocity; PPV_{AP}: Phase Plane Portrait Anterior/Posterior; PPV_{ML}: Phase Plane Portrait Medial/Lateral; PPV_{AP-ML}: Phase Plane Portrait Anterior/Posterior-Medial/Lateral; ETG: Resistance Training Group; SA: Sway Area; SDV_{AP}: Standard Deviation of Amplitude Anterior/Posterior; SDV_{ML}: Standard Deviation of Amplitude Medial/Lateral; SDV_{tot}: Standard Deviation of Velocity Anterior/Posterior; SDV_{ML}: Standard Deviation of Velocity Medial/Lateral; TSD: Total Sway Displacement.

4. Discussion

Our study aimed to analyze the efficacy of a 10 week resistance training program on static balance in people with MS. Contrary to our hypothesis, FVCRT did not have a significant impact on static balance in our sample.

The proliferation of clinical tests and scales assessing balance (i.e., Berg Balance Scale or Timed Up and Go Test) in the MS population has increased substantially [24]. However, in recent years, the use of computer-based force platform measures, for example static or dynamic posturography, has been introduced, since such tools provide a more objective and reliable analysis of balance in this population. The use of force platforms can detect problems or improvements in balance that may be undetectable by other clinical scales [25]. Due to the economic costs, most clinical studies examining the effects of exercise on balance have used the Berg Balance Scale, while only a few studies, including this study, have used a force platform. Therefore, the novelty of this study is the use of a force platform to measure static balance after a FVCRT program.

To our knowledge, only one study has analyzed the efficacy of resistance training on balance, measured via force platform, in people with MS. Similar to our results, De Bolt and McCubbin [26] found no change in balance (anteroposterior sway (MAPD), mediolateral sway (MMLD), and sway velocity (TSD)) after an 8 week period of home-based resistance training. In addition, other studies also measured the efficacy of different rehabilitation strategies, such as combined training or specific balance training, on balance measured with this instrument. The results found by these studies differ from one another. Widener et al. [27] found no improvement in balance (TSD) after a balance-based torso weightlifting intervention. However, Schuhfried et al. [28], who used a whole-body vibration training intervention, and Missaoui et al. [29], who performed a proprioceptive rehabilitation, did find improvements in balance (sway area (SA)) after the training programs.

On the other hand, we found up to 8 studies that used the Berg Balance Scale to measure balance after resistance training programs. Of these, some studies found moderate improvements [14,16,30–32], while others, in line with our results, found no change in balance after the intervention [33–35]. Of these, only Karpatkin et al. [16] performed a FVCRT (8 weeks, single exercise intervention (unilateral leg press), with two training sessions per week, 4 sets of 4 repetitions at 85–95% 1-RM). The management of variables differs among all studies, with durations ranging from 4 [33] to 12 weeks [14,30], training frequencies ranging from 2 [34] to 5 workouts per week [33], and intensity levels ranging from body weight [30] to 85–95% 1-RM [16]. This high heterogeneity in training protocols may be the cause of the lack of consensus in the results. In addition, the use of clinical tests in the aforementioned studies instead of force platform analysis may also lead to a biased view of the results.

In addition, there are some factors that may explain the absence of changes found in static balance in our study. The first of these may be training duration, since it has been observed that training programs of longer duration (>12 weeks) provide greater adaptations in balance [14,30]. Second, the selection of exercises performed in our program may be influential. The participants only executed single-joint exercises. Previous evidence shows that multi-joint exercises (squat, leg press, etc.) improve intra- and inter-muscular coordination to a greater extent than single-joint exercises [36]. Therefore, it is presumable that multi-joint exercises could have a greater impact on balance. Finally, our study consisted of an intervention with resistance training only. However, specific sensory integration balance training [37] combined with resistance training could improve balance to a greater extent in populations with motor control problems, such as people with MS.

Moreover, and following the recommendations proposed by Prosperini et al. [25], manipulating one or more specific inputs for postural control (visual, vestibular, or proprioceptive) during a balance test on force platforms may give us information on the contribution of the motor and sensory components to balance control. In our study, we manipulated the visual stimuli (eyes-open vs. eyes-closed conditions) in order to quantify the differences between the two tests after the 10 weeks of intervention. As expected, in our

sample, worse values were found in the pre-intervention measurements in the eyes-closed test than in the eyes-open test in both groups. However, post-intervention changes were similar and almost imperceptible in both conditions. These results show that neither the motor nor the sensory component improved after the resistance training program. Since balance is influenced by the motor and sensory components, future studies should combine training focused on improving the motor component (such as resistance training) together with other types of training that have a greater capacity to improve the proprioceptive and sensory components.

Limitations of the Study

The study has some limitations that should be mentioned, and consequently the results should be interpreted with caution. First, the sample was composed of people with MS with a wide range of EDSS (1–6). Therefore, the data in the balance tests, both in the open-eyed and closed-eyed conditions, had very high standard deviations, which prevented the results from having greater statistical power. The high standard deviations may be explained by the low sample size and the different sample sizes of the experimental and control groups. Second, the duration of the program was only 10 weeks long. It is recommended that longer training durations be used in future studies to assess the long-term effects of FVCRT on balance. Third, dynamic balance was not evaluated in our study. It would be interesting if in future studies dynamic balance, a variable closely related to mobility or autonomy, could also be analyzed. Finally, as a future line of research, it is recommended that larger-scale clinical trials be carried out to confirm the results found in this and other studies.

5. Conclusions

Resistance training developing the concentric phase at maximum velocity did not impact static balance in our sample of people with MS. Combining resistance training with other types of more specific training, such as balance training, should be studied in the future.

Supplementary Materials: The following supporting information can be downloaded at: <https://www.mdpi.com/article/10.3390/jcm11092405/s1>: Table S1: Training program characteristics. File S1: Three channels of force-platform output—vertical force (FZ), moment about the medial/lateral axis (MY), and moment about the anterior/posterior axis (MX)—were sampled at 10 Hz each and used to calculate the coordinates of the instantaneous COP.

Author Contributions: Conceptualization, L.A.-C. and J.Á.R.-A.; methodology, L.A.-C., D.J.R.-C., and J.Á.R.-A.; validation, J.Á.R.-A. and P.M.; formal analysis, L.A.-C. and S.R.; investigation, L.A.-C., D.J.R.-C. and L.H.C.; resources, P.M. and J.Á.R.-A.; data curation, S.R.; writing—original draft preparation, L.A.-C. and S.R.; writing—review and editing, J.Á.R.-A., D.J.R.-C. and L.H.C.; supervision, J.Á.R.-A. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: This study was registered in ClinicalTrials.gov (identifier: NCT04452760).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

Acknowledgments: This work has been supported partially by the Spanish Ministry of Education, Culture, and Science through the National Program FPU.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

- Chiaravalloti, N.D.; DeLuca, J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* **2008**, *7*, 1139–1151. [\[CrossRef\]](#)
- Jørgensen, M.L.K.; Dalgas, U.; Wens, L.; Hvid, L.G. Muscle strength and power in persons with multiple sclerosis—A systematic review and meta-analysis. *J. Neurol. Sci.* **2017**, *376*, 225–241. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Hickman, S.J.; Raouf, N.; McLean, R.J.; Gottlob, I. Vision and multiple sclerosis. *Mult. Scler. Relat. Disord.* **2014**, *3*, 3–16. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Martin, C.L.; Phillips, B.A.; Kilpatrick, T.J.; Butzkueven, H.; Tubridy, N.; McDonald, E.; Galea, M.P. Gait and balance impairment in early multiple sclerosis in the absence of clinical disability. *Mult. Scler.* **2006**, *12*, 620–628. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Sosnoff, J.J.; Socie, M.J.; Boes, M.K.; Sandroff, B.M.; Pala, J.H.; Suh, Y.; Weikert, M.; Balantrapu, S.; Morrison, S.; Motl, R.W. Mobility, balance and falls in persons with multiple sclerosis. *PLoS ONE* **2011**, *6*, e28021. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Kasser, S.L.; Jacobs, J.V.; Foley, J.T.; Cardinal, B.J.; Maddalozzo, G.F. A prospective evaluation of balance, gait, and strength to predict falling in women with multiple sclerosis. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* **2011**, *92*, 1840–1846. [\[CrossRef\]](#)
- Prosperini, L.; Fortuna, D.; Gianni, C.; Leonardi, L.; Pozzilli, C. The diagnostic accuracy of static posturography in predicting accidental falls in people with multiple sclerosis. *Neurorehabil. Neural Repair* **2013**, *27*, 45–52. [\[CrossRef\]](#)
- Prosperini, L.; Koulteridou, A.; Petsas, N.; Leonardi, L.; Tona, F.; Pantano, P.; Pozzilli, C. The relationship between infratentorial lesions, balance deficit and accidental falls in multiple sclerosis. *J. Neurol. Sci.* **2011**, *304*, 55–60. [\[CrossRef\]](#)
- Houdijk, H.; Fickert, R.; van Velzen, J.; van Beurkom, C. The energy cost for balance control during upright standing. *Gait Posture* **2009**, *30*, 150–154. [\[CrossRef\]](#)
- Andreu-Caravaca, L.; Ramos-Campo, D.J.; Chung, L.H.; Rubio-Arias, J.A. Dosage and effectiveness of aerobic training on cardiorespiratory fitness, functional capacity, balance, and fatigue in people with Multiple Sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* **2021**, *102*, 1826–1839. [\[CrossRef\]](#)
- Cruickshank, T.M.; Reyes, A.R.; Ziman, M.R. A Systematic Review and Meta-Analysis of Strength Training in Individuals with Multiple Sclerosis or Parkinson Disease. *Medicine* **2015**, *94*, e111. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Sánchez-Lastra, M.A.; Martínez-Aldao, D.; Molina, A.J.; Ayán, C. Pilates for people with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Mult. Scler. Relat. Disord.* **2019**, *28*, 199–212. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Calleesen, J.; Cattaneo, D.; Brincks, J.; Kjeldgaard Jørgensen, M.L.; Dalgas, U. How do resistance training and balance and motor control training affect gait performance and fatigue impact in people with multiple sclerosis? A randomized controlled multi-center study. *Mult. Scler. J.* **2020**, *26*, 1420–1432. [\[CrossRef\]](#)
- Aidar, F.J.; Carneiro, A.L.; Costa Moreira, O.; Patrocínio De Oliveira, C.E.; Garrido, N.D.; Machado Reis, V.; Raines, I.; Vhaça, J.M.; Gama De Matos, D. Effects of resistance training on the physical condition of people with multiple sclerosis. *J. Sports Med. Phys. Fitness* **2018**, *58*, 1127–1134. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Blazevich, A.J.; Wilson, C.J.; Alcaraz, P.E.; Rubio-Arias, J.A. Effects of Resistance Training Movement Pattern and Velocity on Isometric Muscular Rate of Force Development: A Systematic Review with Meta-analysis and Meta-regression. *Sport. Med.* **2020**, *50*, 943–963. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Karpatkin, H.I.; Cohen, E.T.; Klein, S.; Park, D.; Wright, C.; Zervas, M. The Effect of Maximal Strength Training on Strength, Walking, and Balance in People with Multiple Sclerosis: A Pilot Study. *Mult. Scler. Int.* **2016**, *2016*, 5235971. [\[CrossRef\]](#)
- Association, W.M. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA* **2013**, *310*, 2191–2194. [\[CrossRef\]](#)
- Thompson, A.J.; Banwell, B.L.; Barkhof, F.; Carroll, W.M.; Coetzee, T. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* **2018**, *17*, 162–173. [\[CrossRef\]](#)
- Kjølshede, T.; Vissing, K.; Dalgas, U. Multiple sclerosis and progressive resistance training: A systematic review. *Mult. Scler. J.* **2012**, *18*, 1215–1228. [\[CrossRef\]](#)
- Dobsony, P.; Chomiak, J.A.; Lemire, D.; Abadie, B.R.; Kovacs, C. Prediction of one repetition maximum (1-RM) strength from a 4–6 RM and a 7–10 RM submaximal strength test in healthy young adult males. *J. Exerc. Physiol. Online* **2002**, *20*, 584–592.
- Abdalla, P.P.; Carvalho, A.D.S.; Dos Santos, A.P.; Venturini, A.C.R.; Alves, T.C.; Mota, J.; Machado, D.R.L. One-repetition submaximal protocol to measure knee extensor muscle strength among older adults with and without sarcopenia: A validation study. *BMC Sports Sci. Med. Rehabil.* **2020**, *12*, 29. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- ACSM. *ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription*; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, USA, 2009; ISBN 978-0-7817-6903-7.
- Kaetner, R.M.; Rubin, A.M.; Armstrong, C.W.; Cummings, V. Stabilometry in balance assessment of dizzy and normal subjects. *Am. J. Otolaryngol. Neck Med. Surg.* **1991**, *12*, 196–204. [\[CrossRef\]](#)
- Cattaneo, D.; Regola, A.; Meotti, M. Validity of six balance disorders scales in persons with multiple sclerosis. *Disabil. Rehabil.* **2006**, *28*, 789–795. [\[CrossRef\]](#)
- Prosperini, L.; Pozzilli, C. The Clinical Relevance of Force Platform Measures in Multiple Sclerosis: A Review. *Mult. Scler. Int.* **2013**, *2013*, 756564. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- DeBolt, L.S.; McCubbin, J.A. The Effects of Home-Based Resistance Exercise on Balance, Power, and Mobility in Adults with Multiple Sclerosis. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* **2004**, *85*, 290–297. [\[CrossRef\]](#)
- Widener, G.L.; Allen, D.D.; Gibson-Horn, C. Randomized clinical trial of balance-based torso weighting for improving upright mobility in people with multiple sclerosis. *Neurorehabil. Neural Repair* **2009**, *23*, 784–791. [\[CrossRef\]](#)

28. Schuhfried, O.; Mittermaier, C.; Jovanovic, T.; Pieber, K.; Paternostro-Sluga, T. Effects of whole-body vibration in patients with multiple sclerosis: A pilot study. *Clin. Rehabil.* **2005**, *19*, 834–842. [[CrossRef](#)]
29. Missaoui, B.; Thounie, P. How far do patients with sensory ataxia benefit from so-called “proprioceptive rehabilitation”? *Neurophysiol. Clin.* **2009**, *39*, 229–233. [[CrossRef](#)]
30. Cote, S.; Hughes, L.; Rainsford, G.; Minogue, C.; Donnelly, A. Pilot Randomized Trial of Progressive Resistance Exercise Augmented by Neuromuscular Electrical Stimulation for People with Multiple Sclerosis Who Use Walking Aids. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* **2015**, *96*, 197–204. [[CrossRef](#)]
31. Hayes, H.A.; Gappmaier, E.; Lastayo, P.C. Effects of high-intensity resistance training on strength, mobility, balance, and fatigue in individuals with multiple sclerosis: A randomized controlled trial. *J. Neurol. Phys. Ther.* **2011**, *35*, 2–10. [[CrossRef](#)]
32. Hogan, N.; Kehoe, M.; Larkin, A.; Cote, S. The Effect of Community Exercise Interventions for People with MS Who Use Bilateral Support for Gait. *Mult. Scler. Int.* **2014**, *2014*, 109142. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Jonsdottir, J.; Gervasoni, E.; Bowman, T.; Bertoni, R.; Tavazzi, E.; Rovaris, M.; Cattaneo, D. Intensive multimodal training to improve gait resistance, mobility, balance and cognitive function in persons with multiple sclerosis: A pilot randomized controlled trial. *Front. Neurol.* **2018**, *9*, 800. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Preved, D.; Mäurer, M. Internet-based home training is capable to improve balance in multiple sclerosis: A randomized controlled trial. *Eur. J. Phys. Rehabil. Med.* **2015**, *51*, 23–30. [[PubMed](#)]
35. Keser, I.; Menc, A.; Kirdi, N.; Kurne, A.; Karabudak, R. Comparing routine neurorehabilitation programme with callisthenic exercises in multiple sclerosis. *NeuroRehabilitation* **2011**, *29*, 91–98. [[CrossRef](#)]
36. van Hooren, B.; Bosch, F.; Meijer, K. Can Resistance Training Enhance the Rapid Force Development in Unloaded Dynamic Isoinertial Multi-Joint Movements? A Systematic Review. *J. Strength Cond. Res.* **2017**, *31*, 2324–2337. [[CrossRef](#)]
37. Gandolfi, M.; Munari, D.; Gerois, C.; Gajofatto, A.; Benusdetti, M.D.; Midiri, A.; Carla, F.; Picelli, A.; Waidner, A.; Smania, N. Sensory integration balance training in patients with multiple sclerosis: A randomized, controlled trial. *Mult. Scler. J.* **2015**, *21*, 1453–1462. [[CrossRef](#)]

9.3 ANEXO 3: ACEPTACIÓN DE LOS COAUTORES PARA QUE EL DOCTORANDO PRESENTE LOS ARTÍCULOS CIENTÍFICOS COMO PARTE DE SU TESIS DOCTORAL Y RENUNCIA DE LOS COAUTORES A PRESENTARLOS COMO PARTE DE OTRA TESIS DOCTORAL.



ACEPTACIÓN DE LOS COAUTORES

D. Jacobo Ángel Rubio Azias, como coautor de los trabajos y publicaciones científicas que se detallan en el presente informe, acepta que formen parte de la Tesis Doctoral realizada por D. Luis Andrés Caravaca en el Departamento de Ciencias de la Actividad Física y del Deporte de la Universidad Católica San Antonio de Murcia:

- Acute effects of whole-body vibration training on neuromuscular performance and mobility in hypoxia and normoxia in persons with Multiple Sclerosis: A crossover study.
- Movement Velocity as A Measure of Exercise Intensity in Persons with Multiple Sclerosis: A Validity Study.
- Neuromuscular and Mobility Responses to a Vibration Session in Hypoxia in Multiple Sclerosis.
- Dosage and Effectiveness of Aerobic Training on Cardiorespiratory Fitness, Functional Capacity, Balance, and Fatigue in People With Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis.
- Effect of COVID-19 home confinement on sleep monitoring and cardiac autonomic function in people with multiple sclerosis: A prospective cohort study.

Vicerrectorado de Investigación
Campus de Los Jerónimos, 30107 Guadalupe (Murcia)
Tel. (+34) 968 27 85 22 • Fax (+34) 968 27 85 78 - E. e.: secretariado@pdi.ucam.edu

- The impact of COVID-19 home confinement on neuromuscular performance, functional capacity, and psychological state in Spanish people with Multiple Sclerosis.
- 10-Weeks of resistance training improves sleep quality and cardiac autonomic control in persons with multiple sclerosis.
- Impact of Lockdown during COVID-19 Pandemic on Central Activation, Muscle Activity, Contractile Function, and Spasticity in People with Multiple Sclerosis.
- Fast-velocity Resistance Training Improves Force Development and Mobility in Multiple Sclerosis.
- The Impact of Resistance Training Program on Static Balance in Multiple Sclerosis Population: A Randomized Controlled Trial Study.
- Effects and optimal dosage of resistance training on strength, functional capacity, balance, general health perception, and fatigue in people with Multiple Sclerosis: a systematic review and meta-analysis.
- Effects of fast-velocity concentric training in people with Multiple Sclerosis: a randomized controlled trial.
- Can a strength training program modify voluntary activation, contractile properties and spasticity in people with Multiple Sclerosis?: a randomized controlled trial study.

Fdo.:



Vicerrectorado de Investigación
Campus de Los Jerónimos, 30107 Guadalupe (Murcia)
Tel. (+34) 968 27 85 22 • Fax (+34) 968 27 85 78 - E. e.: investaciolo@pdh.uca.es



ACEPTACIÓN DE LOS COAUTORES

D. Domingo Jesús Ramos Campo, como coautor de los trabajos y publicaciones científicas que se detallan en el presente informe, acepta que formen parte de la Tesis Doctoral realizada por D. Luis Andreu Caravaca en el Departamento de Ciencias de la Actividad Física y del Deporte de la Universidad Católica San Antonio de Murcia:

- Dosage and Effectiveness of Aerobic Training on Cardiorespiratory Fitness, Functional Capacity, Balance, and Fatigue in People With Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis.
- Effects and optimal dosage of resistance training on strength, functional capacity, balance, general health perception, and fatigue in people with Multiple Sclerosis: a systematic review and meta-analysis.
- Effect of COVID-19 home confinement on sleep monitoring and cardiac autonomic function in people with multiple sclerosis: A prospective cohort study.
- The impact of COVID-19 home confinement on neuromuscular performance, functional capacity, and psychological state in Spanish people with Multiple Sclerosis.

Vicerrectorado de Investigación
Campus de Los Jerónimos, 30107 Guadalupé (Murcia)
Tel: (+34) 968 27 88 22 • Fax: (+34) 968 27 85 78 • E. e: investiciod@pki.ucam.edu

- Impact of Lockdown during COVID-19 Pandemic on Central Activation, Muscle Activity, Contractile Function, and Spasticity in People with Multiple Sclerosis.
- Acute effects of whole-body vibration training on neuromuscular performance and mobility in hypoxia and normoxia in persons with Multiple Sclerosis: A crossover study.
- Neuromuscular and Mobility Responses to a Vibration Session in Hypoxia in Multiple Sclerosis.
- Movement Velocity as A Measure of Exercise Intensity in Persons with Multiple Sclerosis: A Validity Study.
- 10 Weeks of resistance training improves sleep quality and cardiac autonomic control in persons with multiple sclerosis.
- Fast-velocity Resistance Training Improves Force Development and Mobility in Multiple Sclerosis.
- The Impact of Resistance Training Program on Static Balance in Multiple Sclerosis Population: A Randomized Controlled Trial Study.
- Effects of fast-velocity concentric training in people with Multiple Sclerosis: a randomized controlled trial.
- Can a strength training program modify voluntary activation, contractile properties and spasticity in people with Multiple Sclerosis?: a randomized controlled trial study.

Fdo.:



Vicerrectorado de Investigación
Campus de Las Juncadas, 30107 Guardalup (Murcia)
Tel. (+34) 968 27 68 22 • Fax (+34) 968 27 65 78 • E. r.: investriciclo@pik.um.es



ACEPTACIÓN DE LOS COAUTORES

D^a Linda H. Cheung, como coautora de los trabajos y publicaciones científicas que se detallan en el presente informe, acepta que formen parte de la Tesis Doctoral realizada por D. Luis Andrés Caravaca en el Departamento de Ciencias de la Actividad Física y del Deporte de la Universidad Católica San Antonio de Murcia:

- Acute effects of whole-body vibration training on neuromuscular performance and mobility in hypoxia and normoxia in persons with Multiple Sclerosis: A crossover study.
- Neuromuscular and Mobility Responses to a Vibration Session in Hypoxia in Multiple Sclerosis.
- Dosage and Effectiveness of Aerobic Training on Cardiorespiratory Fitness, Functional Capacity, Balance, and Fatigue in People With Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis.
- Effect of COVID-19 home confinement on sleep monitoring and cardiac autonomic function in people with multiple sclerosis: A prospective cohort study.

- The impact of COVID-19 home confinement on neuromuscular performance, functional capacity, and psychological state in Spanish people with Multiple Sclerosis.
- 10-Weeks of resistance training improves sleep quality and cardiac autonomic control in persons with multiple sclerosis.
- Impact of Lockdown during COVID-19 Pandemic on Central Activation, Muscle Activity, Contractile Function, and Spasticity in People with Multiple Sclerosis.
- Fast-velocity Resistance Training Improves Force Development and Mobility in Multiple Sclerosis.
- The Impact of Resistance Training Program on Static Balance in Multiple Sclerosis Population: A Randomized Controlled Trial Study.
- Effects and optimal dosage of resistance training on strength, functional capacity, balance, general health perception, and fatigue in people with Multiple Sclerosis: a systematic review and meta-analysis.
- Effects of fast-velocity concentric training in people with Multiple Sclerosis: a randomized controlled trial.
- Can a strength training program modify voluntary activation, contractile properties and spasticity in people with Multiple Sclerosis?: a randomized controlled trial study.

Fdo:





ACEPTACIÓN DE LOS COAUTORES

D. Pedro Manonelles Masqueta, como coautor de los trabajos y publicaciones científicas que se detallan en el presente informe, acepta que formen parte de la Tesis Doctoral realizada por D. Luis Andreu Carrasca en el Departamento de Ciencias de la Actividad Física y del Deporte de la Universidad Católica San Antonio de Murcia:

- Effect of COVID-19 home confinement on sleep monitoring and cardiac autonomic function in people with multiple sclerosis: A prospective cohort study.
- The impact of COVID-19 home confinement on neuromuscular performance, functional capacity, and psychological state in Spanish people with Multiple Sclerosis.
- 10-Weeks of resistance training improves sleep quality and cardiac autonomic control in persons with multiple sclerosis.
- Impact of Lockdown during COVID-19 Pandemic on Central Activation, Muscle Activity, Contractile Function, and Spasticity in People with Multiple Sclerosis.
- Fast-velocity Resistance Training Improves Force Development and Mobility in Multiple Sclerosis.

Vicerrectorado de Investigación
Campus de Los Jerónimos, 30107 Guadalupé (Murcia)
Tel: (+34) 968 27 88 22 • Fax: (+34) 968 27 85 78 • E. e: investiciodo@pki.ucam.edu

- The Impact of Resistance Training Program on Static Balance in Multiple Sclerosis Population: A Randomized Controlled Trial Study.
- Effects of fast-velocity concentric training in people with Multiple Sclerosis: a randomized controlled trial.
- Can a strength training program modify voluntary activation, contractile properties and spasticity in people with Multiple Sclerosis?: a randomized controlled trial study.

Fdo:



Pedro Manouel



ACEPTACIÓN DE LOS COAUTORES

D. Alberto Encarnación Martínez, como coautor del trabajo y publicación científica que se detalla en el presente informe, acepta que forme parte de la Tesis Doctoral realizada por D. Luis Andrés Caravaca en el Departamento de Ciencias de la Actividad Física y del Deporte de la Universidad Católica San Antonio de Murcia:

- Neuromuscular and Mobility Responses to a Vibration Session in Hypoxia in Multiple Sclerosis.

Fdo.: Alberto Encarnación Martínez


**Alberto
Encarnación-
Martínez**
Firmado digitalmente por
Alberto Encarnación-
Martínez
Fecha: 2023.04.28
11:00:11 +0200



ACEPTACIÓN DE LOS COAUTORES

D. Alejandro Martínez Rodríguez, como coautor del trabajo y publicación científica que se detalla en el presente informe, acepta que forme parte de la Tesis Doctoral realizada por D. Luis Andreu Caravaca en el Departamento de Ciencias de la Actividad Física y del Deporte de la Universidad Católica San Antonio de Murcia:

- Effects and optimal dosage of resistance training on strength, functional capacity, balance, general health perception, and fatigue in people with Multiple Sclerosis: a systematic review and meta-analysis.

Fdo:

Firmado por MARTINEZ RODRIGUEZ ALEJANDRO -
74244305Y el día 26/04/2022 con un certificado emitido
por AC FNMT Usuarios



ACEPTACIÓN DE LOS COAUTORES

D^a Elena Marín Cascales, como coautora del trabajo y publicación científica que se detalla en el presente informe, acepta que forme parte de la Tesis Doctoral realizada por D. Luis Andrés Caravaca en el Departamento de Ciencias de la Actividad Física y del Deporte de la Universidad Católica San Antonio de Murcia:

- Neuromuscular and Mobility Responses to a Vibration Session in Hypertension in Multiple Sclerosis.

Fdo.: Elena Marín Cascales

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Elena', enclosed within a circular scribble.



ACEPTACIÓN DE LOS COAUTORES

D. Osiel Abellán Aynés, como coautor de los trabajos y publicaciones científicas que se detallan en el presente informe, acepta que formen parte de la Tesis Doctoral realizada por D. Luis Andreu Caravaca en el Departamento de Ciencias de la Actividad Física y del Deporte de la Universidad Católica San Antonio de Murcia:

- Movement Velocity as A Measure of Exercise Intensity in Persons with Multiple Sclerosis: A Validity Study.
- Effect of COVID-19 home confinement on sleep monitoring and cardiac autonomic function in people with multiple sclerosis: A prospective cohort study.
- The impact of COVID-19 home confinement on neuromuscular performance, functional capacity, and psychological state in Spanish people with Multiple Sclerosis.
- 10-Weeks of resistance training improves sleep quality and cardiac autonomic control in persons with multiple sclerosis.
- Impact of Lockdown during COVID-19 Pandemic on Central Activation, Muscle Activity, Contractile Function, and Spasticity in People with Multiple Sclerosis.

Vinculado de Investigación
Campus de Los Jerónimos, 30107 Guadalupe (Murcia)
Tel: (+34) 968 27 85 22 • Fax: (+34) 968 27 85 78 - E. a.: murcideo@pdia.ucma.es

- Effects of fast-velocity concentric training in people with Multiple Sclerosis: a randomized controlled trial.

Fdo.:





ACEPTACIÓN DE LOS COAUTORES

D. Tomás T. Freitas, como coautor del trabajo y publicación científica que se detalla en el presente informe, acepta que forme parte de la Tesis Doctoral realizada por D. Luis Andreu Caravaca en el Departamento de Ciencias de la Actividad Física y del Deporte de la Universidad Católica San Antonio de Murcia:

- Acute effects of whole-body vibration training on neuromuscular performance and mobility in hypoxia and normoxia in persons with Multiple Sclerosis: A crossover study.

Fdo.:

Tomás T. Freitas



ACEPTACIÓN DE LOS COAUTORES

D. Vicente Ávila Gaudín, como coautor de los trabajos y publicaciones científicas que se detallan en el presente informe, acepta que formen parte de la Tesis Doctoral realizada por D. Luis Andrés Carrasco en el Departamento de Ciencias de la Actividad Física y del Deporte de la Universidad Católica San Antonio de Murcia.

- Acute effects of whole-body vibration training on neuromuscular performance and mobility in hypoxia and normoxia in persons with Multiple Sclerosis: A crossover study.
- 10-Weeks of resistance training improves sleep quality and cardiac autonomic control in persons with multiple sclerosis.

Fdo.:



ACCEPTANCE OF THE CO-AUTHORS

Prof. Joao Paulo Vilas Boas, as co-author of the scientific publication detailed in this report, accepts that it forms part of the Doctoral Thesis written by D. Luis Andreu Caravaca in the Department of Physical Activity and Sport Sciences of the Universidad Católica San Antonio de Murcia:

- Fast-velocity Resistance Training Improves Force Development and Mobility in Multiple Sclerosis.

Fdo:



RENUNCIA DE LOS COAUTORES NO DOCTORES

D. Salvador Ramallo Ros, como coautor del trabajo y publicación científica que se detalla en el presente informe, renuncia a que el mismo forme parte de otra Tesis Doctoral diferente a la realizada por D. Luis Andreu Casavaca en el Departamento de Ciencias de la Actividad Física y del Deporte de la Universidad Católica San Antonio de Murcia:

- The Impact of Resistance Training Program on Static Balance in Multiple Sclerosis Population: A Randomized Controlled Trial Study.

Fdo.: Salvador Ramallo Ros

Firmado por RAMALLO ROS SALVADOR - 48692059R el día
03/05/2022 con un certificado emitido por AC FIDET Umuarino.

9.4 ANEXO 4: CERTIFICADO DEL COMITÉ DE ÉTICA.



COMITÉ DE ÉTICA DE LA UCAM

DATOS DEL PROYECTO

Título:	"Efectos del entrenamiento vibratorio vs entrenamiento de potencia en condición de hipoxia y normoxia sobre el comportamiento neuromuscular, la función física y la calidad de vida en pacientes con esclerosis múltiple"	
Investigador Principal	Nombre	Correo-e
Dr.	Jacobo Ángel Rubio Arias	jarubias@ucam.edu

INFORME DEL COMITÉ

Fecha	01/06/2018	Código	CE061809
--------------	------------	---------------	----------

Tipo de Experimentación

Investigación experimental clínica con seres humanos	X
Utilización de tejidos humanos procedentes de pacientes, tejidos embrionarios o fetales	
Utilización de tejidos humanos, tejidos embrionarios o fetales procedentes de bancos de muestras o tejidos	
Investigación observacional con seres humanos, psicológica o comportamental en humanos	
Uso de datos personales, información genética, etc.	X
Experimentación animal	
Utilización de agentes biológicos de riesgo para la salud humana, animal o las plantas	
Uso de organismos modificados genéticamente (OMGs)	

Comentarios Respecto al Tipo de Experimentación

Nada Obsta

Comentarios Respecto a la Metodología de Experimentación

Nada Obsta





COMITÉ DE ÉTICA DE LA UCAM

Sugerencias al Investigador

A la vista de la solicitud de informe adjunto por el Investigador y de las recomendaciones anteriormente expuestas el dictamen del Comité es:

Emitir Informe Favorable	<input checked="" type="checkbox"/>
Emitir Informe Desfavorable	<input type="checkbox"/>
Emitir Informe Favorable condicionado a Subsanación	<input type="checkbox"/>
MOTIVACION	
Incrementará conocimientos en su área	

Vº Bº El Presidente,

Fdo.: José Alberto Cárnovas Sánchez

El Secretario,

Fdo.: José Alarcón Teruel

