



universidad  
de león

TESIS DOCTORAL | *DOCTORAL THESIS*

**MANIFESTACIONES DE LA FUERZA MÁXIMA Y  
CARACTERÍSTICAS MUSCULARES DE MIEMBROS  
INFERIORES EN PERSONAS CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE**

***MAXIMAL STRENGTH MANIFESTATIONS AND MUSCLE  
CHARACTERISTICS OF LOWER LIMBS IN PEOPLE WITH  
MULTIPLE SCLEROSIS***

**KORA MÓNICA PORTILLA CUETO**

Programa de doctorado en Ciencias de la Actividad Física y del Deporte

**Directores:**

José Antonio de Paz Fernández

Carolina Vila-Châ

León, 2023

# AGRADECIMIENTOS

La elaboración de la presente tesis doctoral ha supuesto un proceso de varios años donde han estado involucradas varias personas, cada una de las cuales ha contribuido de manera directa o indirecta a su realización y que, por ello, merecen una mención especial en estas líneas:

Por un lado, me gustaría agradecer a mi familia el apoyo que siempre me ha brindado para cumplir cada uno de los objetivos que me he ido proponiendo; a mis abuelos, por ser el motor de mi vida; a mi madre, por impulsarme siempre a lograr lo que me hubiese propuesto conseguir, sin duda, sus ánimos y consejos han hecho, en parte, que esta tesis se haya llevado a cabo; a mis tíos, quiero agradecerles el estar siempre a mi lado, en mis éxitos y mis fracasos (a María, también agradecerle su contribución en la revisión del documento para que todo estuviese lo mejor posible); a mi queridísima Paula, aprovecho para agradecerle no sólo su colaboración en la realización de la presente tesis, sino también por estar siempre a mi lado, apoyándome como una hermana; y a Rocío, por la paciencia que ha mostrado conmigo durante todo este tiempo, porque cuando las cosas han costado un poco más, ha estado a mi lado apoyándome y animándome, sacándome siempre una sonrisa. A todos vosotros os estaré eternamente agradecida por todo lo que me dais cada día sin daros cuenta.

Por otro lado, me gustaría hacer una mención especial de agradecimiento y reconocimiento a la labor de mis tutores de tesis; al Dr. José Antonio de Paz Fernández, para el cual sólo tengo palabras de gratitud por todo lo que me ha enseñado y ayudado en estos años, por darme la oportunidad de recorrer este camino a su lado y formar parte de un grupo de investigación como es el de esclerosis múltiple, haciendo que pueda llevarme un enorme aprendizaje que va mucho más allá de lo que se pueda contemplar en esta tesis; y a Carolina Vila-Châ, por su ayuda y apoyo durante este proceso.

A Joanna, por su incalculable esfuerzo y compromiso en ciertos momentos del proceso. Una gran persona, amable y trabajadora cuya

contribución merece ser reflejada en estas líneas. Te estaré eternamente agradecida.

También considero importante mostrar mi gratitud con las diferentes asociaciones de esclerosis múltiple que han formado parte de este trabajo, así como a cada una de las personas que las conforman; no sólo habéis hecho que esto sea posible, sino que vuestra labor es de gran ayuda para seguir intentando mejorar la calidad de vida de quienes padecen la enfermedad.

Por último, agradecer a la Universidad de León y a la Junta de Castilla y León por su ayuda económica; a la primera por financiar dos estancias internacionales, y a segunda por facilitar mi residencia en la ciudad de León, desde donde se ha llevado a cabo todo este trabajo.

Parte de los resultados presentes en esta tesis doctoral han sido publicados en revistas científicas indexadas de ciencias biomédicas, y presentados en congresos internacionales.

## PUBLICACIONES

1. **Portilla-Cueto K**, Medina-Pérez C, Romero-Pérez EM, Hernández-Murúa JA, Oliveira CEP, de Souza-Teixeira F, González-Bernal JJ, Vila-Chã C, de Paz JA. Reference Values for Isometric, Dynamic, and Asymmetry Leg Extension Strength in Patients with Multiple Sclerosis. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Nov 2;17(21):8083. doi:10.3390/ijerph17218083. PMID: 33147859; PMCID: PMC7662302.
2. **Portilla-Cueto K**, Medina-Pérez C, Romero-Pérez EM, Núñez-Othón G, Horta-Gim MA, de Paz JA. Muscle Quality of Knee Extensors Based on Several Types of Force in Multiple Sclerosis Patients with Varying Degrees of Disability. *Medicina (Kaunas)*. 2022 Feb 19;58(2):316. doi:10.3390/medicina58020316. PMID: 35208639; PMCID: PMC8879596.
3. **Portilla-Cueto K**, Medina-Pérez C, Romero-Pérez EM, Hernández-Murúa JA, Vila-Chã C, de Paz JA. Reliability of Isometric Muscle Strength Measurement and Its Accuracy Prediction of Maximal Dynamic Force in People with Multiple Sclerosis. *Medicina (Kaunas)*. 2022 Jul 18;58(7):948. doi:10.3390/medicina58070948. PMID: 35888667; PMCID: PMC9323114.



De igual manera, también se han utilizado datos extraídos de esta tesis doctoral para la participación en congresos, los cuales figuran a continuación.

## PARTICIPACIÓN EN CONGRESOS

- 1. Portilla-Cueto, K. M.,** Medina-Pérez, C., Ortega-Valenzuela, F., Horta Gim, M. y de Paz, J.A. (2019). Correlación entre la discapacidad y las diferentes manifestaciones de la fuerza en pacientes con esclerosis múltiple. Póster presentado en el Congreso Internacional sobre Ejercicio Físico y Salud (VII ed.), Hermosillo, Sonora, México.
- 2. Portilla-Cueto, K. M.** (2022). Calidad muscular en mujeres con esclerosis múltiple y diferentes grados de discapacidad. Comunicación virtual presentada en el Congreso de Investigación en Ciencias de la Actividad Física y del Deporte (V ed.), Madrid, España.

# ABREVIACIONES

1RM	Una repetición máxima
ACSM	American College of Sports Medicine
AHA	American Health Association
ANOVA	Análisis de la varianza
AST	Área de sección transversal
ATP	Adenosin trifosfato
AVD	Actividades de la vida diaria
CM	Calidad muscular
DEXA/DXA	Absorciometría de energía dual de rayos X
EDSS	Escala Expandida del Estado de Discapacidad
EM	Esclerosis múltiple
EMPP	Esclerosis múltiple primaria progresiva
EMRR	Esclerosis múltiple remitente recurrente
EMSP	Esclerosis múltiple secundaria progresiva
IMC	Índice de masa corporal
MCVI	Máxima contracción voluntaria isométrica
OMS	Organización Mundial de la Salud
RFD	Tasa de desarrollo de la fuerza
ROI	Región de interés
SNC	Sistema nervioso central
UM	Unidad motora
VEB	Virus de Epstein- Barr
®	Símbolo de marca registrada

# ABBREVIATIONS

1RM	One repetition maximum
ACSM	American College of Sports Medicine
AHA	American Health Association
ANOVA	Analysis of variance
ADL	Activities of daily living
ATP	Adenosin triphosphate
BMI	Body mass index
CNS	Central nervous system
CSA	Cross section of muscle
DEXA/DXA	Dual Energy X-Ray Absorptiometry
EBV	Epstein- Barr Virus
EDSS	Expanded Disability Status Scale
MQ	Muscle quality
MS	Multiple sclerosis
MU	Motor unit
MVIC	Maximal voluntary isometric contraction
PPMS	Primary progressive multiple sclerosis
RFD	Rate of force development
ROI	Region of interest
RRMS	Relapsing remitting multiple sclerosis
SPMS	Secondary progressive multiple sclerosis
WHO	World Health Organization
®	Registered trademark symbol

# ÍNDICE

<b>1</b>	<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>MARCO TEÓRICO.....</b>	<b>4</b>
2.1	LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE .....	5
2.1.1	HISTORIA.....	5
2.1.2	ETIOPATOLOGÍA.....	7
2.1.3	EPIDEMIOLOGÍA.....	11
2.1.4	FORMAS EVOLUTIVAS.....	12
2.1.5	SÍNTOMAS.....	16
2.1.6	DISCAPACIDAD NEUROLÓGICA.....	18
2.1.7	TRATAMIENTOS.....	19
2.2	LA FUERZA MUSCULAR.....	23
2.2.1	DEFINICIÓN Y CONCEPTO.....	23
2.2.2	LA FUERZA EN EL ÁMBITO DE LA SALUD.....	24
2.2.3	DETERMINANTES EN LA PRODUCCIÓN DE FUERZA ...	28
2.2.4	TIPOS DE ACCIONES MUSCULARES .....	36
2.2.5	MÉTODOS DE EVALUACIÓN DE LAS MANIFESTACIONES DE LA FUERZA MUSCULAR.....	42
2.2.6	LA CALIDAD MUSCULAR.....	46
2.3	LA FUERZA MUSCULAR EN PERSONAS CON EM.....	48
2.3.1	LA PRODUCCIÓN DE FUERZA.....	48
2.3.2	EL ENTRENAMIENTO DE FUERZA.....	55
2.3.3	CARACTERÍSTICAS DE LOS PROGRAMAS DE FORTALECIMIENTO MUSCULAR.....	56
2.3.4	VALORES DE REFERENCIA.....	58
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>61</b>
<b>4</b>	<b>METODOLOGÍA GENERAL .....</b>	<b>64</b>
4.1	MUESTRA.....	65
4.2	RESUMEN GENERAL .....	67

4.2.1 ESTUDIO 1 .....	69
4.2.2 ESTUDIO 2 .....	81
4.2.3 ESTUDIO 3 .....	91
4.3 CONCLUSIONES FINALES .....	102

# INDEX

<b>1</b>	<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>103</b>
<b>2</b>	<b>THEORETICAL FRAMEWORK</b> .....	<b>105</b>
2.1	MULTIPLE SCLEROSIS.....	105
2.1.1	HISTORY.....	105
2.1.2	ETIOPATHOLOGY.....	108
2.1.3	EPIDEMIOLOGY.....	111
2.1.4	EVOLUTIONARY FORMS.....	113
2.1.5	SYMPTOMS.....	116
2.1.6	NEUROLOGICAL DISABILITY.....	119
2.1.7	TREATMENT.....	120
2.2	MUSCLE STRENGTH.....	123
2.2.1	DEFINITION AND CONCEPT.....	123
2.2.2	STRENGTH IN THE FIELD OF HEALTH.....	124
2.2.3	DETERMINANTS IN FORCE PRODUCTION.....	127
2.2.4	TYPES OF MUSCLE ACTIONS.....	135
2.2.5	METHODS OF EVALUATION OF MANIFESTATIONS OF MUSCULAR STRENGTH.....	139
2.2.6	MUSCLE QUALITY.....	144
2.3	MUSCLE STRENGTH IN PEOPLE WITH MS.....	146
2.3.1	STRENGTH PRODUCTION.....	146
2.3.2	STRENGTH TRAINING.....	152
2.3.3	CHARACTERISTICS OF MUSCLE STRENGTHENING PROGRAMS.....	153
2.3.4	REFERENCE VALUES.....	155
<b>3</b>	<b>OBJECTIVES</b> .....	<b>158</b>
<b>4</b>	<b>GENERAL METHODOLOGY</b> .....	<b>161</b>
4.1	SAMPLE.....	162
4.2	GENERAL SUMMARY.....	163

4.2.1	STUDY 1 .....	165
4.2.2	STUDY 2 .....	177
4.2.3	STUDY 3 .....	187
4.3	LAST CONCLUSIONS.....	198
<b>5</b>	<b>BIBLIOGRAPHIC REFERENCES.....</b>	<b>199</b>

# ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

## MARCO TEÓRICO

- Figura 1.** Mapa de distribución de la prevalencia e incidencia estandarizadas de EM por edad, índice de prosperidad y de desarrollo humano . 12
- Figura 2.** Evolución de la enfermedad de la EM remitente recurrente ..... 14
- Figura 3.** Evolución de la enfermedad de la EM secundaria progresiva ..... 15
- Figura 4.** Evolución de la enfermedad de la EM primaria progresiva..... 15
- Figura 5.** Relación fuerza-velocidad y fuerza-potencia para contracciones concéntricas del músculo esquelético..... 41

## ESTUDIO 1

- Tabla 1.** Edad, años de evolución y variables de fuerza por tipo de esclerosis múltiple..... 73
- Tabla 2.** Edad, años de evolución y variables de fuerza por grado de discapacidad neurológica ..... 74
- Tabla 3.** Asimetría en función del tipo de esclerosis múltiple ..... 75
- Tabla 4.** Asimetría en función del grado de discapacidad neurológica ..... 75

## ESTUDIO 2

- Tabla 5.** Fuerza y calidad muscular en función del tipo evolutivo ..... 85
- Tabla 6.** Fuerza y calidad muscular en función del grado de discapacidad neurológica .....86

## ESTUDIO 3

- Tabla 7.** Confiabilidad de la fuerza máxima isométrica ..... 94
- Tabla 8.** Variables de la muestra separadas en función del grupo de prueba y de entrenamiento..... 94
- Tabla 9.** Ecuaciones de la regresión lineal de la muestra total y en función del sexo en el grupo prueba..... 95



# INDEX OF FIGURES AND TABLES

## THEORETICAL FRAMEWORK

<b>Figure 1.</b> Distribution map of standardised MS prevalence and incidence by age, prosperity index, and human development index.....	112
<b>Figure 2.</b> Disease progression of relapsing remitting MS .....	114
<b>Figure 3.</b> Disease progression of secondary progressive MS .....	115
<b>Figure 4.</b> Disease progression of primary progressive MS.....	116
<b>Figure 5.</b> Force-velocity and force-power relationship for concentric contractions of skeletal muscle .....	139

## STUDY 1

<b>Table 1.</b> Age, years of evolution and strength variables by type of multiple sclerosis.....	169
<b>Table 2.</b> Age, years of evolution and strength variables by neurological disability level.....	170
<b>Table 3.</b> Asymmetry of sample by type of multiple sclerosis.....	171
<b>Table 4.</b> Asymmetry of sample by neurological disability level .....	171

## STUDY 2

<b>Table 5.</b> Muscle strength and quality values according to the MS type ..	181
<b>Table 6.</b> Muscle strength and quality values according to the neurological disability level .....	182

## STUDY 3

<b>Table 7.</b> Reliability of isometric strength .....	190
<b>Table 8.</b> Variables of the sample separated by training group and testing group .....	190
<b>Table 9.</b> Equations of the linear regression of the total sample and by the sex in training group.....	191

# **INTRODUCCIÓN**

# 1 INTRODUCCIÓN

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónico-degenerativa y autoinmune del sistema nervioso central (SNC). Su incidencia ha ido aumentando a lo largo de los últimos años y, actualmente, se considera una de las principales razones de discapacidad neurológica no traumática en adultos jóvenes (Kobelt *et al.*, 2017).

Aunque de etiología desconocida, en la actualidad se han determinado varios factores de riesgo que pueden condicionar su aparición (Adamczyk-Sowa, Gębka-Kępińska and Kępiński, 2020). Además, conlleva numerosos síntomas que afectan diferentes esferas de la vida de estas personas y, su padecimiento, se asocia con un alto grado de discapacidad a medio largo plazo que repercute directamente en su autonomía y calidad de vida.

Todo esto hace necesario un abordaje multidisciplinar donde, mediante diferentes medios y profesionales, se trate la enfermedad y la sintomatología en los pacientes (Amatya, Khan and Galea, 2019; Momsen, Ørtenblad and Maribo, 2022). Así, el ejercicio físico se ha postulado como una herramienta efectiva para tratar diversos síntomas asociados a la EM, aunque además, en los últimos años, también se ha postulado como un medio preventivo a la hora de desarrollar la enfermedad (Dalgas *et al.*, 2019).

Concretamente, el ejercicio de fortalecimiento se ha considerado de especial importancia, pues se ha visto como estas personas presentan unos niveles de fuerza menores a sus homólogos sanos en todas sus manifestaciones, especialmente en los miembros inferiores (Dalgas *et al.*, 2013; Cruickshank, Reyes and Ziman, 2015).

La importancia de mantener unos niveles óptimos de fuerza en las piernas para realizar actividades de la vida diaria como caminar o subir escaleras, además de fomentar la independencia y autonomía de estas personas, hace necesaria una correcta prescripción de ejercicio basado en la individualidad con el fin de mejorar, en última estancia, su calidad de vida.

## INTRODUCCIÓN

---

Por ello, el principal objetivo de la presente tesis doctoral es abordar las características músculo-esqueléticas y los niveles máximos de fuerza (en sus diferentes manifestaciones) de los miembros inferiores en personas con EM y, a partir de ahí, facilitar la labor de prescripción de ejercicio físico de fuerza por parte de los profesionales competentes.

# MARCO TEÓRICO

## 2 MARCO TEÓRICO

### 2.1 LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

#### 2.1.1 HISTORIA

Se cree que la EM fue descubierta hace siglos y, desde entonces, se han planteado numerosas cuestiones relativas a la sintomatología y los efectos que provoca. Su origen se ha enmarcado en el este de Europa, donde con el paso del tiempo a través de diferentes civilizaciones y acontecimientos fue evolucionando hasta expandirse al resto de continentes de todo el mundo.

En la actualidad se conoce la existencia de diarios personales en los que se detallan síntomas que padecían los autores y que hoy en día se pueden asociar a la EM, aunque no está claro que se tratase de esta enfermedad. El primero hace referencia al siglo XIV y perteneció a una monja holandesa llamada Santa Lidwina Scheidam (1380–1433), y el segundo data del siglo XVIII y hace referencia a Sir Augustus d'Este (1794–1848) (Milo and Miller, 2014). A pesar de la existencia de estos escritos, no es hasta mediados del siglo XIX cuando surgen los primeros hallazgos de lo que actualmente se conoce como EM (Compston, Lassmann and McDonald, 2006).

En 1838, el patólogo escocés Robert Carswell elaboró un atlas que describió e ilustró muchos de los detalles clínicos de la EM a través de más de 200 fotografías en color extraídas de varias autopsias. Entre todas esas imágenes, destacaban aquellas que presentaban unas placas inexplicables presentes en la médula espinal (Moreira *et al.*, 2002). El anatomista francés Jean Cruveilhier (1791–1874) describió las características patológicas de la "esclerosis diseminada" mediante la presencia de placas marrones en el SNC, atribuyéndolas el nombre de afección de la médula con paraplejia y haciendo una descripción de éstas desde el punto de vista patológico y clínico en dos atlas que fueron publicados en los años 1835 y 1942 (Moreira *et al.*, 2002). A

partir de ese momento, durante la segunda mitad del siglo XIX se desarrolló la concepción moderna de la EM. El primer referente de esta época fue Friedrich Theodor von Frerichs (1819–1885), patólogo alemán que reveló de forma clara y precisa las características clínicas y patológicas de la EM, dando a conocer el variado curso de la enfermedad que incluía exacerbaciones, episodios de recaídas y remisiones con posterior cuadro progresivo (Milo and Miller, 2014). Pero éste no obtuvo el apoyo y reconocimiento en la época que más adelante tuvo Jean Martin Charcot (1825-1893), al cual se le considera pionero de la neurología moderna y padre de la concepción actual de la EM (Milo and Miller, 2014).

Jean Martin Charcot, con las observaciones de su práctica médica, la lectura de las publicaciones médicas de la época y sus propias investigaciones, pudo reconocer a la EM como una entidad nosológica única considerada hasta el momento como una paraplejia (Charcot, 1868). Enfatizó en el concepto de desmielinización, determinó la forma evolutiva remitente recurrente y afirmó que la fibra desmielinizada es capaz de tener conducción nerviosa. A esta entidad, en 1868 le denominó esclerosis de placas (aún se mantiene en francés esta denominación), y estableció 3 síntomas principales de la enfermedad: disartria, ataxia y temblor (Charcot, 2011).

Pero no es hasta principios del siglo XX que la EM alcanza su madurez conceptual. Russell Brain (1895-1966) fue una de las grandes figuras en la comprensión de la enfermedad, publicando en 1930 la obra *Disseminating of Sclerosis* (Brain, 1930). Con él nace el enfoque actual del tratamiento sintomático y sus libros servirían de guía para las investigaciones que se sucedieron desde entonces. Posteriormente, en la segunda mitad de siglo XX se multiplicaron los centros de investigación en EM y se amplió gran cantidad de información sobre el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad. El marcado avance tecnológico en el último cuarto del siglo XX e inicios del XXI ha contribuido a un mejor conocimiento de la enfermedad, de las terapias orales y los anticuerpos monoclonales.

## 2.1.2 ETIOPATOLOGÍA

La EM es una enfermedad crónica y degenerativa del SNC, y su etiología aún sigue siendo desconocida. Seguimos sin comprender completamente los diferentes mecanismos fisiopatológicos por los que se desarrolla la enfermedad en diferentes zonas del SNC. Sin embargo, aunque la evidencia no siempre tiene un igual peso epidemiológico, se cree que existen ciertos factores de riesgo que pueden ser favorecedores o desencadenantes de la respuesta autoinmune en personas genéticamente predispuestas (Ward and Goldman, 2022). A continuación resumimos algunos de estos factores de riesgo:

### **Factores genéticos**

Existen numerosos hallazgos que apoyan la presencia de un componente genético en el desarrollo de la EM (Ascherio and Munger, 2016; Baranzini and Oksenberg, 2017; Patsopoulos, 2018). Estos componentes genéticos interactúan de forma compleja con factores ambientales y epigenéticos.

Estudios familiares a lo largo de los años han aportado datos sobre el riesgo de presentar EM en función del grado de parentesco: en la población general, el riesgo de padecerla es de aproximadamente 0.1-0.2%, en el caso de hijos con un progenitor afectado este riesgo aumenta hasta el 2-4%, el riesgo en hermanos de pacientes de EM es de un 2-4%, mientras que si se trata de gemelos homocigóticos, el riesgo de padecer EM es de entre un 30 y 50% (Ransohoff, Hafler and Lucchinetti, 2015).

No existe una mutación genética directamente responsable de la aparición de la EM y no es considerada una enfermedad hereditaria, pero en los últimos años se ha descubierto una fuerte relación entre numerosos genes y la EM, como los que codifican el complejo mayor de histocompatibilidad que se encuentran en el brazo corto del cromosoma 6. En la actualidad existen más de 200 genes en estudio, muchos de ellos localizados en otros cromosomas



sin ninguna relación con el sistema HLA (sistema del antígeno leucocitario humano) (Ransohoff, Hafler and Lucchinetti, 2015; Baranzini and Oksenberg, 2017).

Concretamente, uno de los principales genes en estudio y que ha demostrado a lo largo de los años en diferentes trabajos una asociación más fuerte con la EM es el alelo HLA-DRB1\*15 (Didonna and Okserberg, 2017). Hasta la fecha no se ha demostrado que la presencia de ningún alelo específico sea suficiente para el desarrollo de la EM, por lo que probablemente se trate de un fenómeno de origen poligénico.

### **Factores ambientales**

Se atribuye una mayor importancia a los factores ambientales que a los genéticos en el riesgo de desarrollar de EM (Goodin *et al.*, 2021). Se ha demostrado cómo la prevalencia de la enfermedad varía en función de la latitud y también en diferentes regiones dentro de un mismo país. Aspectos como el clima, la luz solar u otros elementos ambientales son considerados como factores relacionados con la variabilidad en la incidencia de la EM (Pugliatti, Sotgiu and Rosati, 2002). En algunos estudios migratorios, se ha podido observar que los factores ambientales interactuando con cierta predisposición genética modificarían la prevalencia de la enfermedad respecto a la población de origen de esas poblaciones que migraron, acercándose a la incidencia en la población de destino tras un periodo de entre 10 y 19 años (Compston and Coles, 2008).

### **Vitamina D y radiación solar**

Desde hace varias décadas, se ha estudiado la posible asociación entre los niveles de vitamina D y el riesgo de padecer EM (Compston and Coles, 2008; Courtney *et al.*, 2009; Mowry *et al.*, 2012; Ascherio *et al.*, 2014) siendo considerado actualmente el déficit de vitamina D como un factor de riesgo (Lucas *et al.*, 2015). Además, en mujeres embarazadas se ha visto cómo la exposición frecuente a la luz solar sería un importante factor protector

(Confavreux, Vukusic and Adeleine, 2003; Korn, 2008; Bjørnevik *et al.*, 2014; Cortese *et al.*, 2016). En casos con una baja exposición a la luz solar, dietas ricas en vitamina D se han considerado con alguna efectividad para reducir el riesgo de desarrollar EM (Bäärnhielm, Olsson and Alfredsson, 2014). A pesar de que en la actualidad no está claro el papel de la vitamina D como elemento terapéutico en personas con EM diagnosticada, cada vez es más frecuente que se les recomiende una suplementación de esta vitamina, sobre todo en los meses de invierno.

### **Agentes infecciosos**

Lo mismo ocurre con numerosos agentes infecciosos que se han estudiado como posibles participantes en el desarrollo de EM, aunque se hace difícil establecer una relación de causalidad con alguno de ellos, pues la presencia, o no, del agente infeccioso en el momento de su estudio no necesariamente indica que participase, o no, en el inicio de la enfermedad (Nagaraju *et al.*, 2006). Uno de los virus al que se le ha atribuido una mayor probabilidad de relación con el desarrollo futuro de la enfermedad de EM es el virus de Epstein-Barr (VEB). Son varios los estudios que en los últimos años han encontrado en los pacientes que han desarrollado EM unos niveles más elevados de anticuerpos frente al VEB (Dobson and Giovannoni, 2019; Bjornevik *et al.*, 2022; Robinson and Steinman, 2022). El estudio epidemiológico más completo sobre la relación entre el VEB y la EM del que tenemos constancia hasta el momento, hizo un seguimiento a 10 millones de miembros del personal del ejército de EE. UU. durante 20 años y demostró un riesgo 32 veces mayor de desarrollar EM en aquellos individuos que se convirtieron en seropositivos al VEB en comparación con aquellos que permanecieron seronegativos (Bjornevik *et al.*, 2023).

Se desconoce con exactitud el mecanismo a través del cual el VEB estaría implicado en la etiología de la EM, pero se cree que podría provocar una respuesta autoinmune frente a distintas estructuras de la mielina mediante

un mecanismo de mimetismo molecular (Correale and Gaitán, 2015; Tarlinton *et al.*, 2020).

Otro virus que está generando gran interés en la investigación es el citomegalovirus, y aunque hasta ahora la asociación entre este virus y la enfermedad seguía sin ser concluyente, un estudio actual (de los más largos que se han hecho hasta el momento en este tipo de patologías) con seguimiento durante 20 años liderado por Comabella *et al.* (2022), ha observado que los pacientes que en el momento del diagnóstico de EM presentaban un alto nivel de anticuerpos contra el virus del citomegalovirus tenían una mejor evolución de la enfermedad, por ejemplo retrasándose el tiempo en necesitar medicarse o presentar un menor grado de discapacidad (Comabella *et al.*, 2023).

### **Tabaco y contaminantes del aire**

Desde hace unos años también se ha considerado al tabaco como un factor de riesgo en la EM (Hawkes, 2007; Hedström *et al.*, 2009, 2013; Handel *et al.*, 2011). Existe una clara relación dosis-respuesta, donde la dosis acumulada de tabaco está relacionada con un aumento del riesgo de desarrollar la enfermedad (Ghadirian *et al.*, 2001; Hedström *et al.*, 2009). La exposición pasiva al humo también se ha asociado con un mayor riesgo de EM, lo que sugiere que incluso una “irritación pulmonar” menor puede ser importante en la aparición de la enfermedad (Hedström *et al.*, 2011).

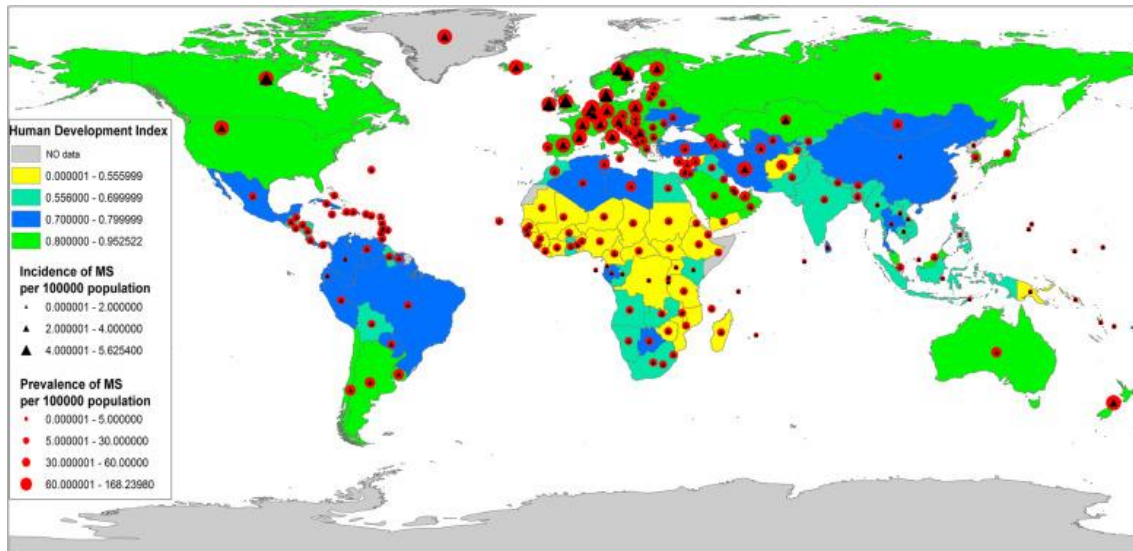
La contaminación del aire ha ganado mucha atención durante las últimas décadas como posible factor de riesgo para desarrollar EM. Son varios los estudios que en los últimos años han tratado de analizar la implicación de determinadas partículas en el aire sobre el desarrollo y la recaída de la EM (Abbaszadeh *et al.*, 2021; Noorimotlagh *et al.*, 2021). Aún no se comprenden completamente los mecanismos por los cuales los contaminantes del aire pueden afectar el SNC; sin embargo, recientemente se ha sugerido que la exposición crónica a la contaminación del aire ambiente puede aumentar el nivel de algunos marcadores proinflamatorios en el cerebro humano, como la

ciclooxigenasa 2 (COX2), la interleucina 1- $\beta$ , la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) y la CD14 (Block and Calderón-Garcidueñas, 2009). Los eventos inflamatorios y el estrés oxidativo podrían provocar neuroinflamación, neurodegeneración y ruptura de la barrera hematoencefálica, lo que a su vez parece estar relacionado con el desarrollo o la recaída de la EM mediante mecanismos directos o indirectos (Xu, Ha and Basnet, 2016; Esmaeil Mousavi *et al.*, 2017).

### 2.1.3 EPIDEMIOLOGÍA

Se estima que alrededor de 2.3 millones de personas en todo el mundo y 700.000 en la Unión Europea están diagnosticadas de esclerosis múltiple, lo que la convierte en una de las enfermedades crónicas inflamatorias del SNC más prevalentes del mundo desarrollado que, además, reduce la esperanza de vida entre 6 y 14 años (Vaughn *et al.*, 2019). En el caso de nuestro país, estudios epidemiológicos recientes confirman que España es un país con una prevalencia media-alta, alcanzando en la actualidad cifras de hasta 80-180 casos por 100.000 habitantes (Pérez-Carmona, Fernández-Jover and Sempere, 2019).

Como ya mencionamos en el apartado de factores de riesgo asociados a la EM, varios estudios de población han demostrado que el riesgo de padecer EM varía en función tanto del origen étnico como de la latitud. Respecto al origen étnico, la prevalencia es mayor en personas de ascendencia europea y menor en individuos asiáticos, negros, nativos americanos y maoríes. Sin embargo, algunos estudios recientes apuntan que la incidencia entre personas de raza blanca y raza negra se ha igualado en Estados Unidos, lo cual sugiere la existencia de una influencia de factores ambientales sobre la enfermedad (Filippi *et al.*, 2018). En cuanto a la latitud, se ha visto una mayor prevalencia en las regiones de mayor latitud tanto en Europa y América del Norte (figura 1).



**Figura 1.** Mapa de distribución de la prevalencia e incidencia estandarizadas de EM por edad, índice de prosperidad e índice de desarrollo humano en 2017 obtenido del Instituto de Métrica y Evaluación de la Salud Intercambio de Datos de Salud Global (Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), 2017). Disponible en: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>

Atendiendo al sexo, varios estudios recientes muestran que la EM tiene una mayor incidencia en mujeres que en hombres, tal y como ocurre en la mayoría de las enfermedades autoinmunes, con una ratio de incidencia de mujeres frente a hombres de 3:1 (Browne *et al.*, 2014; McGinley, Goldschmidt and Rae - Grant, 2021). El inicio de la enfermedad y su agresividad es diferente dependiendo del sexo; cuando se comparan hombres y mujeres premenopáusicas, la mayor agresividad se observa en hombres (Filippi *et al.*, 2018). Sin embargo, cuando la enfermedad debuta entre los 45-50 años, la ratio de incidencia se iguala entre ambos sexos (Rojas *et al.*, 2016), lo que muestra una posible implicación del componente hormonal.

### 2.1.4 FORMAS EVOLUTIVAS

La EM se puede clasificar de diferentes formas atendiendo al inicio de los síntomas y el curso de la enfermedad. En primer lugar, algunos pacientes muestran signos o síntomas de lo que se ha denominado síndrome neurológico aislado, un episodio agudo con características de desmielinización inflamatoria. Pero éste puede ser la manifestación de otras enfermedades neurológicas diferentes a la EM y por lo tanto no se puede considerar como EM debido a

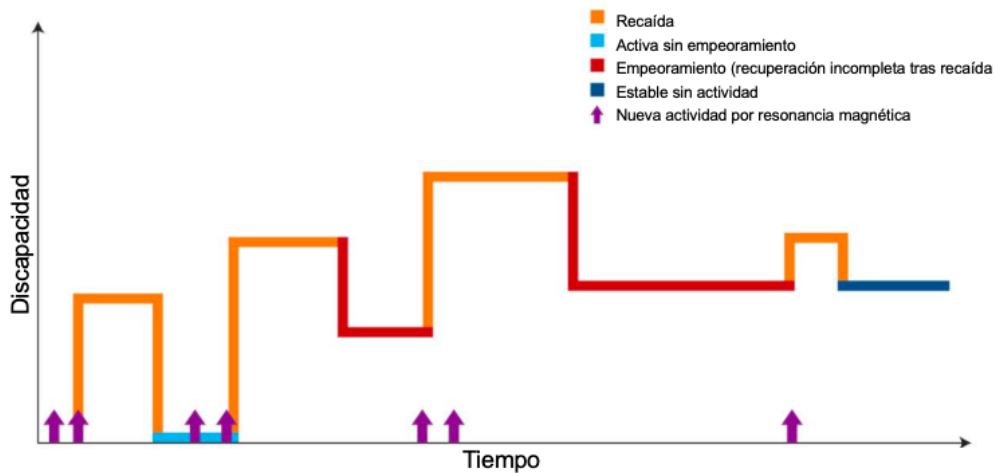
que no cumple con los requisitos de cronificación y prolongación a lo largo del tiempo. A partir de aquí, si los pacientes sufren otro brote de disfunción neurológica acompañado de otros criterios diagnósticos como los de McDonald (Thompson *et al.*, 2018), se podría diagnosticar la EM. Una de las pruebas más utilizadas para el diagnóstico es la imagen con resonancia magnética, que muestra zonas con placas de esclerosis en el cerebro o la médula espinal, o bien análisis de líquido cefalorraquídeo en los que se observan bandas oligoclonales.

Los primeros fenotipos de EM definidos formalmente fueron a través de la Sociedad Nacional de Esclerosis Múltiple de Estados Unidos en 1996, que hacían referencia a un tipo remitente recurrente (EMRR), uno primario progresivo (EMPP), otro secundario progresivo (EMSP) y un último progresivo recurrente (EMPR) (Klineova and Lublin, 2018).

Pero con el aumento de la base de conocimientos sobre la patología de la EM, se hicieron evidentes las limitaciones de los fenotipos puramente clínicos, que carecían de correlatos biológicos y de imagen. Más tarde, en 2012, el Comité (patrocinado por el NMSS y el Comité Europeo para el Tratamiento y la Investigación en EM) reexaminó los fenotipos clínicos originales con el objetivo de proporcionar una terminología mejorada e incorporar imágenes, biomarcadores de fluidos y otros ensayos. El Comité recomendó conservar los conceptos básicos de los fenotipos de EM originales de 1996, para ofrecer una caracterización mejorada mediante la introducción de nuevos descriptores de actividad y progresión y eliminando el fenotipo EMPR, que pasaría a considerarse EMPP (Lublin *et al.*, 2014). Tras esto, los 3 fenotipos principales serían los que se detallan a continuación:

- EM remitente recurrente (EMRR): es el fenotipo más común, encontrándose en aproximadamente el 85% de los pacientes (Klineova and Lublin, 2018). Se caracteriza por periodos alternos de disfunción neurológica, recaídas y periodos de relativa estabilidad clínica sin nuevos síntomas neurológicos (figura 2). La frecuencia de las recaídas suele variar entre pacientes, y cada una de ellas está presente de manera común durante al menos 24 horas. Algunos síntomas

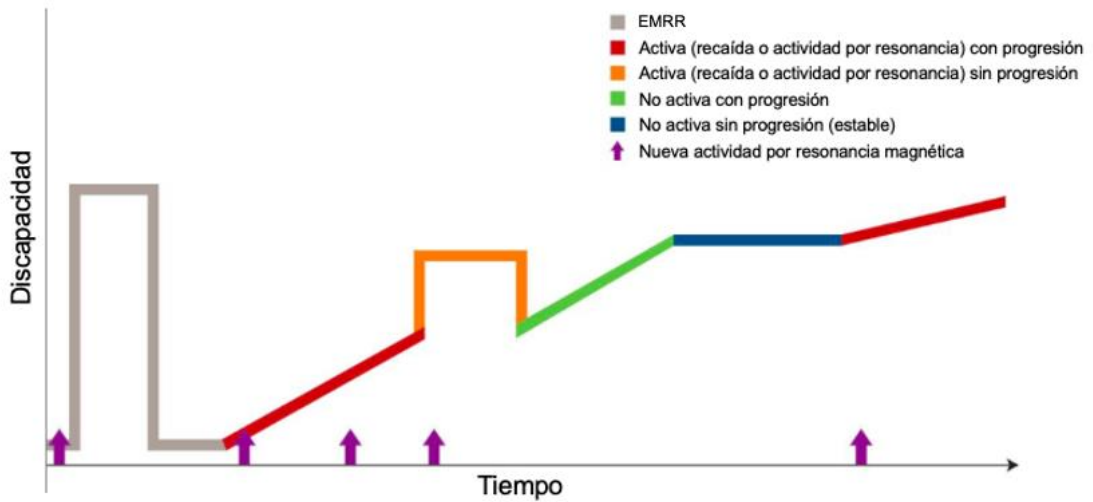
neurológicos que se producen durante este tiempo son debilidad, alteraciones en el equilibrio, deterioro de la agudeza visual o visión doble. Además, cada recaída produce déficits residuales en los pacientes en casi la mitad de los episodios, lo cual genera un deterioro progresivo de sus funciones (Lublin and Reingold, 1996).



**Figura 2.** Evolución de la enfermedad de la EM remitente recurrente (EMRR). Reproducido con autorización de la Sociedad nacional de EM). Adaptada al español.

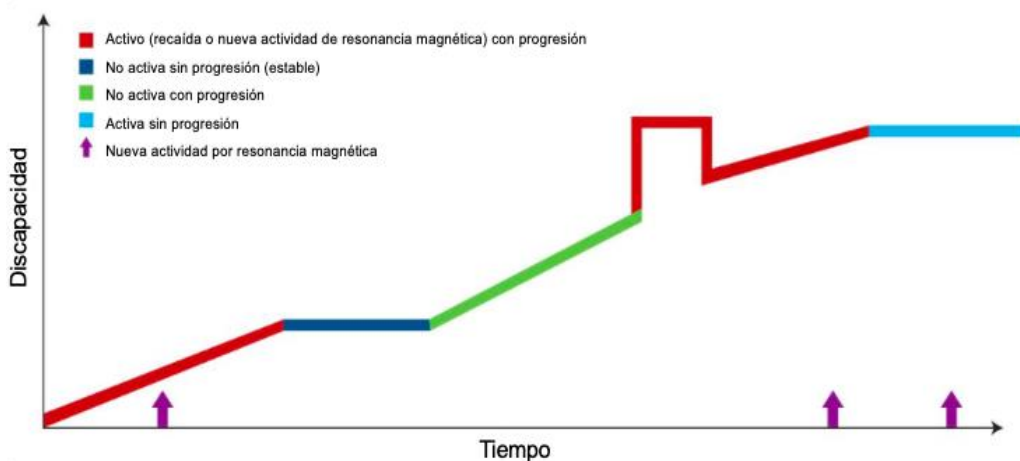
- EM secundaria progresiva (EMSP): no se da al principio de la enfermedad. Comienza con un curso remitente en el que a lo largo del tiempo entre el 60 y 70% de los pacientes con EMRR derivan a un curso progresivo (figura 3). El tiempo en el que esto ocurre es variable entre personas, pero se ha definido un tiempo aproximado de 19 años (Rovaris *et al.*, 2006). Dicha transición no suele determinarse fácilmente con exactitud, incluso en la mayor parte de los casos pueden pasar años en los que no se sepa determinar de forma segura que caso clínico presenta un paciente. Esto podría explicarse por una progresión temprana caracterizada por síntomas leves y variables al comienzo, que dificultan o imposibilitan el establecimiento de un diagnóstico de enfermedad progresiva. Algunos factores como la edad a la que aparece la enfermedad (siendo más frecuente en personas mayores) o el sexo (principalmente hombres) se han asociado con una progresión más

temprana (Klineova and Lublin, 2018; Rovaris *et al.*, 2006), aunque no de forma consistente. De igual modo, una recuperación incompleta tras la recaída podría acortar el tiempo de progresión.



**Figura 3.** Evolución de la enfermedad de la EM secundaria progresiva (EMSP). (Reproducido con autorización de la Sociedad Nacional de EM). Adaptada al español.

- EM primaria progresiva (EMPP): se caracteriza por no presentar una fase inicial recurrente remitente, sino una progresión continua desde el comienzo de la enfermedad (figura 4) (Compston and Coles, 2008; Ransohoff, Hafler and Lucchinetti, 2015). Sólo entre el 10 y el 20% de los pacientes llegan a desarrollar este fenotipo de enfermedad.



**Figura 4.** Evolución de la enfermedad de la EM primaria progresiva (EMPP). (Reproducido con autorización de la Sociedad Nacional de EM). Adaptada al español.



### 2.1.5 SÍNTOMAS

En la EM, la característica patológica por excelencia es la aparición de múltiples lesiones focales o placas desmielinizantes en la sustancia blanca que se distribuyen por todo el SNC. Estas placas, se caracterizan por una pérdida de mielina junto con daño axonal de grado variable y la aparición de discapacidades clínicas (Haider *et al.*, 2014). En los últimos años, se ha observado que las placas de desmielinización no solo afectan a la sustancia blanca, sino que también aparecen en la sustancia gris (Bø *et al.*, 2003; Kutzelnigg *et al.*, 2005). Las placas de desmielinización se dividen en dos categorías en función de la fase en la que se encuentra la enfermedad: lesiones agudas, caracterizadas por la presencia de inflamación, o lesiones crónicas, en las que fundamentalmente se encuentra desmielinización, degeneración axonal (Pittock and Lucchinetti, 2007).

Las diferencias en el grado de desmielinización y el área del SNC donde aparecen las placas explican, en parte, que la sintomatología sea variable y en muchos casos impredecible, siendo una de las características principales de la EM (Gustavsen *et al.*, 2021), por lo que es conocida entre los pacientes con EM como “la enfermedad de las mil caras” (Fundació Esclerosi Múltiple, 2016).

La pérdida de mielina, que entre otras funciones se encarga de aislar y proteger al axón y facilitar la conducción nerviosa, está asociada a la EM y es considerado como el factor causante de los síntomas iniciales de la enfermedad debido al enlentecimiento de la conducción nerviosa (Lassmann and van Horssen, 2016). Estos primeros síntomas suelen darse entre los 20 y los 40 años de edad, aunque hasta un 10 % experimentan su primer evento desmielinizante durante la infancia o la adolescencia. Los más comunes son la fatiga sintomática, la debilidad muscular, las alteraciones visuales, el entumecimiento muscular, las dificultades para caminar y trastornos del equilibrio, las disfunciones en la vejiga, los mareos y vértigos y las disfunciones cognitivas (Oh, Vidal-Jordana and Montalban, 2018; McGinley, Goldschmidt and Rae-Grant, 2021). Además, son muy frecuentes los cambios emocionales, los problemas psicológicos, la disfunción sexual y el dolor (Jørgensen *et al.*, 2017c; McGinley, Goldschmidt and Rae-Grant, 2021).

Los problemas músculo-esqueléticos y motores aparecen en aproximadamente un 39% de los casos de EM, y se producen por un funcionamiento deficiente del SNC. Entre ellos, la espasticidad es uno de los más frecuentes, estimándose su aparición durante el curso de la patología en cerca del 80% de los casos, siendo más grave en los estadios más avanzados de la enfermedad y ocupando el primer factor limitador de la movilidad en estas personas (Jeng, Sandroff and Motl, 2018). La ataxia (De Silva *et al.*, 2019; Dobson and Giovannoni, 2019), la atrofia muscular (en comparación con personas sanas) (Wens *et al.*, 2014), la debilidad y la disminución de la fuerza muscular (Jørgensen *et al.*, 2017; Pina *et al.*, 2019) también son alteraciones a nivel motor frecuentes en estas personas.

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 (Kjølhede *et al.*, 2015; Almklass *et al.*, 2018) y se acrecientan con factores conductuales (menores tasas de actividad física y ejercicio físico en comparación con población sin EM). Dicha combinación conduce a un deterioro en el control postural (Kalron *et al.*, 2017; Comber *et al.*, 2018), del equilibrio (Citaker *et al.*, 2013; Scholz *et al.*, 2021) y de la coordinación (Scholz *et al.*, 2021; Alharthi and Almurdi, 2023). Estos síntomas posturales pueden ser de aparición repentina y estar agravados durante el curso de un brote o periodo de empeoramiento (Fritz, Cheek and Nichols-Larsen, 2015). También se pueden acompañar de una reducción de la capacidad funcional, la marcha o la movilidad (Bethoux, 2013) y de una acentuada debilidad muscular, sobre todo de los miembros inferiores (Jørgensen *et al.*, 2017).

Por todo ello, las personas con EM presentan con mucha frecuencia limitaciones en la realización de actividades de la vida diaria (AVD) que conducen, en última instancia, a una merma en su calidad de vida (Jones *et al.*, 2016; Biernacki *et al.*, 2019). La afectación neurológica de la EM no se limita necesariamente sólo al sistema sensorial o motor, sino que la esfera cognitiva también se afecta con frecuencia a lo largo de la evolución de la enfermedad, con trastornos de ansiedad, depresión, baja autopercepción física general,

elevada percepción de la fatiga sintomática o pérdida de memoria (Boeschoten *et al.*, 2017; Ysraelit *et al.*, 2018; Manjaly *et al.*, 2019).

### 2.1.6 DISCAPACIDAD NEUROLÓGICA

La enorme variedad de los síntomas y signos en la EM hace que sea compleja la normalización de un método riguroso que cuantifique la repercusión de los síntomas, signos en la vida diaria de los pacientes. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), las enfermedades tienen como consecuencia la aparición de deterioro (pérdida o alteración de las funciones psicológicas, fisiológicas o anatómicas), discapacidad (limitación o pérdida de la capacidad para desarrollar una actividad considerada normal) y minusvalía (incluye limitaciones en el desempeño de actividades de la vida diaria) (OMS, 2022).

La alteración en la capacidad de realizar actividades de la vida diaria en estas personas afecta su independencia, principalmente a la movilidad. Concretamente, los cambios en el patrón de la marcha son considerados como el aspecto más desafiante de la enfermedad (Larocca, 2011). Estas alteraciones corresponden con cambios en la velocidad, cadencia y longitud del paso que vienen provocadas por deficiencia en las diferentes áreas neurológicas funcionales (pérdida de potencia muscular, espasticidad, inestabilidad por problemas de coordinación, deterioro sensorial y disminución de la fuerza). Esto, unido al mayor riesgo de caída, hace que las personas con EM caminen de forma cautelosa por el miedo, lo que deriva en muchos casos en la necesidad de ayuda de otras personas o aparatos especiales para poder realizar una marcha más segura.

Una de las formas más comúnmente utilizadas en la evaluación clínica y en el estudio de la evolución de enfermedad en los pacientes con EM, es la Escala Expandida del Estado de Discapacidad de Kurtzke (*Expanded Disability Status Scale*, EDSS) (Kurtzke, 1983). La escala evalúa el grado y nivel de la afectación de los principales sistemas funcionales: piramidal (debilidad o

dificultad para mover las piernas), cerebelar (ataxia, pérdida de coordinación o temblores), bulbo raquídeo (problemas de habla o en la deglución), sensoriales (entumecimiento o pérdida de sensaciones), función intestinal y vesicular, función visual, funciones cerebrales, y otras. Como resultado de la evaluación de los diferentes ítems de la EDSS, se obtiene una puntuación que oscila desde 0 hasta un máximo de 10 con incrementos de 0.5 (0 significa que no hay afectación funcional y 10 que la EM ha provocado la muerte).

Esta escala presenta ciertas limitaciones que deben ser tomadas en cuenta, como el hecho de que los resultados suelen verse especialmente condicionados por la capacidad de caminar, lo que conlleva que se pierda utilidad en tareas como la monitorización del progreso de la discapacidad, sobre todo de pacientes con dificultades ambulatorias ya establecidas (Collins *et al.*, 2016).

## 2.1.7 TRATAMIENTOS

La complejidad de la fisiopatología y su etiología multifactorial hacen que el manejo de la enfermedad sea complejo. Existen diferentes abordajes en función del objetivo u objetivos que se pretendan conseguir; reducir la frecuencia de aparición de brotes, limitar las secuelas posteriores, mejorar la sintomatología o prevenir la discapacidad originada por la progresión de la enfermedad. Estos abordajes incluyen tanto terapias farmacológicas como no farmacológicas cuyo último fin es mejorar la salud y calidad de vida de quienes lo padecen. En el cuidado de estos enfermos, los tratamientos no farmacológicos son también muy útiles, entre los que el ejercicio físico ha ido adquiriendo cada vez más reconocimiento de su necesidad y utilidad.

### 2.1.7.1 FARMACOLÓGICOS

Los tratamientos farmacológicos han ido variando a lo largo del tiempo y, en los últimos años, han aparecido muchos fármacos con diferentes dianas terapéuticas, pero este aspecto se escapa a la competencia de los profesionales del ejercicio físico y no es objeto de estudio de nuestra investigación, por lo que lo comentaremos someramente.

Los fármacos empleados se podrían clasificar de manera muy general en dos subgrupos principales: tratamientos modificadores de la enfermedad y tratamientos sintomáticos (Weideman *et al.*, 2017; Mutukula *et al.*, 2021).

Por un lado, existen fármacos que actúan modificando el curso de la enfermedad reduciendo el número de brotes. Se utilizan en función de la gravedad y la forma evolutiva de la EM. Para ello, se utilizan inmunomoduladores como el interferón B o el acetato de glatiramero; inmunosupresores como el natalizumab o el alemtuzumab; o inhibidores enzimáticos de la síntesis de ADN o RNA como la teriflunomida (Dobson and Giovannoni, 2019; Goldschmidt and McGinley, 2021). Lo cierto es que estos medicamentos modificadores de la enfermedad sólo son parcialmente efectivos para reducir la progresión y afectar los síntomas de la EM, como el deterioro de la función física (Cohen *et al.*, 2014), y a menudo se asocian con importantes efectos secundarios (Li *et al.*, 2020).

Por otro lado, existen fármacos para el tratamiento de síntomas como la espasticidad (baclofeno, toxina botulínica...), el dolor (carbamecepina, amitriptilina), la fatiga (amantadina) o la depresión (antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina...) (Rotstein and Montalban, 2019; Goldschmidt and McGinley, 2021).

### 2.1.7.2 NO FARMACOLÓGICOS

El ejercicio físico se ha consolidado como un estímulo capaz de actuar como amortiguador del deterioro funcional que provoca la enfermedad (Cortese *et al.*, 2016; Dalgas *et al.*, 2019), por lo que es un complemento necesario al tratamiento farmacológico para mejorar o mantener el equilibrio, la movilidad, la capacidad funcional y la independencia funcional de las personas con EM (Amatya, Khan and Galea, 2019).

A pesar de que actualmente existe un amplio consenso en la comunidad científica sobre los beneficios del ejercicio físico sobre las personas con EM (Dalgas *et al.*, 2019), hasta la década de los 80 en esta población se contraindicaba su práctica (Sutherland and Sndersen, 2001). El aumento natural de la temperatura corporal provocado por la realización de ejercicio físico era la razón por la que se aconsejaba no participar en programas de entrenamiento a estos pacientes, pues este incremento de la temperatura corporal se puede asociar con una mayor fatiga e incluso con la producción de brotes (Sutherland and Sndersen, 2001).

Por ello, se aconsejaba a los pacientes tener un estilo de vida inactivo (de Souza-Teixeira *et al.*, 2009), reservando su energía para actividades de la vida diaria y no para la realización de ejercicio físico. Estos consejos, junto con el nivel de discapacidad, no ayudaban a que las personas con EM presentaran unos adecuados niveles de actividad física en comparación con personas sanas, lo cual podría conllevar un aumento más rápido de los síntomas de la enfermedad (Snook and Motl, 2009).

En numerosos estudios posteriores, sobre todos en las últimas dos décadas, se ha demostrado que el ejercicio físico es seguro para personas con EM (Pilutti *et al.*, 2014; Campbell, Coulter and Paul, 2018; Learmonth *et al.*, 2021) y que la exacerbación incidental de los síntomas durante el ejercicio es un fenómeno transitorio que normalmente se revierte por completo dentro de los 30 minutos posteriores al cese del ejercicio (Smith *et al.*, 2006). Además, los beneficios que supone su realización para la salud y la funcionalidad son numerosos (Kim *et al.*, 2019; Learmonth and Motl, 2021), obteniendo mejoras

en la movilidad, el control postural, los niveles de fuerza muscular y, en última instancia, en la calidad de vida (Thomas *et al.*, 2014).

Los estudios iniciales establecieron que el ejercicio físico era un tratamiento sintomático eficaz para los pacientes con EM, pero posteriormente han surgido otros que se han centrado en evaluar el papel del ejercicio como tratamiento modificador de la evolución de la enfermedad y también como herramienta para disminuir el riesgo de desarrollarla. Por todo ello, el ejercicio físico actualmente se aconseja en el cuidado integral de estas personas, desde el inicio de la enfermedad y formando parte como “medicina” para ellas (Dalgas *et al.*, 2019).

## 2.2 LA FUERZA MUSCULAR

### 2.2.1 DEFINICIÓN Y CONCEPTO

*“Capacidad para superar la resistencia externa, o de reaccionar a ella mediante tensiones musculares”*. En 1985, Zatsiorski definió el concepto de fuerza muscular (Zatsiorsky and Seluyanov, 1985). Desde entonces, se han utilizado numerosas y variadas definiciones para intentar concretar y dar forma a un término que engloba un amplio y complejo concepto que implica a numerosos procesos y sistemas del organismo humano.

A pesar de existir en la actualidad numerosas definiciones, todas ellas presentan un denominador común: la contracción muscular. La fuerza muscular conlleva de manera implícita una acción muscular y, debido a la naturaleza y funcionamiento del músculo esquelético humano, cualquier manifestación de fuerza muscular conlleva necesariamente el desarrollo de una tensión entre punto de origen y de inserción del músculo provocada por una contracción más o menos intensa de las fibras contenidas en un músculo (Fucci, Benigni and Fornasari, 2003).

Desde el campo de la medicina, se ha definido la fuerza como *“la tensión que un músculo puede oponer a una resistencia en un sólo esfuerzo máximo”* (González-Badillo and izquierdo Redín, 2006). Desde el de la física, se entiende como *“la capacidad de la musculatura para producir la aceleración o deformación de un cuerpo, manteniéndolo inmóvil o frenar su desplazamiento”* (González-Badillo and Gorostiaga Ayestarán, 2002). Desde el punto de vista de la mecánica, se define como *“la capacidad de la musculatura de modificar la aceleración o deformación de un cuerpo, mantenerlo inmóvil o frenar su desplazamiento”* (González-Badillo and Ribas-Serna, 2002) y desde el de la fisiología, se entiende como *“una manifestación del sistema locomotor que representa una forma de medir el rendimiento humano”* (Enoka, 1988).

Definiciones más actuales consideran la fuerza como *“la capacidad del sistema neuromuscular para superar obstáculos (de forma concéntrica y*



*dinámica), contrarrestarlos (de forma excéntrica y dinámica) o sostenerlos (de forma estática o isométrica); con el objetivo de mejorar la salud, la forma física y el rendimiento deportivo” (Boeckh-Behrens and Buskies, 2004) o como “la capacidad física básica que nos permite crear una tensión muscular en un simple esfuerzo máximo para vencer una oposición o sobrecarga y está condicionada por la estructura del aparato locomotor y depende en parte de la estructura muscular” (Mata Zubillaga et al., 2015).*

En definitiva, el concepto de fuerza muscular ha sido definido de diversas formas y aunque existe una gran variedad de definiciones, todas ellas abarcan aspectos tanto biomecánicos como fisiológicos, y su comprensión y aplicación son fundamentales en el ámbito del ejercicio y la actividad física. Además, las más actuales enfatizan la importancia de la fuerza muscular en la mejora de la salud, la forma física y el rendimiento deportivo.

### 2.2.2 LA FUERZA EN EL ÁMBITO DE LA SALUD

A pesar de que en los orígenes el concepto de fuerza ha estado vinculado al rendimiento deportivo o a la estética corporal, actualmente se identifica como una de las cualidades físicas esenciales en la promoción de la salud. En los últimos años se le ha otorgado cada vez más un importante papel en la salud, y se le reconoce como un fuerte predictor de mortalidad por todas las causas así como un punto de intervención clave para la prevención de enfermedades crónicas (Li et al., 2018).

Organizaciones internacionales reconocidas como la American Health Association (AHA) o la American College of Sport Medicine (ACSM), que tradicionalmente han basado las recomendaciones de ejercicio físico para la mejora de la salud en el ejercicio cardiovascular, desde hace relativamente pocos años comenzaron a darle importancia también a aquellos ejercicios que permiten mantener o incrementar la fuerza muscular debido a su relación con la salud (Nelson et al., 2007). El ACSM (2019) ofrece una serie de recomendaciones a seguir para la planificación del entrenamiento de fuerza

para la población adulta general y adultos mayores, y cuyo cumplimiento conlleva la obtención de beneficios para la salud, donde se encuentra el aumento de la masa muscular (Peterson, Sen and Gordon, 2011), la fuerza (Cadore *et al.*, 2013) y beneficios sobre la salud ósea (Zhao, Zhao and Xu, 2015) el VO<sub>2</sub>pico (Khalid *et al.*, 2019; Adeel *et al.*, 2022), el rendimiento físico (Jadczak *et al.*, 2018) y mejoras en la composición corporal (Padilha *et al.*, 2017).

La Organización mundial de la salud (OMS, 2020), desde hace años ha promulgado recomendaciones en materia de ejercicio para la salud, y en entre sus recomendaciones tanto en niños como en jóvenes, en adultos o en personas mayores se incluye las actividades de fortalecimiento muscular, es decir, de fuerza muscular (World Health Organization, 2020).

Está ampliamente demostrado que el entrenamiento de fuerza es crucial para mantener y aumentar la masa y la fuerza muscular, especialmente a medida que envejecemos. Por ello, una gran cantidad de investigaciones han centrado su interés en analizar los efectos del ejercicio de fortalecimiento sobre personas mayores con sarcopenia, definida como un trastorno generalizado del músculo esquelético que se caracteriza por una reducción de la fuerza y la masa del músculo esquelético (Cruz-Jentoft *et al.*, 2019; Fragala *et al.*, 2019; Hurst *et al.*, 2022). Además, el entrenamiento de fuerza posee otros beneficios al contribuir a la pérdida de grasa y a la mejora de la composición corporal por aumentar la masa libre de grasa (Westcott, 2012; Forbes *et al.*, 2019).

Por otro lado, varios estudios observacionales han demostrado que la baja fuerza muscular es un fuerte predictor de muerte cardiovascular y un factor pronóstico de enfermedad cardiovascular (Leong *et al.*, 2015). La asociación inversa entre la fuerza muscular, los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular y los malos resultados cardiovasculares se ha demostrado en individuos inicialmente sanos de todos los grupos de edad, comenzando desde el período neonatal y persistiendo durante la niñez, la adolescencia y la edad adulta (Cohen *et al.*, 2014; Grontved *et al.*, 2015; Leong *et al.*, 2015; Yusuf *et al.*, 2020) y en aquellos con enfermedad (Lopez-Jaramillo *et al.*, 2022).

En este sentido, han crecido exponencialmente las investigaciones sobre la importancia de trabajar la fuerza en diferentes enfermedades como el cáncer (Hanson *et al.*, 2016; Neil-Sztramko *et al.*, 2019), la sarcopenia (Hassan *et al.*, 2016; Lichtenberg *et al.*, 2019), la osteoporosis (Varahra *et al.*, 2018), problemas músculo-esqueléticos (Ciolac and Rodrigues-da-Silva, 2016; Fyfe, Hamilton and Daly, 2022), patologías cardiocirculatorias (Lavie *et al.*, 2019), enfermedades metabólicas (Lemes *et al.*, 2016; Ostman *et al.*, 2017; Lopez *et al.*, 2022) o en la EM (Platta *et al.*, 2016; Andreu-Caravaca *et al.*, 2021; Neira, Niemietz and Farrell, 2022).

Está bien establecido que el ejercicio de resistencia proporciona un potente estímulo anabólico para aumentar la masa muscular y la fuerza en hombres y mujeres de todas las edades. Los diferentes tipos de entrenamiento de fuerza en función de la acción muscular, la carga soportada, el número de repeticiones y la duración, el número de series, el intervalo de descanso entre series o la frecuencia son variables condicionantes que podemos manipular en función de los objetivos que deseemos alcanzar (Viecelli and Aguayo, 2021).

Para que el entrenamiento de fuerza sea eficaz y sea seguro, se recomienda una serie de principios a tener en cuenta cuando se ha de realizar un programa de entrenamiento de fuerza. Estos principios son los siguientes (Kraemer and Ratamess, 2004):

1. **Principio de individualidad:** reconoce que cada persona es única y responde de manera diferente al entrenamiento. Los programas de entrenamiento deben adaptarse a las necesidades, metas, habilidades y limitaciones individuales.
2. **Principio de especificidad:** el entrenamiento debe ser específico para el tipo de actividad o deporte que se desea mejorar. Los ejercicios, las cargas y las intensidades deben estar directamente relacionados con los objetivos del entrenamiento.
3. **Principio de sobrecarga:** para que ocurran adaptaciones y mejoras en el rendimiento, es necesario aplicar una carga o estímulo mayor al cuerpo de lo que está acostumbrado. Esto implica aumentar

gradualmente la intensidad, la duración o la frecuencia del entrenamiento.

4. **Principio de progresión:** el entrenamiento debe seguir una progresión gradual y sistemática. A medida que el cuerpo se adapta al entrenamiento, es necesario aumentar la intensidad o la dificultad para seguir desafiando al organismo y lograr mayores mejoras.
5. **Principio de reversibilidad:** si se interrumpe el entrenamiento, las adaptaciones positivas logradas pueden perderse. Esto resalta la importancia de mantener una regularidad en el entrenamiento para mantener los beneficios obtenidos.
6. **Principio de variación:** es importante variar el entrenamiento para evitar la monotonía, mejorar la motivación y estimular diferentes sistemas musculares y energéticos. La variación también ayuda a prevenir lesiones relacionadas con el sobreuso de ciertos músculos o articulaciones.
7. **Principio de recuperación:** el descanso y la recuperación son fundamentales para permitir que el cuerpo se repare y se adapte al entrenamiento. Se debe incluir tiempo suficiente para el descanso entre sesiones, así como períodos de recuperación activa o descanso completo (Fleck and Kraemer, 2014; Bompa and Haff, 2018; American College of Sports Medicine, 2020).

Por ello, conocer cuáles son los objetivos que perseguimos y conocer la fuerza máxima que tienen los pacientes con EM a los que vamos a programar individualizadamente un programa de entrenamiento tiene una gran importancia para ser eficaces y garantizar la seguridad del plan de entrenamiento.

## 2.2.3 DETERMINANTES EN LA PRODUCCIÓN DE FUERZA

La cantidad total de fuerza que el músculo esquelético es capaz de producir a través de la contracción depende de varios aspectos que podemos agrupar en factores estructurales (relativos al músculo), y factores neurales (propios del sistema nervioso central y periférico).

### 2.2.3.1 COMPONENTE MUSCULAR

#### **Área de sección transversal muscular (tamaño muscular)**

El área de sección transversal (AST) es un indicador del tamaño y de la masa muscular que puede obtenerse a través de técnicas de imagen, como la ecografía, la tomografía computarizada, o la resonancia magnética, tomando la imagen perpendicular al eje longitudinal muscular y determinando por planimetría el área de los diferentes músculos de ese plano. El AST se asocia con el número de fibras y de sarcómeros en paralelo y también se asocia con las capacidades contráctiles del músculo (Folland and Williams, 2007).

La fuerza máxima que puede producir una fibra muscular depende del número de sarcómeros y fibras en paralelo (González-Badillo and izquierdo Redín, 2006; Baltzopoulos *et al.*, 2012; Enoka and Duchateau, 2015) y por tanto, sería lógico pensar que la capacidad de un músculo para producir fuerza dependiera de su área de sección transversal. Generalmente, la influencia de este factor sobre la fuerza muscular se ha inferido a través de la relación entre las mejoras en la hipertrofia y las ganancias de fuerza muscular, existiendo actualmente controversia sobre la importancia real de la masa muscular sobre la fuerza (Loenneke *et al.*, 2019; Taber *et al.*, 2019).

El AST sólo indica el área, no el número de fibras musculares, de manera que cuando se produce la acción muscular no necesariamente se activan todas las fibras musculares de ese músculo, ni todas a la vez. Por esto, el AST no es el único determinante de la fuerza manifestada, pues existen

otros determinantes que también contribuyen y que se muestran a continuación:

### **Tipo de fibras musculares activadas**

Las características de las fibras musculares que componen el músculo también son determinantes en la cantidad de fuerza producida. Tradicionalmente se habían diferenciado las fibras musculares en base al análisis de la actividad de la enzima ATPasa dando lugar a una clasificación entre fibras lentas y rápidas; pero actualmente se realiza una distinción en base a la isoforma de la cadena pesada de miosina predominante y a la velocidad de acortamiento (ambas características relacionadas puesto que el tipo de miosina determina la velocidad de contracción) pudiendo distinguirse entre fibras lentas tipo I y fibras rápidas tipo II, las cuales se dividen en dos subtipos; fibras rápidas tipo IIa o IIx, presentando todas ellas diferentes isoformas de miosina y velocidad de contracción (Morán Bermejo, 2006).

A esta clasificación habría que añadir la existencia de fibras híbridas IIa-IIx y I-IIa (IIc y Ic), las cuales contienen más de una isoforma de cadena pesada de miosina y representan la posibilidad de transición entre tipos de fibras (Morán Bermejo, 2006; Schiaffino and Reggiani, 2011; Enoka and Duchateau, 2015).

De forma general se puede afirmar que existe un continuo desde las fibras tipo I hasta las fibras tipo IIx, siendo la velocidad de contracción y relajación la principal característica funcional entre fibras debido a la mayor actividad de ATPasa asociada a las isoformas de miosina predominantes en las fibras tipo II (Morán Bermejo, 2006; Schiaffino and Reggiani, 2011; Enoka and Duchateau, 2015).

### **Rigidez miotendinosa**

La rigidez miotendinosa es un concepto importante en relación con la producción de fuerza muscular. Hace referencia a la capacidad de los músculos y los tendones para ofrecer resistencia al estiramiento y así

almacenar energía elástica durante la contracción muscular (Douglas, Pearson and Ross, 2017). Cuando un músculo se estira antes de una contracción concéntrica, los tendones y todos los tejidos conectivos que componen y rodean tanto las fibras como los conjuntos de fibras, se produce una tensión mecánica elástica por tracción de estos elementos, y esta energía elástica se libera durante la contracción muscular ayudando a generar una mayor tensión muscular.

La rigidez miotendinosa depende de varios factores, como la composición y estructura del tejido conectivo, la temperatura muscular, la edad y el entrenamiento específico, y se ha visto cómo puede mejorar con el entrenamiento. Las personas entrenadas tienden a tener una mayor rigidez miotendinosa debido a adaptaciones del tejido conectivo inducidas por el entrenamiento de fuerza y el estiramiento regular (Bohm, Mersmann and Arampatzis, 2015; Franchi, Reeves and Narici, 2017).

Una mayor rigidez miotendinosa puede tener varios beneficios en la producción de fuerza muscular. En primer lugar, permite un acoplamiento más eficiente entre los músculos y los tendones, lo que mejora la transmisión de fuerza (Wiesinger *et al.*, 2015). En segundo lugar, el almacenamiento y la liberación de energía elástica contribuyen a un aumento en la producción de potencia durante movimientos explosivos, como saltos o sprints (Gearhart *et al.*, 2011; Seynnes *et al.*, 2015). Además, una mayor rigidez miotendinosa puede ayudar a proteger los músculos y tendones de lesiones al absorber y redistribuir las fuerzas generadas durante la contracción muscular (Bohm, Mersmann and Arampatzis, 2015).

### **Ángulo de penación**

Se trata del ángulo formado entre la orientación de las fibras musculares y el eje longitudinal del músculo (Folland and Williams, 2007; Enoka and Duchateau, 2015). Cuando el ángulo de penación es distinto de cero, sólo el componente longitudinal (fuerza total x coseno del ángulo de penación) de la fuerza se transmite en la misma dirección del eje longitudinal muscular (Enoka

and Duchateau, 2015). Aunque la fuerza transmitida por cada fibra se reduce respecto a una orientación en paralelo con la línea de acción mecánica (cero grados de penación) el aumento del número de fibras en paralelo permite que se sumen las fuerzas individuales de cada fibra dando lugar a una fuerza neta mayor (Enoka and Duchateau, 2015).

La pérdida inicial de fuerza debida al ángulo de orientación de las fibras podría reducirse gracias a una mejor transmisión lateral de fuerza por el citoesqueleto hacia las aponeurosis (Folland and Williams, 2007; Enoka and Duchateau, 2015). Los ángulos de penación próximos a 45 grados son óptimos para maximizar la producción de fuerza, porque permiten un área de sección transversal fisiológica mayor (mayor número de fibras en paralelo para un mismo volumen muscular) (Folland and Williams, 2007).

Este determinante de la arquitectura muscular puede modificarse como resultado de una respuesta adaptativa al entrenamiento de fuerza. Varios estudios se han dedicado a analizar los cambios en el ángulo de penación tras programas de ejercicio (principalmente de fortalecimiento muscular), concluyendo en la mayoría de casos que el ejercicio de fuerza puede generar ganancias tras varias sesiones de entrenamiento.

### **Longitud de la fibra muscular y el músculo**

La velocidad de contracción muscular se ve favorecida por un mayor número de sarcómeros en serie (Maughan and Glesson, 2010; Enoka, 2015) por lo que una longitud muscular mayor podría favorecer un mayor número de sarcómeros en serie por fibra o un mayor número de fibras escalonadas en serie. Sin embargo, no todas las fibras de un músculo tienen la misma longitud debido al efecto, entre otros factores, del ángulo de penación o el tejido conectivo (Enoka, 2015).

La influencia más relevante de la longitud muscular y las fibras musculares sobre la expresión neta de fuerza es la relación entre la longitud de la fibra muscular y la longitud total del músculo (longitud fibra / longitud músculo). Según esta relación, los músculos con un cociente más bajo tendrán



una tendencia a disponer sus fibras con mayor ángulo de penetración favoreciendo una organización de fibras en paralelo y produciendo valores de fuerza neta mayores. Por el contrario, valores muy próximos a uno indicarán una disposición con ángulos cercanos a cero (disposición en serie) favoreciendo mayor velocidad de contracción y menor fuerza neta (Enoka, 2015).

### **2.2.3.2 COMPONENTE NEURAL**

La capacidad para producir fuerza no depende sólo de la masa muscular, sino también de la eficacia del sistema nervioso para activar las unidades motoras de los músculos, la cual va a estar determinada por diferentes factores que mencionamos a continuación:

#### **Reclutamiento y sincronización de unidades motoras**

La unidad funcional básica del sistema neuromuscular es la unidad motora (UM) formada por una motoneurona y todas las fibras musculares a las que inerva (Enoka, 2015). Cuando una motoneurona recibe el impulso nervioso, se activa bajo el principio del “todo o nada” según el cual todas las fibras inervadas por ella se activarán, de modo que la unidad motora se activa por completo o no se activa (García-Baró and Vaticón-Herreros, 2006; Enoka, 2015).

Sin embargo, en una contracción voluntaria, los seres humanos no somos capaces de activar todas las UM de un músculo en su totalidad (Gabriel, Kamen and Frost, 2006; Folland and Williams, 2007), siendo el número de unidades motoras reclutadas un factor determinante de la magnitud de fuerza producida en una contracción muscular, de manera que a mayor número de unidades motoras reclutadas mayor será la fuerza producida (Gabriel, Kamen and Frost, 2006; García-Baró and Vaticón-Herreros, 2006; Enoka, 2015).

El umbral de reclutamiento hace referencia a la relación existente entre el número de unidades motoras reclutadas y la magnitud de la fuerza muscular

producida. Así, en actividades de baja intensidad mecánica sólo se activarán las unidades motoras con un umbral de reclutamiento más bajo, pero a medida que se aumente la intensidad mecánica requerida (ya sea al levantar un objeto pesado, hacer ejercicio vigoroso, etc.), se reclutará a las unidades motoras con un umbral de reclutamiento más alto, lo que permitirá una generación de fuerza muscular mayor (García-Baró and Vaticón-Herreros, 2006; Enoka, 2015). No todos los músculos presentan los mismos valores de umbral de reclutamiento de sus unidades motoras, y tanto el aumento de la velocidad de ejecución (ej. contracción balística) (Enoka, 2015) como el grado de fatiga (ej. repeticiones al fallo) (Adam and De Luca, 2003; Enoka, 2015; Potvin and Fuglevand, 2017) o el efecto del entrenamiento (Vecchio *et al.*, 2019), pueden reducir el umbral de reclutamiento de las unidades motoras (se reclutan ante valores necesarios de fuerza inferiores).

La cantidad de puentes cruzados activos de manera simultánea es un factor crucial para determinar la capacidad de generar fuerza de un músculo, considerando que las unidades motoras constituidas por un mayor número de fibras musculares, cuando son reclutadas, producen niveles superiores de fuerza en comparación con unidades motoras constituidas por un menor número de fibras musculares (Dideriksen *et al.*, 2012).

### **Frecuencia de descarga**

El incremento del número de unidades motoras activadas aumenta la producción de fuerza, sin embargo, el aumento de la frecuencia de descarga de estímulos nerviosos también genera ganancias en la misma (de Luca and Contessa, 2012, 2015). Este aspecto también se conoce como frecuencia de estimulación, y señala a la ratio de descarga de potenciales de acción por unidad de tiempo (Vecchio *et al.*, 2019).

Para dar respuesta a las demandas de la mayoría de las tareas motrices en una contracción voluntaria, se produce una sumación de potenciales gracias al aumento de la frecuencia de descarga. Existe una fuerte correlación entre la frecuencia de descarga y la fuerza generada; a mayor frecuencia de descarga

se produce una mayor tensión muscular, hasta un límite máximo conocido como contracción tetánica, a partir de la cual ya no se aumenta el valor de fuerza generado al aumentar la frecuencia de estimulación (Maffioletti *et al.*, 2016; Dideriksen, Vecchio and Farina, 2020).

La frecuencia de descarga de las motoneuronas y el número de unidades motoras reclutadas son las dos variables neurales más determinantes de la fuerza producida por un músculo, aumentando la importancia de la frecuencia de estimulación a medida que los valores de fuerza se acercan al máximo y ya se han reclutado una gran parte de las unidades motoras posibles, llegando a sugerirse que en una contracción máxima la frecuencia de estimulación puede explicar hasta el 75% de la fuerza total (Vecchio *et al.*, 2019).

Por último, a medida que va aumentando la fatiga, las unidades motoras van incrementando su frecuencia de estimulación, que unido a la reducción en su umbral de reclutamiento facilita el mantenimiento de la fuerza necesaria para la acción (Potvin and Fuglevand, 2017).

### **Interacción agonistas-antagonistas**

Cuando se menciona la musculatura agonista, se hace referencia a aquella cuya contracción produce una tensión en la dirección de movimiento que se desea, mientras que en el caso de la musculatura antagonista se está refiriendo a aquella que se opone al movimiento generado por los agonistas (Gabriel, Kamen and Frost, 2006). Además, la coactivación de la musculatura antagonista reduciría la fuerza aplicada por los agonistas por la interferencia entre las fuerzas generadas con sentidos opuestos y por el efecto de inhibición recíproca sobre los agonistas (Folland and Williams, 2007; Enoka, 2015).

Por ello, un aumento de la capacidad para activar voluntariamente la musculatura agonista (a través de una combinación entre el aumento en la magnitud y frecuencia de estimulación nerviosa y la reducción en la inhibición del flujo de estímulo neural descendente) junto con una menor activación de los antagonistas (mediada por la interacción de la inhibición recíproca y la

inhibición recurrente en función del tipo de acción motriz), supondrá un aumento de la fuerza generada (Gabriel, Kamen and Frost, 2006; Folland and Williams, 2007; Enoka, 2015; Siddique *et al.*, 2020). De hecho, se ha demostrado que el aumento del flujo de estímulo neural hacia la musculatura agonista es el mayor predictor de las ganancias de fuerza tras un programa de entrenamiento de fortalecimiento de corta duración (Balshaw *et al.*, 2017).

Por otro lado, se ha observado que el nivel de activación de la musculatura agonista en personas poco entrenadas (tras unas semanas de entrenamiento de fortalecimiento), es similar respecto a aquellas con varios años de experiencia en el entrenamiento de fuerza, mientras que la activación antagonista es menor en personas entrenadas. Esto parece mostrar que la modulación de la coactivación entre la musculatura agonista y antagonista debido a una reducción de la activación antagonista podría ser el principal factor de adaptación neural a largo plazo (Balshaw *et al.*, 2019).

Sin embargo, se debe tener en cuenta que no todas las acciones se optimizan mediante la inhibición de los antagonistas; muchas acciones requieren de un cierto nivel de coactivación entre agonistas y antagonistas con el objetivo de estabilizar el desplazamiento articular y reducir el estrés mecánico, estabilizar acciones rápidas y precisas, actuar como un freno para controlar movimientos balísticos o estabilizar articulaciones adyacentes a la que se genera la acción para facilitar el desarrollo de la tarea (Gabriel, Kamen and Frost, 2006; Enoka, 2015).

Por lo tanto, para determinar el efecto de la importancia en la interacción entre agonistas y antagonistas se debe tener en cuenta que cada acción motriz necesita de un grado de interacción entre dos factores; por un lado, la máxima activación de la musculatura agonista junto con la inhibición de la antagonista para obtener la mayor aplicación de fuerza posible, y por el otro, el nivel óptimo de coactivación entre agonista-antagonista y así modular la fuerza adecuada para realizar la ejecución más eficiente.

### 2.2.4 TIPOS DE ACCIONES MUSCULARES

La producción de fuerza está basada en las posibilidades de contracción de las fibras del músculo esquelético (Enoka, 2015), que se genera mediante la interacción de las moléculas contráctiles proteicas de actina y miosina, componentes básicos de los sarcómeros. En función de la relación existente entre la tensión que la musculatura genera y la magnitud de la resistencia a vencer existen variaciones en la longitud del músculo activo, lo que sirve para definir los tres principales tipos de acciones musculares (contracciones musculares): isométricas, concéntricas y excéntricas, cuyas características explicamos a continuación:

#### **Isométricas**

Su etiología terminológica proviene del griego: “iso” (igual) y “métrico” (medida). Es una acción en la que se produce una tensión elevada en el músculo, sin alterar su longitud ni modificar el ángulo articular (Ratamess, 2012), es decir, la resistencia es igual a la fuerza producida, o la resistencia es inamovible y, por tanto, la longitud total del músculo permanecerá fija (Faulkner, 2003). Desde el punto de vista de la física no se ejecuta trabajo, y esto, generalmente, ocurre porque la resistencia externa a la que se opone el músculo no es vencida por la fuerza que se aplica sobre ella (Kraemer and Ratamess, 2004).

Actualmente, se plantea el trabajo isométrico como una herramienta válida para obtener beneficios relacionados con la salud, pues se cree que podría ser igual de beneficiosa que los métodos dinámicos de entrenamiento (Lum and Barbosa, 2019). Ejemplo de ello son los beneficios a nivel cardiovascular (Inder *et al.*, 2016; Guillem *et al.*, 2020) y músculo-esquelético (Suchomel and Stone, 2017).

También se ha visto como una herramienta eficaz para fortalecer los músculos estabilizadores y ayudar a mejorar la estabilidad y el equilibrio, lo que es especialmente beneficioso para personas mayores o aquellas que presentan mayor riesgo de caídas (du Plessis, Dembskey and Bassett, 2023).

### **Concéntricas**

Tienen su etiología terminológica en el latín: “con” (centrum) con un mismo centro. Es una acción donde la tensión acerca los extremos del músculo hacia el centro, ocasionando el acortamiento de la estructura muscular, provocando el acercamiento de las palancas y la reducción de los ángulos articulares (Knuttgen and Komi, 2003; Ratamess, 2012). Son acciones también llamadas miométricas o de trabajo positivo (Faulkner, 2003). Las contracciones concéntricas ocurren cuando la carga que se debe superar es menor que la capacidad máxima de fuerza del individuo; en otras palabras, se producen cuando la fuerza generada por los músculos es superior a la resistencia ejercida por la carga externa.

A nivel metabólico, este tipo de ejercicio se ha visto esencial para estimular la síntesis de proteínas musculares y fomentar el desarrollo muscular, lo que se traduce en un aumento de la masa magra y mejoras significativas tanto en la función física como en la calidad de vida (Burd *et al.*, 2010). Un mayor metabolismo en reposo puede facilitar la pérdida de peso, mantener un peso saludable y reducir el riesgo de enfermedades relacionadas con el metabolismo, como la diabetes tipo 2 (Peterson, Sen and Gordon, 2011).

También se ha descrito como una herramienta eficaz para el tratamiento de enfermedades crónicas, puesto que mejora la función muscular, la composición corporal y la salud general en poblaciones con diversas condiciones médicas, como enfermedades cardiovasculares, diabetes u osteoartritis, entre otras (Peterson *et al.*, 2010).

Por último, el ejercicio concéntrico de fuerza aplicado a través de cargas adecuadas puede ayudar a promover la salud ósea (Kelley, Kelley and Kohrt, 2013), lo cual es especialmente interesante en la prevención de enfermedades como la osteoporosis y el mantenimiento de una estructura ósea fuerte.

### **Excéntricas**

Este tipo de acción muscular se conoce también como trabajo negativo (Faulkner, 2003; Ratamess, 2012), ya que se trata de una acción muscular donde la tensión generada por la contracción de los sarcómeros no consigue que se separen los extremos del músculo. Generalmente, estas acciones ocurren cuando la fuerza producida por el músculo es inferior a la carga externa aplicada, creando un cambio en la longitud del músculo que es opuesto al del vector de fuerza producida por la resistencia a vencer (Gerber *et al.*, 2006). De este modo, las contracciones excéntricas permiten que la unidad formada por el músculo y el tendón se estire, absorbiendo y almacenando energía mecánica de forma elástica. Esta energía se utiliza posteriormente para resistir movimientos y promover contracciones concéntricas más fuertes, aprovechando el ciclo de estiramiento-acortamiento miotendinoso.

Existe evidencia suficiente que respalda que las acciones excéntricas incrementan la actividad de las células musculares y las vías de señalización anabólica a favor del crecimiento muscular (Suchomel, Nimphius and Stone, 2016; Douglas, Pearson and Ross, 2017). Las contracciones excéntricas se caracterizan por picos de alta generación de fuerza y el bajo gasto de energía en comparación con ejercicios concéntricos e isométricos (entre un 25 y un 50% menor) (Proske and Morgan, 2001; Herzog, 2014; Franchi, Reeves and Narici, 2017) lo cual podría explicarse, en parte, por el mecanismo de estabilización otorgado por la acción de la titina, requiriendo de menor ATP para mantener la contracción muscular. También ha demostrado ser más efectivas a la hora de generar hipertrofia (Franchi, Reeves and Narici, 2017).

Todo esto se traduce en ganancias de fuerza, adaptaciones neurales y mejor sincronización de unidades motoras, permitiendo una mejor distribución de la carga de trabajo sobre un mayor número de fibras musculares activas en episodios repetidos (Hody *et al.*, 2019; Plotkin *et al.*, 2021). Esto hace que las contracciones excéntricas impliquen menores niveles de fatiga durante la realización de ejercicios, así como una menor percepción de esfuerzo (Hedayatpour and Falla, 2015; Hody *et al.*, 2019), por lo que podría ser muy

beneficioso para las personas menos aptas, como los pacientes con enfermedades crónicas.

La tensión muscular generada como resultado de las acciones musculares descritas tiene como consecuencia que la fuerza muscular manifiesta pueda variar en cuanto a magnitud, en cuanto a velocidad de reproducción y en cuanto a efectos sobre la resistencia. En base a la implicación que tengan estos factores en la producción de fuerza, podemos diferenciar varias manifestaciones de la fuerza muscular. No es propósito de este trabajo realizar un análisis exhaustivo de cada una de ellas, por lo que únicamente nos centraremos en las tres que más se han estudiado en relación con la salud:

- **La fuerza máxima dinámica.** Se da cuando el músculo produce más fuerza que la resistencia a vencer, generando un acercamiento de las palancas y reducción de los ángulos articulares tras el acortamiento de fibras (Komi, 2003; Faigenbaum *et al.*, 2012).
- **La fuerza máxima isométrica.** Se produce cuando existe una generación de tensión, pero sin modificaciones en la angulación articular ni en la longitud del músculo (Ratamess, 2012). La fuerza muscular máxima manifestada contra una resistencia insalvable se le suele denominar como máxima contracción isométrica voluntaria. En este tipo de contracciones, a pesar de que la longitud del músculo no varía, sí que se producen cambios en la longitud de las fibras musculares y un estiramiento de los componentes elásticos del músculo (Brown *et al.*, 2003).
- **La potencia muscular.** Es el resultado del producto del trabajo realizado dividido por el tiempo empleado para realizarlo, o dicho de otra forma, el producto de la fuerza por la velocidad (Haff and Nimphius, 2012).

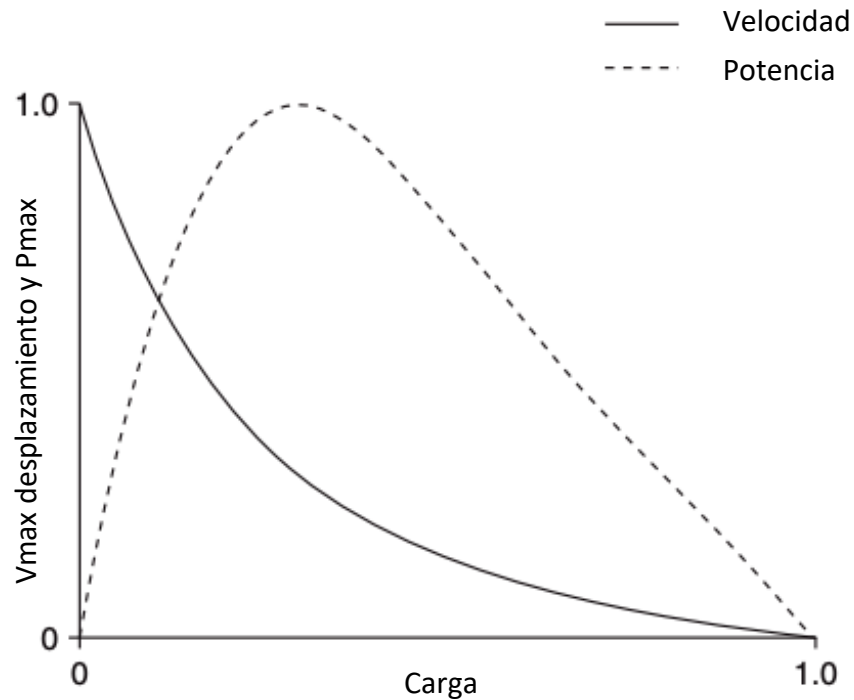


En las acciones dinámicas, la potencia (w) muscular es el resultado de la relación entre la magnitud del desplazamiento de la masa bajo el efecto de la gravedad (carga o peso/fuerza), la magnitud de la carga y el tiempo empleado para el desplazamiento de la carga. La expresión matemática que describe la relación sería:

$$w = \frac{\text{carga x desplazamiento}}{\text{tiempo de desplazamiento}}$$

De este modo, para una misma carga, la contracción muscular puede manifestar diferentes niveles de potencia muscular dependiendo de la velocidad a la que el músculo se acorte (Howard, Knuttgen and Komi, 2003).

Tradicionalmente se ha establecido una relación entre potencia manifestada y la magnitud de la carga para un determinado grupo muscular, de manera que a medida que aumenta la magnitud de la carga movilizada, la potencia se incrementa hasta alcanzar un umbral específico de carga particular para cada grupo muscular en el que a partir de esta carga la potencia muscular manifestada va disminuyendo tal y como representa la figura 5. En buena parte, este fenómeno es debido a la relación inversa existente entre la magnitud de la carga y la velocidad a la que es posible desplazarla durante la contracción del grupo muscular, ya que cuanto mayor es la magnitud de la carga, la velocidad a la que se puede desplazar por la contracción de un grupo muscular es menor. En esta relación, si el incremento de cargas sucesivas es superior a la disminución de la velocidad entre dos cargas sucesivas, la potencia sigue aumentando. Sin embargo, si el incremento de cargas sucesivas es inferior a la disminución de la velocidad entre dos cargas sucesivas, la potencia va disminuyendo.



**Figura 5.** Relación fuerza-velocidad y fuerza-potencia para contracciones concéntricas del músculo esquelético. Fuerza, velocidad y potencia son normalizados respecto a la fuerza máxima isométrica ( $F_{max}$ ), velocidad máxima de acortamiento ( $V_{max}$ ) y potencia máxima ( $P_{max}$ ) respectivamente.

La importancia de conocer la potencia mecánica producida en un ejercicio, radica en que ésta define el grado de eficiencia con la que el sistema neuromuscular actúa al realizar un movimiento específico, ya que expresa la cantidad de trabajo producido en un tiempo determinado (Enoka, 2015).

## 2.2.5 MÉTODOS DE EVALUACIÓN DE LAS MANIFESTACIONES DE LA FUERZA MUSCULAR

La evaluación de la fuerza muscular máxima y de sus diferentes manifestaciones puede realizarse de diversas formas, dependiendo de cuál sea la manifestación de fuerza muscular que se desee medir y de los objetivos de la evaluación. Los métodos más utilizados en las investigaciones científicas se presentan a continuación:

### **Fuerza máxima dinámica**

Esta forma es el método más habitual, sencillo y barato de medir la fuerza a pesar de que, en principio, únicamente nos sirve para determinar la fuerza máxima dinámica, pero no nos da información del comportamiento de la acción muscular a lo largo del rango de movimiento ni el comportamiento de la acción muscular durante la movilización de cargas submáximas. La expresión más común en este tipo de fuerza es la máxima contracción concéntrica dinámica. La máxima carga que se puede desplazar una sola vez con la técnica apropiada en una determinada acción motora se le conoce como una repetición máxima (1RM). El 1RM es considerado en la actualidad como el “Gold Standard” (Bernard *et al.*, 2008). Al ser un test de fuerza máxima, existen algunas pautas de realización con el fin de prevenir lesiones, como el realizarlo únicamente con sujetos que posean cierta experiencia o elegir ejercicios que involucren grandes grupos musculares, de tal manera que sean más aptos para soportar cargas elevadas (Bernard *et al.*, 2008).

Sin embargo, la determinación del 1RM a través de un método directo requiere por parte del evaluador, la realización del protocolo correctamente, de una gran cantidad de tiempo y un cierto grado de esfuerzo físico (Niewiadomski *et al.*, 2008). Por ello, en el caso de personas con EM que presentan una acentuada debilidad muscular así como altos niveles de fatiga sintomática, su

cálculo puede verse imposibilitado (Wens *et al.*, 2015). Además, en numerosos casos, los profesionales de la salud y de la prescripción no disponen del tiempo necesario para poder llevar a cabo este tipo de prueba, por lo que sería conveniente tener otras alternativas más rápidas e igual de válidas para cuantificar la fuerza máxima que sirva de base en la prescripción de ejercicio.

### **Fuerza máxima isométrica**

Desde el punto de vista de la evaluación, la medición de la fuerza isométrica presenta ciertas ventajas como es la simplicidad en su realización tanto para el evaluador como para el evaluado, presentando un bajo riesgo de lesión (siempre y cuando se realicen de forma correcta) y una alta confiabilidad de los resultados cuando el protocolo se realiza correctamente.

A la hora de evaluar, se debe tratar de obtener una medición válida y fiable, para lo cual debemos reducir al máximo todos aquellos aspectos que puedan interferir en la obtención de resultados objetivables. La adecuada elección del ángulo articular es importante, ya que la fuerza isométrica manifestada está influenciada por el ángulo articular en el que se mide (no hay desplazamiento), por la longitud de la palanca (distancia entre el punto de aplicación de la fuerza y el eje de la articulación sobre la que actúa la acción muscular), y el ángulo de las articulaciones sobre las que actúan los grupos sinergistas y antagonistas (Brown *et al.*, 2003).

En cuanto a la duración de la acción, está bien establecido que contracciones isométricas de 5 segundos son lo suficientemente largas para permitir el pico de desarrollo de la fuerza máxima. Además, se estima que los participantes sólo pueden mantener la fuerza al máximo por un periodo inferior o igual a un segundo (Brown *et al.*, 2003).

Los dispositivos más utilizados para evaluar la fuerza isométrica son:

**Dinamómetros de prensión manual.** Se trata de dispositivos portátiles que miden la fuerza de agarre y son ampliamente utilizados para evaluar la fuerza isométrica de la mano y la musculatura del antebrazo. Estos

dispositivos tienen un resorte diseñado para deformarse cuando se aplica fuerza en sus dos asas opuestas, de manera que la cantidad de deformación está directamente relacionada con la fuerza ejercida. Se pueden encontrar en diversos modelos y rangos de medición.

**Tensiómetros con cable.** Están compuestos por una pieza sobre la que se aplica la fuerza que está conectada mediante un cable a un resorte dinamométrico, por ejemplo, un muelle cuya variación de longitud es directamente proporcional a la tensión a la que se ve sometido, y un visualizador que marca la variación de longitud del muelle durante la aplicación de la fuerza, o en función de la resistencia a la deformación del muelle conocida nos visualiza en lugar del cambio de longitud la fuerza aplicada para que se haya producido esa deformación. Se pueden usar para valorar la fuerza estática de numerosos grupos musculares de todo el cuerpo y permiten medir la fuerza máxima desarrollada durante la contracción, así como otros parámetros relevantes como la duración de la contracción y la curva de fuerza a lo largo del tiempo.

**Las células de carga.** En realidad es un principio eléctrico de medición que se puede aplicar tanto a los dinamómetros de presión manual como a los de cable. Consiste en interponer entre el punto de tracción (presión) y el punto de aplicación de la fuerza manifestada un material con características extensiométricas, es decir, un conductor que ofrece una resistencia al paso de la corriente eléctrica variable en función del grado de distorsión al que se ve sometido dicho material. La resistencia eléctrica ofrecida a lo largo de la aplicación de la fuerza se transmite a través de un transductor de voltaje a un receptor digital informático. La magnitud de la variación de la resistencia eléctrica será proporcional a la fuerza aplicada de manera que permite visualizar en tiempo real el valor de la fuerza o recopilar los datos para su posterior análisis y procesamiento. En la actualidad, esta técnica es ampliamente utilizada como el método más confiable y preciso para medir la fuerza. Este principio es el más comúnmente utilizado en balanzas tanto domésticas como industriales.

### **Potencia muscular**

El método más tradicional para medir la potencia muscular es el empleo de un transductor de posición (encoder) que registra el desplazamiento de la carga a lo largo del tiempo, con una velocidad de adquisición de datos modificable, de forma habitual 1000 datos por segundo (1000 Hz). Conociendo la magnitud de la carga, la longitud del desplazamiento de la misma y el tiempo empleado en desplazarla vamos determinando la potencia. Dado que la velocidad a lo largo del rango de movimiento no es constante en las acciones naturales, la potencia manifestada varía a largo del movimiento. Dependiendo del intervalo de tiempo en que midamos ese desplazamiento, la potencia será diferente, pudiendo hablar de potencia media (promedio a lo largo de todo el rango de movimiento) o potencia pico (máxima potencia manifestada en algún momento durante el rango de movimiento). La potencia media producida durante un ejercicio es un índice de la habilidad o eficiencia con la que, la fuerza generada en la masa muscular se transmite a través de los segmentos corporales (Cronin and Sleivert, 2005; Miyaguchi and Demura, 2008; Meylan et al., 2015). Por lo tanto, podría ser considerada como un indicador global de la capacidad neuromuscular para realizar los movimientos contra determinadas magnitudes de resistencias

También se puede determinar la velocidad de desplazamiento de la carga (y por tanto el cálculo de la potencia) mediante el registro cinemático (imágenes) del desplazamiento de la carga, mediante el empleo de acelerómetros colocados en la carga, o a través del registro de la velocidad angular mediante electrogoniómetros (Izquierdo *et al.*, 2001; Petrella *et al.*, 2005).

Por tanto, con cualquiera de los instrumentos mencionados, para poder evaluar la potencia es necesario que el sujeto movilice una carga conocida a la mayor velocidad posible y medir tanto el tiempo como el desplazamiento para poder calcular la velocidad y posteriormente la potencia. La carga utilizada en este tipo de valoraciones suele ser un porcentaje de la fuerza máxima, ya sea medida en condiciones isométricas (Petrella *et al.*, 2005) o con el test de 1RM (Naclerio, 2000).

### 2.2.6 LA CALIDAD MUSCULAR

El término de calidad muscular (CM) hace referencia a la relación entre la fuerza muscular producida por unidad de masa muscular activada (Cruz-Jentoft *et al.*, 2019). Este concepto, también conocido como fuerza específica (Hairi *et al.*, 2010), está tomando especial importancia desde el punto de vista científico, ya que se ha demostrado su relación con la salud y la funcionalidad muscular (Moore *et al.*, 2014).

Además, con frecuencia se utiliza la producción de fuerza relativa (relación entre fuerza máxima y una medida específica del tamaño corporal: masa magra o área de sección transversal) como forma de estandarizar para la comparación de la calidad muscular entre individuos (Kennis *et al.*, 2014).

También, en ocasiones la CM hace referencia a la relación existente entre la potencia muscular manifestada en relación a la unidad de masa muscular activada y puede ser una forma de acercarse al estudio de la funcionalidad muscular (Fragala, Kenny and Kuchel, 2015). En un artículo de McGregor *et al.* (2014), se analizaron los factores potenciales de los que podría depender la calidad muscular, enumerándose: el tamaño muscular, el tipo de fibras, la arquitectura muscular, la capacidad aeróbica, el tejido adiposo intermuscular, el grado de fibrosis muscular o la activación neuromuscular, entre otros (McGregor, Cameron-Smith and Poppitt, 2014).

Relativizar la fuerza con la masa muscular ayuda a comprender el deterioro funcional de una forma mucho más significativa que si se analiza la masa muscular o la fuerza por separado (Barbat-Artigas *et al.*, 2013; Straight, Brady and Evans, 2015). Por ello, el concepto de calidad muscular ayuda a explicar las disminuciones patológicas relacionadas con la edad en la fuerza muscular relativa (Lynch *et al.*, 1999; Cruz-Jentoft *et al.*, 2019). En el caso de patologías crónico-degenerativas, relativizar la fuerza con la masa muscular es necesario para que se pueda comprender el comportamiento y deterioro funcional de manera más integral que analizando la masa muscular o la fuerza de manera independiente (Barbat-Artigas *et al.*, 2013; McGinley, Goldschmidt and Rae-Grant, 2021). Actualmente la calidad muscular es considerada como

una medida de salud más relevante que la fuerza muscular (Correa-de-Araujo *et al.*, 2017).

La CM está intrínsecamente relacionada con el desempeño funcional de personas mayores y puede ser un predictor independiente de la aptitud funcional de los miembros inferiores, con valores superiores al rendimiento aeróbico y la masa grasa (Misic *et al.*, 2007); dichas afirmaciones están basadas en un estudio donde el rendimiento aeróbico y la masa grasa explicaban sólo entre el 5% y 6% de la variabilidad del desempeño dinámico de la aptitud funcional de los miembros inferiores, mientras que la CM explicaba del 29% al 42% de la variabilidad del desempeño (Kuschel, Sonnenburg and Engel, 2022).

La calidad muscular no es un objeto habitual de estudio en pacientes con EM, sin embargo, cuantificarla puede ser una interesante estrategia para explicar las ganancias de la capacidad funcional que se observan con la práctica del ejercicio físico y que no pueden ser explicadas solamente por ganancias de fuerza y/o masa muscular.



## 2.3 LA FUERZA MUSCULAR EN PERSONAS CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE

### 2.3.1 LA PRODUCCIÓN DE FUERZA

Son varios los estudios que se han propuesto analizar la función muscular en personas con EM. Los primeros que lo hicieron se remontan a la década de los 80. Así, por un lado, Armstrong *et al.* (1983) compararon las valoraciones isocinéticas de un grupo de personas con EM con otro formado por individuos sanos y observaron que presentaban menores picos de fuerza en todas las velocidades angulares (Armstrong *et al.*, 1983). Por otro lado, Chen *et al.* (1987), en pruebas isométricas e isocinéticas encontraron cómo el grupo de personas con EM generaban tensión muscular en los músculos extensores y flexores de la rodilla de forma más lenta que aquellos sanos con los que se les comparó (Chen, Pierson and Burnett, 1987).

Más adelante, en la década de los 90, varios estudios continuaron analizando la capacidad para generar fuerza de los pacientes con EM. Ponichtera *et al.* (1992) estudiaron una pequeña muestra de personas con EM y describieron cómo en el ejercicio de extensión de rodilla, estas personas no eran capaces de realizar el movimiento con la misma rapidez que los sujetos sanos (Ponichtera *et al.*, 1992). Petajan *et al.* (1996), encontraron valores más bajos de fuerza máxima isométrica, siendo mayor esa diferencia en los miembros inferiores que en los superiores (Petajan *et al.*, 1996).

Siguiendo esta línea, en los últimos años han aumentado exponencialmente los trabajos que se han centrado en el estudio de las características del músculo esquelético de los pacientes con EM. Respecto a la pérdida de masa muscular, existe cierta controversia, pues algunos estudios han encontrado cómo estos pacientes presentan niveles más bajos de masa magra total (Wingo, Young and Motl, 2018), sin embargo, otros sólo han

informado diferencias en segmentos corporales específicos, pero no en la masa magra total (Pilutti and Motl, 2016).

No ocurre lo mismo en cuanto a los valores de fuerza muscular máxima, donde todos concluyen que existe una pérdida en comparación con sujetos sanos (Wens *et al.*, 2014). De manera más concreta, han informado pérdidas de fuerza de entre el 30% y el 70% (Fimland *et al.*, 2010) afectando en mayor medida a los miembros inferiores. Se ha estimado que un 70% de personas con EM presentan debilidad en las piernas (Hoang *et al.*, 2014), lo cual se ha atribuido a las lesiones en todo el SNC que causan una mayor disfunción nerviosa en las vías más largas (Stevens *et al.*, 2013; Hoang *et al.*, 2014).

En el caso de la fuerza isométrica máxima del cuádriceps, los hallazgos previos son consistentes (Lambert, Archer and Evans, 2001; Garner and Widrick, 2003; Ng *et al.*, 2004; Carroll *et al.*, 2005), informándose una reducción en la capacidad muscular para generar fuerza. Además, la pérdida de fuerza se correlaciona altamente con la sección transversal del músculo reducida, dando como conclusión final que los cambios en las características del músculo esquelético en la EM pueden afectar a su función.

Otro aspecto de pérdida de función neuromuscular en miembros inferiores, es la observación de una alteración en la velocidad de contracción muscular. En una revisión sistemática se analizaron los estudios que compararon la función mecánica muscular en el ejercicio de flexión y extensión de rodilla entre personas con EM y en individuos sanos, demostrando que en personas con EM existe una alteración en las velocidades de contracción a pesar de que la relación fuerza-velocidad sigue el mismo patrón que en sujetos sanos (Jørgensen *et al.*, 2017). En este caso, la velocidad de ejecución de acciones excéntricas se vio menos afectada que la de las acciones concéntricas. Estas diferencias eran más evidentes a velocidades de ejecución más altas (Cruickshank, Reyes and Ziman, 2015). Esto podría deberse a una combinación de dos factores relacionados entre sí; la potencia muscular y el producto de la fuerza contráctil y la velocidad de contracción.

Actualmente se desconoce si estos déficits de fuerza muscular se producen debido a las alteraciones propias de la enfermedad, a la inactividad física o a una combinación de ambas causas. Un estudio intentó dar respuesta a esta cuestión centrándose en el impacto que el cambio de la arquitectura muscular en personas con EM implicaba sobre la producción de fuerza, llegando a la conclusión de que los cambios arquitectónicos que ocurren en la enfermedad son importantes para explicar, al menos en parte, las reducciones en la fuerza muscular (Kirmaci *et al.*, 2021).

También se ha descrito que la reducción de la fuerza y la potencia de los músculos de las extremidades inferiores influye negativamente en el rendimiento de la marcha (Mañago *et al.*, 2019, 2020; Yang *et al.*, 2019; Ramari *et al.*, 2020), el equilibrio (Citaker *et al.*, 2013), la capacidad funcional de miembros inferiores (Ramari *et al.*, 2020; Ozkul *et al.*, 2022) y en un mayor riesgo de caídas (Cameron and Nilsagard, 2018).

Las anomalías de la marcha, que incluyen la disminución de la velocidad, la cadencia y la longitud de los pasos, provocan dificultad para caminar y están presentes en el 41 % de los pacientes con EM (Thoumie *et al.*, 2005; Cameron and Wagner, 2011; Larocca, 2011; Broekmans *et al.*, 2013; Wagner *et al.*, 2014; Davies *et al.*, 2017). De esos pacientes, el 70% dijo que la dificultad para caminar era "el aspecto más desafiante de su enfermedad", y el 75% manifestaban que interfería con las acciones de su vida diaria (Larocca, 2011). Se han evidenciado correlaciones significativas entre parámetros de la marcha y la fuerza del cuádriceps y de los músculos isquiotibiales (Güner *et al.*, 2015) mostrando cómo ganancias en fuerza muscular del cuádriceps pueden representar una mejora de la independencia para la realización de actividades de la vida diaria y con ello una mayor autonomía en estas personas. Además, el retardo en las respuestas motoras disminuyen la capacidad de desplazamiento e incrementan el riesgo de caídas (Cameron *et al.*, 2013; Hoang *et al.*, 2016).

Por otro lado, el equilibrio tanto estático como dinámico también se encuentra sustancialmente deteriorado por la pérdida de fuerza en los miembros inferiores (Citaker *et al.*, 2013), y representa un importante problema

debido a la estrecha relación existente entre el equilibrio y el riesgo de caídas (Sosnoff *et al.*, 2011).

Estas dificultades motoras pueden contribuir a que los pacientes presenten niveles más bajos de actividad física, una calidad de vida reducida (Coote, Hogan and Franklin, 2013; Mazumder *et al.*, 2014), una menor independencia (Stevens and Lee, 2018) y un mayor riesgo de lesiones (Burd *et al.*, 2010; Gianni *et al.*, 2014) en comparación con la población sana, y con ello un aumento potencial del riesgo de mortalidad por todas las causas (Srikanthan and Karlamangla, 2014; Li *et al.*, 2018), así como también de desarrollar enfermedades cardiovasculares (Carbone *et al.*, 2020; Damluji *et al.*, 2023) síndrome metabólico (De Lima *et al.*, 2020; Fraser *et al.*, 2022) y osteoporosis (Verschueren *et al.*, 2013; Bettis, Kim and Hamrick, 2018).

A pesar de estar claramente evidenciadas las pérdidas de fuerza muscular en personas con EM respecto a aquellas sanas, aún no está claro si tales déficits difieren entre los pacientes en función de sus tipologías evolutivas y grado de discapacidad neurológica.

### 2.3.1.1 SIMETRÍA MUSCULAR

La asimetría muscular de la fuerza, definida como una diferencia anormal en la capacidad de generación de fuerza entre extremidades o los grupos musculares de un lado y otro del cuerpo, ha sido el tema de interés de varios estudios en los últimos años, particularmente en la literatura sobre la fuerza y acondicionamiento físico debido a su implicación en las lesiones y el rendimiento deportivo (Bond *et al.*, 2017; Bishop, Turner and Read, 2018; Stadnyk *et al.*, 2023).

Actualmente está comúnmente establecido que la presencia de asimetría funcional es considerada como tal cuando existe una diferencia mayor o igual al 10% en la fuerza manifestada de manera unilateral entre grupos musculares contralaterales, aplicándose este criterio en poblaciones sanas, poblaciones atléticas y en poblaciones con patologías, incluidas las personas con EM (Ithurburn *et al.*, 2015; Dai *et al.*, 2019).

Sin embargo, una perspectiva más reciente cuestiona el uso de umbrales predeterminados para establecer asimetría debido a la naturaleza específica de la tarea, la forma en que se mide y la población de la que se trate (Dos'Santos *et al.*, 2017; Bishop *et al.*, 2019; Read *et al.*, 2021) y se flexibiliza el criterio diagnóstico proponiendo un enfoque más individual en función de la muestra y la variabilidad individual (Bishop, 2021; Dos'Santos, Thomas and Jones, 2021; Parkinson *et al.*, 2021).

La evaluación de la asimetría muscular se realiza con diferentes manifestaciones de la fuerza. El dinamómetro isocinético es considerado como el “*Gold Standar*” para medir la fuerza debido a su alta confiabilidad al medir el par máximo isométrico e isocinético *in vivo* (Impellizzeri *et al.*, 2007; Tsiros *et al.*, 2011) y, por lo tanto, es el más utilizado en el contexto hospitalario, pero a menudo es inviable emplear instrumentos costosos en un entorno no hospitalario. Sin embargo, en la vida habitual no se producen acciones isocinéticas, y además, para hacer una evaluación isocinética, hay que definir a qué velocidad angular se va a realizar la medición, pues la fuerza manifestada en acciones isocinéticas es diferente a diferentes velocidades angulares. Además, los informes y la estandarización deficientes de los protocolos de prueba de dinamómetro apropiados en la literatura plantean desafíos adicionales al evaluar las asimetrías en la fuerza (Baltzopoulos *et al.*, 2012). Las pruebas de rendimiento funcional, incluidas varias pruebas de saltos (Bishop *et al.*, 2017), se han propuesto como alternativas válidas y confiables basadas en el campo para las mediciones de fuerza de una sola articulación realizadas en un dinamómetro isocinético (Maulder and Cronin, 2005; Impellizzeri *et al.*, 2007).

Pero la evidencia reciente sugiere que las asimetrías determinadas a partir de las pruebas de campo han presentado baja confiabilidad debido a la alta variabilidad entre sesiones (Pérez-Castilla, Boullosa and García-Ramos, 2021).

También existen diferencias metodológicas en el cálculo de los puntajes de asimetría, con varios índices reportados en la literatura. A menudo, las asimetrías se calculan como un porcentaje donde una extremidad se normaliza

en función de la extremidad de referencia (Eitzen *et al.*, 2010; Ceroni *et al.*, 2012; Palmieri-Smith and Lepley, 2015; Schmitt *et al.*, 2015; Leister *et al.*, 2018), aunque algunos índices dividen la diferencia absoluta entre los valores de las extremidades por el valor de la extremidad deseable (Impellizzeri *et al.*, 2007; Jones and Bampouras, 2010; Laroche, Cook and MacKala, 2012).

Ambos enfoques requieren una distinción entre miembros lesionados/no lesionados, derecho/izquierdo y dominante/no dominante, donde se supone que un miembro es el más fuerte o el que mejor se desempeña de los dos. Alternativamente, el numerador se puede dividir por una estadística derivada de los valores de ambas extremidades, como la media o la suma del valor mínimo y máximo (Bell *et al.*, 2014; Bailey *et al.*, 2015; Dai *et al.*, 2019). Sin embargo, existen limitaciones asociadas con la selección de una extremidad o valor de referencia, lo que puede conducir a puntajes inflados y diferentes valores de asimetría dependiendo de qué extremidad es más fuerte (Bishop *et al.*, 2016).

En personas con EM, la debilidad en un lado del cuerpo suele ser un síntoma temprano de la enfermedad, principalmente en las extremidades inferiores (White and Dressendorfer, 2004; Larson *et al.*, 2014). Este patrón asimétrico resulta en diferencias en la función y el rendimiento de los grupos musculares contralaterales (Chung *et al.*, 2008; Kalron, Achiron and Dvir, 2011; Larson *et al.*, 2013; Sandroff, Sosnoff and Motl, 2013; Rudroff *et al.*, 2014; Proessl, Ketelhut and Rudroff, 2018; Rudroff and Proessl, 2018).

Hasta la fecha, son escasos los estudios que han analizado la posible presencia de asimetría en personas con EM. De todos los que hemos podido localizar, la gran mayoría se han centrado en analizar las diferencias entre los miembros inferiores (Chung *et al.*, 2008; Larson *et al.*, 2013; Proessl, Ketelhut and Rudroff, 2018), incluyendo medidas de fuerza, actividad muscular y carga soportada (Rudroff *et al.*, 2014; Ketelhut *et al.*, 2015; Kalron *et al.*, 2016). En ellos, se ha establecido como asimetría cuando la diferencia entre ambos miembros era superior al 10% (Chung *et al.*, 2008; Andreu *et al.*, 2020; Farrell *et al.*, 2021), lo que ha dado lugar a resultados que han mostrado diferencias

de entre el 10 y el 38% en la producción de fuerza entre ambas piernas en estas personas.

Todo esto se ha asociado con problemas de movilidad, deterioro de la marcha, inestabilidad postural, aumento del gasto energético del movimiento y la aparición temprana de fatiga en estas personas (Chung *et al.*, 2008; Larson *et al.*, 2013; Wens *et al.*, 2014; Rudroff and Proessl, 2018).

Aun así, hoy en día el estudio de la asimetría en personas con EM sigue presentando ciertas limitaciones como es el escaso tamaño de las muestras estudiadas (Proessl, Ketelhut and Rudroff, 2018; Farrell *et al.*, 2019), el limitar la muestra a mujeres únicamente (Chung *et al.*, 2008), o a aquellos con un determinado EDSS (Farrell *et al.*, 2021).

Además, los estudios existentes hasta el momento no han establecido comparaciones entre grupos de personas con EM de diferente tipo evolutivo o grado de discapacidad neurológica. Podríamos hipotetizar que en las etapas tempranas de la enfermedad, cuando el grado de discapacidad es menor, la simetría no tendría por qué verse afectada significativamente, pero a medida que progresa y se producen más lesiones en el SNC, la simetría muscular podría alterarse. Respecto a la tipología evolutiva, sería lógico pensar que en aquellos con EMRR, durante el transcurso de un brote se produzca una asimetría muscular (o que aumente) por la inflamación de las lesiones en el SNC y que una vez remita el brote, disminuya o desaparezca. De manera diferente, en aquellos con un curso progresivo de la enfermedad como son aquellos con EMSP y EMPP es posible que la asimetría influya en mayor medida por la progresión gradual de la enfermedad y los síntomas, así como por la acumulación de daño en el SNC, principalmente en aquellos con EMPP, donde existe una progresión de la discapacidad desde el inicio de la enfermedad.

Como consecuencia de todo lo anterior, conocer y comprender la asimetría en la producción de fuerza de los miembros inferiores en personas con EM que presenten diferentes grados de discapacidad y tipología evolutiva podría ayudar en la toma de decisiones a la hora de ofrecer una estrategia de intervención lo más adecuada posible para el manejo de la enfermedad en cada caso.

## 2.3.2 EL ENTRENAMIENTO DE FUERZA

Existe un cuerpo de investigación cada vez mayor sobre los efectos del ejercicio físico en personas con EM, el cual ha crecido considerablemente en la última década (Motl, 2020). El ejercicio aeróbico ha sido tradicionalmente el más recomendado en las personas con EM (Motl and Gosney, 2008). Sin embargo, en los últimos años ha crecido el interés por el entrenamiento de fuerza, debido a los prometedores resultados encontrados en personas mayores (Lopez *et al.*, 2018), o en población con enfermedades neurológicas (Roeder *et al.*, 2015). En personas con EM también se han observado importantes mejoras en diferentes variables neuromusculares, principalmente sobre la fuerza muscular (Kjølhede, Vissing and Dalgas, 2012). Además, estudios previos han mostrado mejoras en la capacidad funcional tras la implementación de programas de entrenamiento de fuerza en esta población (White *et al.*, 2004).

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 (Flachenecker *et al.*, 2002), impacta negativamente en la capacidad funcional, la calidad de vida o el equilibrio (Kalron *et al.*, 2016). Por tanto, una mejora en esta variable tras la realización de un programa de entrenamiento de fuerza conllevará a sustanciales mejoras en algunos de los principales síntomas de la enfermedad (Andreasen, Stenager and Dalgas, 2011).

El entrenamiento de fuerza mejora el perfil psicosocial de personas con enfermedades crónicas, entre las que se encuentra la EM, por ejemplo mejorando los niveles de ansiedad, depresión, mejorando la calidad de vida relacionada con la salud, los síntomas de dolor o la autopercepción física (Dalgas *et al.*, 2010; Kierkegaard *et al.*, 2016).

Algunas investigaciones han indicado que el entrenamiento de fuerza tiene la capacidad de mejorar la variabilidad de la frecuencia cardiaca, variable



que refleja la regulación del sistema nerviosos central y periférico en población con enfermedades crónicas y en personas sin ellas (FR *et al.*, 2015). En esta línea, se ha demostrado que el entrenamiento de fuerza incrementa la actividad del sistema nervioso central (Carroll, Riek and Carson, 2001), aumentando la actividad del sistema nervioso periférico y descendiendo la del sistema nervioso central (Gambassi *et al.*, 2019)

Sin embargo, estos resultados no han sido confirmados en población con EM. La variabilidad de la frecuencia cardíaca nocturna (momento en el que la frecuencia cardiaca está principalmente controlada por el sistema nervioso periférico) es un indicador fiable de la función autónoma (Stein and Pu, 2012). Por lo tanto, una mejora en la variabilidad de la frecuencia cardíaca medida durante la noche se traduce en una interacción más óptima del sistema nervioso tanto central como periférico (Gouin *et al.*, 2013). En esta línea, una mejora en estas variables podría conducir, entre otros beneficios, a una mejor calidad del sueño (Gouin *et al.*, 2013), otro de los síntomas más comunes en la EM.

### 2.3.3 CARACTERÍSTICAS DE LOS PROGRAMAS DE FORTALECIMIENTO MUSCULAR

Los programas de ejercicio deben ser individualizados para atender a las necesidades de cada persona; mejora de la fuerza, la resistencia cardiovascular, el equilibrio, la coordinación, la fatiga... considerando las deficiencias y capacidades iniciales (White and Dressendorfer, 2004; Vollmer *et al.*, 2012). Además, la prescripción debe detallar todos los componentes del FITT; frecuencia, intensidad, tiempo y tipo de ejercicios a realizar (Vollmer *et al.*, 2012).

En la literatura existente hasta el momento se pueden encontrar diferentes programas de entrenamiento de fuerza implementados en personas con EM, pero aún no se ha encontrado un programa específico que se considere más efectivo que el resto. Así, encontramos programas con duraciones de entrenamiento que van desde las 8 semanas (Moradi *et al.*,

2015; Moghaddam *et al.*, 2021) hasta las 24 (Jørgensen *et al.*, 2019; Gutiérrez-Cruz *et al.*, 2020), aunque lo más usual son periodos de 12 semanas (Aidar *et al.*, 2018; Grazioli *et al.*, 2019); frecuencias que oscilan desde 2 veces por semana (Callesen *et al.*, 2019) hasta 5 (Fimland *et al.*, 2010); programas compuestos por únicamente un ejercicio (Manca *et al.*, 2017) hasta programas con 15 ejercicios (Keser *et al.*, 2013); volúmenes de una serie con 6 a 15 repeticiones por ejercicio (White *et al.*, 2004) hasta 5 series de entre 6 y 12 repeticiones (Kjølhede *et al.*, 2015); intensidades moderadas al 60-75% de la repetición máxima (1RM) (Andreu-Caravaca *et al.*, 2022) hasta intensidades muy altas al 95% de 1RM (Karpatkin *et al.*, 2016); y, por último, tiempos de recuperación entre series de 30 segundos (Sabapathy *et al.*, 2011) hasta los 180 (Manca *et al.*, 2017).

La diversidad de enfoques en el manejo de variables requiere un estudio exhaustivo del impacto global del entrenamiento de fuerza en variables neuromusculares y psicofisiológicas, así como la determinación de la dosis óptima de entrenamiento que brinde los máximos beneficios a las personas con EM. En base a esto, se han establecido recomendaciones generales de ejercicio para aquellos con una discapacidad leve o moderada. Estas recomendaciones incluyen la realización de ejercicio aeróbico de 2 a 3 días a la semana, con duración de 10 a 30 minutos por sesión, y el entrenamiento de fuerza de 2 a 3 días a la semana, que consiste en realizar de 1 a 3 series de cada ejercicio, con entre 8 y 15 repeticiones por ejercicio, y entre 5 y 10 ejercicios por sesión.

La intensidad de trabajo debe ser al menos moderada, y se debe encontrar en el rango entre 11 y 13 en la escala de Borg o entre el 40 y 60% del consumo pico de oxígeno o frecuencia cardíaca máxima. Las progresiones deberán realizarse incrementando la duración o la frecuencia, es decir, empezando por 2 entrenamientos semanales para progresar a 3, realizando 10 minutos de ejercicio aeróbico por sesión para progresar a 30 etc. (Kalb *et al.*, 2020; Motl, 2020).

Aunque la elección de los ejercicios vendrá determinada en parte por el grado de discapacidad de la persona, se recomienda que los programas estén

compuestos por ejercicios integrados, combinando los de fuerza, resistencia, flexibilidad, equilibrio y coordinación (Gobbi and Carraro, 2016). Además, se debe focalizar en los grupos musculares principales o más grandes, especialmente en las extremidades inferiores, e incluir aquellos que son más débiles o funcionalmente más deficientes. También debe haber un descanso adecuado entre series/grupos musculares de entre 2 y 4 minutos, y debe darse un día de descanso entre las sesiones de entrenamiento de resistencia, aunque las sesiones se pueden realizar el mismo día que el entrenamiento con ejercicios aeróbicos dependiendo de la tolerabilidad de cada persona.

### 2.3.4 VALORES DE REFERENCIA

Los valores de referencia son herramientas importantes en diversos campos, incluyendo la medicina, la salud y el rendimiento físico. Estos valores establecen rangos o estándares que ayudan a evaluar y comparar los resultados de las pruebas o mediciones realizadas a individuos o poblaciones (Sikaris and Sikaris, 2014; Ozarda, 2016; Ozarda, Higgins and Adeli, 2018). La utilidad de los valores de referencia radica en varios aspectos:

- Desde el punto de vista del diagnóstico, pueden ayudar a los profesionales de la salud a determinar si los resultados de una prueba se encuentran dentro de un rango considerado normal o anormal. Esto es especialmente útil en el diagnóstico de enfermedades o condiciones médicas.
- En el seguimiento del progreso también permiten evaluar el progreso de un individuo a lo largo del tiempo. Al comparar los resultados actuales con los valores de referencia, se puede determinar si ha habido mejoras o cambios en la condición física, la salud o el rendimiento.
- Para la individualización del tratamiento, el conocer los valores de referencia por parte de los profesionales de la salud les puede servir para adaptar los tratamientos o programas de entrenamiento de manera

individualizada. Esto permite abordar las necesidades específicas de cada persona y establecer metas realistas y alcanzables.

- Dependiendo de lo alejado que esté de los valores promedios el paciente, se pueden establecer diferentes objetivos y metas realistas.

En base a la gran cantidad de utilidades que presentan, en la literatura existente podemos encontrar valores de referencia con distintos objetivos para diferentes ámbitos, sobre diferentes valores y con diversas poblaciones; para detectar anormalidades en base a parámetros considerados normales o anormales como la leptina (Gijón-Conde *et al.*, 2015), para presentar puntos de corte, por ejemplo de IMC y otros valores antropométricos en diferentes poblaciones como niños (Virani, 2011), o para ofrecer valores de fuerza muscular en diferentes poblaciones con el fin de utilizarlos como punto de partida para elaborar objetivos de tratamiento apropiados (Benfica *et al.*, 2018).

En el caso de personas con EM, hasta donde sabemos, no existen valores de referencia para la fuerza máxima muscular de miembros inferiores, pero sería interesante disponer de ellos para ubicar a los pacientes según su capacidad para producir fuerza, atendiendo a variables como el tipo evolutivo o el grado de discapacidad neurológica.

La evaluación de la fuerza muscular es importante por varias razones; en primer lugar, los valores de referencia de la fuerza muscular proporcionan un punto de comparación para evaluar la función muscular de un individuo. Al comparar los resultados de las pruebas de fuerza con los valores de referencia establecidos para la población general o grupos específicos (por ejemplo, edad y género), se puede determinar si la fuerza muscular de una persona está por encima, dentro o por debajo de los rangos considerados normales. Esto ayuda a identificar posibles deficiencias o debilidades musculares.

En segundo lugar, pueden ser utilizados por los profesionales de la salud para diagnosticar condiciones médicas relacionadas con la fuerza muscular (Yu, Leung and Woo, 2013). Al comparar los resultados de las pruebas de fuerza con los valores de referencia apropiados, se puede identificar la presencia de debilidad muscular o disminución de la fuerza en

relación con los estándares establecidos. Esto puede ayudar a detectar enfermedades neuromusculares, trastornos músculo-esqueléticos u otras afecciones que afecten la función muscular (Bohannon *et al.*, 2006).

En tercer lugar, estos valores de referencia también son útiles para monitorizar el progreso en programas de entrenamiento o rehabilitación. Al establecer una línea de base inicial y realizar mediciones periódicas de la fuerza muscular, se puede determinar si ha habido mejoras o cambios en la fuerza a lo largo del tiempo. Esto es especialmente relevante en atletas, pacientes en rehabilitación o personas que realizan programas de ejercicio físico para mejorar su fuerza muscular (Van Der Horst *et al.*, 2017; Niederer *et al.*, 2018).

En el caso de personas con EM, el alcance o los cambios en el deterioro de la fuerza que se experimenta en muchos casos no se pueden detectar únicamente comparando los valores de un mismo individuo a lo largo del tiempo, por lo que son necesarios unos valores normativos (Bohannon *et al.*, 2012). Además, los profesionales de la salud y el ejercicio que tratan a estas personas se encuentran serias dificultades en su labor de prescripción por la falta de datos de referencia sobre la fuerza muscular en esta población atendiendo a cada tipo evolutivo y grado de discapacidad (Milo and Miller, 2014).

Por ello, se considera de especial importancia ofrecer a estos profesionales unos valores de referencia que atiendan las características individuales de cada paciente para determinar su situación respecto al grupo al que pertenece y a partir de ahí poder prescribir en base a sus necesidades individuales.

# OBJETIVOS

### 3 OBJETIVOS

A la vista de las publicaciones revisadas para la elaboración de los antecedentes de esta tesis, nos hemos propuesto el siguiente objetivo general. Para ello, nos hemos propuesto realizar 3 estudios con unos objetivos específicos que pretenden darle respuesta. Todos ellos se detallan a continuación:

#### **Objetivo general**

Evaluar las diferentes manifestaciones de la fuerza muscular en una población de pacientes con EM y comparar dichas evaluaciones en función del género, tipo evolutivo y grado de discapacidad, así como estudiar la asimetría de dichas manifestaciones de la fuerza.

#### **Objetivos específicos**

##### Objetivos del estudio 1:

1. Ofrecer valores de referencia de la fuerza máxima dinámica (1RM) e isométrica (MCVI) de los extensores de la rodilla en personas con EM y diferente grado de discapacidad neurológica y tipo evolutivo.
2. Examinar el grado de asimetría en la producción de fuerza entre ambas extremidades.

##### Objetivos del estudio 2:

1. Comparar la calidad muscular de los extensores de la rodilla en las principales manifestaciones de fuerza (isométrica, dinámica y potencia muscular) entre pacientes con diferentes grados de discapacidad neurológica y formas evolutivas de la enfermedad.
2. Proporcionar valores de referencia relativos a la calidad muscular.

## OBJETIVOS

---

### Objetivos del estudio 3:

1. Analizar la fiabilidad absoluta en la valoración de la fuerza máxima isométrica de los extensores de rodilla.
2. Estudiar la correlación y el valor pronóstico que tiene la fuerza máxima isométrica en la predicción de la fuerza máxima dinámica.



# **METODOLOGÍA GENERAL**

## 4 METODOLOGÍA GENERAL

### 4.1 MUESTRA

La selección de las muestras de los estudios que hemos publicado para la realización de la presente tesis se obtuvo de los participantes de un proyecto enfocado a la mejora de la fuerza en personas con EM de toda Castilla y León. Este proyecto, que comenzó hace más de 15 años en la asociación de pacientes de EM de León (Aldem) promovido por la junta de Castilla y León, y que más adelante se extendió a toda la comunidad, uniéndose así las asociaciones de Palencia, Ponferrada, Valladolid, Zamora, Miranda de Ebro, Burgos, Soria y Segovia. Actualmente cuenta con una gran adherencia, formando parte de él más de 250 pacientes.

El programa que se les ofrece consiste en prescribir un programa de entrenamiento de fuerza individualizado como medio para la mejora de su autonomía. Para poder participar en el programa, en primer lugar se realiza una valoración de la capacidad funcional de cada paciente y se le prescribe, de forma individualizada, un entrenamiento para la mejora de la fuerza. Estas valoraciones se realizan cada 6 meses aproximadamente y en ella se mide la fuerza máxima isométrica y dinámica. Además, de forma ocasional, cada 2 años se realiza una densitometría para ver los cambios del componente mineral, magro y graso en cada paciente, tanto segmentariamente como de cuerpo completo.

Así, actualmente existe una base de datos general en la cual están registrados todos los pacientes que han formado parte del programa. A lo largo del tiempo se han ido acumulando datos de manera tanto longitudinal como transversal relativos a la historia médica de cada paciente: edad, número de teléfono de contacto, tipo evolutivo de la enfermedad, fecha de diagnóstico, tratamiento farmacológico (si lo hubiera), padecimiento de otras enfermedades y, en su caso, el tratamiento de dichas comorbilidades, lado del cuerpo más

afectado, experiencia previa en la realización de ejercicio físico y factores limitantes para ejercitarse. También se valora y registra el grado de discapacidad neurológica mediante la escala EDSS.

Toda esta información va acompañada de los datos relativos a las manifestaciones máximas tanto de la fuerza isométrica como la dinámica o 1RM y de potencia. En momentos donde fue necesario, se obtuvieron también datos unilaterales de las mismas. Además, previamente a cada valoración se mide la longitud de la palanca medida desde el eje de rotación de la rodilla y el punto de aplicación de la fuerza en la palanca de la máquina, y también se mide el ángulo de flexión de la rodilla cuando se determina la fuerza máxima isométrica.

## 4.2 RESUMEN GENERAL

La modalidad de la presente tesis doctoral es por compendio de publicaciones, por lo que la metodología y resultados de esta tesis se encuentran descritos a lo largo de diferentes artículos científicos publicados en revistas indexadas en el ámbito de las ciencias del deporte.

La fuerza es un factor importante vinculado a la salud, tanto por fomentar la independencia de las personas como por disminuir el riesgo de mortalidad por todas las causas. En el caso de personas con EM, se ha evidenciado unos valores de fuerza disminuidos respecto a sus pares sanos, sobre todo un menor rendimiento de los miembros inferiores. Esto afecta al correcto desempeño de actividades de la vida diaria como levantarse, subir escaleras o sentarse.

La funcionalidad de los pacientes con EM no se asocia en el mismo grado con las diferentes manifestaciones de la fuerza, ni con las formas absolutas o relativas de expresar esta fuerza. Por ello, se recomienda tener en cuenta la calidad muscular, ya que a través de la relación entre la masa magra y la producción de fuerza se obtiene un índice de nivel de funcionalidad del tejido muscular que resulta mucho más específico que los niveles de fuerza expresados en unidades absolutas.

Los profesionales encargados de prescribir ejercicio se encuentran con serias dificultades, principalmente la falta de valores de referencia que contextualicen la situación del paciente, como es el grado de discapacidad o del tipo evolutivo que presentan.

Teniendo en cuenta todo esto, es aún más importante en esta población la prescripción de ejercicio de manera individualizada en base a la situación clínica y funcional y a las necesidades de cada paciente. La determinación de 1RM es actualmente el estándar de oro de la prescripción sobre el cual suelen determinarse las diferentes cargas con las que trabajar, pero para ello ha de emplearse un tiempo que muchos profesionales no tienen, lo que supone una barrera para calcular este parámetro y con ello prescribir ejercicio de

fortalecimiento de manera personalizada.

Por ello, se hace conveniente disponer de una herramienta que permita estimar de manera rápida y sencilla el 1RM individual de cada persona. Para este propósito, uno de los métodos más recomendados en la literatura actual es calcular la fuerza máxima isométrica en base a la relación entre ambas variables (estimaciones obtenidas en diferentes poblaciones no afectadas por EM). Estimar la fuerza máxima isométrica a partir de ecuaciones obtenidas en pacientes con EM, con diferentes tipos evolutivos y grados de discapacidad neurológica, facilitará el que los profesionales competentes puedan prescribir ejercicio de fortalecimiento a personas, con métodos validados en pacientes con EM en función de los niveles de fuerza iniciales individuales.

## 4.2.1 ESTUDIO 1

**Portilla-Cueto K**, Medina-Pérez C, Romero-Pérez EM, Hernández-Murúa JA, Oliveira CEP, de Souza-Teixeira F, González-Bernal JJ, Vila-Chã C, de Paz JA. Reference Values for Isometric, Dynamic, and Asymmetry Leg Extension Strength in Patients with Multiple Sclerosis. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Nov 2;17(21):8083. doi:10.3390/ijerph17218083. PMID: 33147859; PMCID: PMC7662302.

### Introducción

La esclerosis múltiple es una enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central que debuta con mayor frecuencia en adultos jóvenes (Alroughani *et al.*, 2016). Su evolución clínica suele conllevar déficits neurológicos donde se incluye la debilidad muscular, de manera más evidente en los miembros inferiores (Motl and Pilutti, 2012). Además, esta debilidad en varios casos se presenta de diferente manera entre los miembros contralaterales. Esto puede traer consigo consecuencias importantes en su autonomía y calidad de vida.

A pesar de que el ejercicio no era recomendado en estas personas a finales del siglo XX, en los últimos años, un contundente cuerpo de investigación ha demostrado sus beneficios en personas con EM, en especial el ejercicio de fortalecimiento muscular (Sandoval, 2013; Halabchi *et al.*, 2017; Jørgensen *et al.*, 2017; Manca, Dvir and Deriu, 2019). Pero para lograr mayores beneficios, se recomienda que los programas de entrenamiento sean pautados individualmente (Kraemer *et al.*, 2002), atendiendo a los elementos del acrónimo FITT (frecuencia, intensidad, tiempo y tipología de ejercicios) que componen cualquier programa de ejercicio.

Aunque existen diferentes tipos de acciones musculares (Zdero, 2016), comúnmente, el entrenamiento de fuerza está orientado a la mejora de la fuerza máxima dinámica y las programaciones de ejercicio de fuerza se establecen en base a una repetición máxima o 1RM individual de cada persona

(Ratamees *et al.*, 2009; Jørgensen *et al.*, 2017). Ésto subraya la importancia de medir o estimar el 1RM para poder prescribir ejercicio de manera individualizada y científica. También es conveniente valorar la fuerza máxima para crear valores de referencia que permitan ubicar a una persona dentro del segmento poblacional al que pertenece y así determinar las necesidades individuales que presenta.

La ausencia de datos de referencia, hasta donde alcanza nuestro conocimiento, dificulta la labor de prescripción por parte de los profesionales de la salud y les dificulta contextualizar a sus pacientes con otros con similar edad, evolución clínica o grado de discapacidad.

El objetivo de este trabajo fue ofrecer valores de referencia de la fuerza máxima dinámica (1RM) e isométrica (MCVI) de los extensores de la rodilla para pacientes con EM con diferente grado de discapacidad neurológica y tipo evolutivo, y examinar la presencia y el grado de asimetría entre ambos miembros inferiores.

## **Metodología**

### ***Participantes***

Se seleccionó de la base de datos general, la primera evaluación de fuerza muscular de los extensores de la pierna realizada cuando los pacientes se incorporaron por primera vez al programa de ejercicio físico. Se obtuvieron datos completos de 390 pacientes con EM (149 hombres y 241 mujeres) de diferentes edades. Los criterios de inclusión fueron que tuvieran un diagnóstico confirmado de EM basado en los criterios de McDonald (2001) (McDonald *et al.*, 2001), además de presentar capacidad para deambular con o sin ayuda, y capacidad para realizar las pruebas de evaluación de la fuerza.

Para el análisis de los resultados se tuvo en cuenta el curso clínico de la EM (recurrente remitente (RR); primaria progresiva (PP); secundaria progresiva (SP)) y el grado de discapacidad neurológica determinada por un médico especialista mediante la escala EDSS, y que establecimos como

leve = EDSS  $\leq$  2,5; moderada = EDSS  $\leq$  5; grave = EDSS  $\leq$  7,5; y muy grave = EDSS  $>$  7,5.

### **Mediciones de fuerza**

La máxima contracción voluntaria isométrica y el test de una repetición máxima de los extensores de rodilla se midieron en una máquina multiestación (BH® Fitness Nevada Pro-T, Madrid, España), ambas de forma bilateral (ambas piernas juntas a la vez) y unilateral (cada pierna por separado).

Fuerza máxima isométrica: Los participantes estaban sentados en posición erguida, con un ángulo de la articulación de la cadera de 110° y un ángulo de flexión de la rodilla de 90° medido con un goniómetro TEC (Sport-Tec Physio & Fitness, Pirmasens, Alemania). Entre la columna que sujeta el asiento y la palanca sobre la que empuja el paciente en la extensión de la rodilla, se colocó una cadena con una galga extensiométrica (Globus; Codogné, Italia; frecuencia de muestreo 1000 Hz) en la mitad de su longitud.

Durante la prueba, se instruyó a los pacientes para que empujaran lo más fuerte posible desde el comienzo de la prueba y luego mantuvieran la fuerza máxima contra el brazo de palanca fijo del dispositivo durante 5 segundos. Cada participante realizó 2 intentos separados por un minuto aproximadamente de descanso. Sólo el valor más alto de ambos fue considerado para su posterior análisis. Se determinó, en primer lugar, la fuerza isométrica de los extensores de la rodilla de forma bilateral, seguida de la fuerza de extensión unilateral de la extremidad derecha y finalmente de la izquierda.

1RM: En primer lugar, se realizaron 4 repeticiones de calentamiento al 50 % de la MCVI bajo la supervisión de un evaluador capacitado, tras lo cual se debía indicar la percepción subjetiva del esfuerzo del paciente a través de la escala de medición de la intensidad de ejercicios de resistencia OMNI-RES (OMNI - *Resistance Exercise Scale* (Gearhart *et al.*, 2011). Con cada carga se realizaron 2 repeticiones, que aumentaron progresivamente entre 5 y 14 kg en función de la percepción subjetiva reportada y de la calidad de ejecución



técnica de las repeticiones, con un intervalo de 3 minutos entre cada una de las cargas. Se intentó obtener la 1RM tras 4 o 5 intentos para evitar un cansancio excesivo en los sujetos, y en los pocos casos en los que no se conseguía 1RM en un máximo de 5 intentos, se repetía la evaluación a las 48 horas. Cuando el paciente fue capaz de realizar una sola repetición, esta carga movilizadora se consideró 1RM. Se determinó en primer lugar el 1RM de los extensores de la rodilla de forma bilateral, seguida de 1RM extensión unilateral de la extremidad derecha y finalmente 1RM de la extensión unilateral de la izquierda.

Asimetría: Las puntuaciones de asimetría se calcularon para cada medida de fuerza (1RM y MCVI) usando la siguiente ecuación:

$$\text{Asimetría \%} = \left( 1 - \left( \frac{\text{pierna más débil}}{\text{pierna más fuerte}} \right) \right) \times 100$$

### Resultados

Los valores de fuerza bilaterales y unilaterales, así como el grado de asimetría aparecen en las tablas 1 y 2, en función del tipo evolutivo y del grado de discapacidad respectivamente. En cuanto al EDSS, sólo se tuvo en cuenta para el análisis de resultados a aquellos con una puntuación  $\leq 7.5$ . En las tablas 3 y 4 están reflejados los valores de asimetría, también en función del tipo evolutivo y grado de discapacidad neurológica, pero solamente de aquellos pacientes con un grado de asimetría igual o superior al 10%. Además, se muestra qué porcentaje representan sobre el total de la muestra. Los resultados mostraron como aquellos con EMRR presentaban mayores niveles de fuerza en todas sus manifestaciones, así como aquellos con un EDSS más bajo. Respecto al grado de asimetría, estableciéndose como tal una diferencia mayor del 10% entre ambos lados, estuvo presente entre el 20 y 60% de los participantes, siendo mayor en la manifestación de fuerza isométrica de aquellos con un curso secundario progresivo y en el 1RM de quienes tenían EMPP. Respecto al EDSS, quienes presentaron un grado de discapacidad mayor, también mostraron un mayor índice de asimetría.

**Tabla 1.** Edad, años de evolución y variables de fuerza por tipo de EM.

	PP (P)				RR (R)				SP (S)				p
	Med.	DE	Max.	Min.	Med.	DE	Max.	Min.	Med.	DE	Max.	Min.	
Edad	51.8 ± 10.9 <sup>R,S</sup>		70	5	42.1 ± 9.7 <sup>S</sup>		68	20	50.6 ± 11.4		75	29	0.000
Años de evolución	6.8 ± 7.2 <sup>R,S</sup>		32	0	9.8 ± 7.3		41	0	12.1 ± 8.8		34	0	0.002
1RM Bilateral	65.4 ± 27		120	14	71.8 ± 27.2		160	6	61.5 ± 27.4		130	12	0.080
1RM Derecha	31.8 ± 15		64	13	34.6 ± 15.4		90	8	36.8 ± 17		77	18	0.653
1RM Izquierda	37.8 ± 18		75	16	35.9 ± 16		90	0	32.8 ± 18.1		72	10	0.663
Isométrico Bilateral	73.5 ± 28		141	27.9	80.7 ± 30.5 <sup>S</sup>		182.6	19.5	65.3 ± 29.4		144.7	16.3	0.002
Isométrico Derecha	33.7 ± 13		65.8	13.5	38.9 ± 14.8 <sup>S</sup>		101.6	10	31.9 ± 14.9		70.4	5.4	0.007
Isométrico Izquierda	36.2 ± 16		66.4	9.3	38.7 ± 15.9 <sup>S</sup>		108.6	9	31.4 ± 15.1		71	4.5	0.020
Asimetría Dinámica	19.1 ± 18		55.6	0	9.9 ± 15.9		74.2	0	6.3 ± 10.6		29	0	0.540
Asimetría Isométrica	20.5 ± 14		52	0.3	16.1 ± 14.3 <sup>S</sup>		78.4	0	26.6 ± 17.8		74.3	0.5	0.000

La fuerza se expresa en kilogramo\_fuerza (Kg\_f). MCVI= máxima contracción voluntaria isométrica; 1RM= una repetición máxima; la asimetría se indica en %; DE= desviación estándar; Máx= valor máximo; Mín= valor mínimo. PP= Primaria-Progresiva; RR= Recurrente-Remitente; SP= Secundaria-Progresiva. Las letras (P, R, S) indican diferencias significativas entre grupos. La asimetría se indica en valores porcentuales.

**Tabla 2.** Edad, años de evolución y variables de fuerza por grado de discapacidad neurológica.

	Medio (L)				Moderado (M)				Severo (S)				p
	Med.	DE	Max.	Min.	Med.	DE	Max.	Min.	Med.	DE	Max.	Min.	
Edad	40.5 ± 10.9 <sup>M,S</sup>		67	5	47.1 ± 9.9		75	25	50 ± 11.5		64	33	0.000
Años de evolución	8.1 ± 7.2 <sup>S</sup>		34	0	10.5 ± 7.3		28	0	11.4 ± 8.9		41	0	0.019
1RM Bilateral	77.5 ± 24 <sup>M,S</sup>		130	23	65.8 ± 26.6		160	15	58.6 ± 30.8		150	6	0.001
1RM Derecha	37.9 ± 14.8		77	18	32.5 ± 16.6		90	8	29.6 ± 13.9		55	13	0.100
1RM Izquierda	39.1 ± 16.2		85	0	33.3 ± 18		90	10	29.2 ± 11.2		55	17	0.081
Isométrico Bilateral	87.7 ± 28.1 <sup>M,S</sup>		179	40	72 ± 29.5		176.1	16.3	62.1 ± 27.9		161.3	19.2	0.000
Isométrico Derecha	41.9 ± 13.6 <sup>M,S</sup>		102	22.4	35 ± 13.6		87	11.1	28.9 ± 14.1		65.5	5.4	0.000
Isométrico Izquierda	41.3 ± 14 <sup>M,S</sup>		81.6	12	35.5 ± 16		89.1	10	29.2 ± 13.6		64.7	4.5	0.000
Asimetría Dinámica	8.5 ± 10.7		37.3	0	11 ± 19		74.2	0	13.8 ± 18.7		57.6	0	0.235
Asimetría Isométrica	13.8 ± 11.8 <sup>M,S</sup>		62.5	0	19.5 ± 14.7 <sup>S</sup>		67.7	0	26.2 ± 18.5		74.3	0.2	0.000

La fuerza se expresa en kilogramo\_fuerza (Kg\_f). MCVI= máxima contracción voluntaria isométrica; 1RM= una repetición máxima; la asimetría se indica en %; DE= desviación estándar; Máx= valor máximo; Mín= valor mínimo. Las letras (L, M, S) indican diferencias significativas entre grupos. La asimetría se indica en valores porcentuales.

**Tabla 3.** Asimetría en función del tipo de EM.

	TOTAL															
	PP (P)					RR (R)					SP (S)					<i>p</i>
	Med.	DE	Max.	Min.	%	Med.	DE	Max.	Min.	%	Med.	DE	Max.	Min.	%	
Asimetría 1RM	30.5	14.1	55.6	14.7	60	28.2	17.4	74.2	10.2	30	25.1	4.3	29	19.4	20	
Asimetría MCVI	27.6	9.5	52.0	10.8	66	24.8	13.3	78.4	10.1	56	30.8	16.2	74.3	10.4	79	0.071

MCVI= máxima contracción voluntaria isométrica; 1RM= una repetición máxima; la asimetría se indica en valores porcentuales; %= porcentaje de pacientes que presentan asimetría no normal. PP= Primario-Progresivo; RR= Recurrente-Remitente; SP= Secundaria-Progresiva.

**Tabla 4.** Asimetría en función del grado de discapacidad neurológica.

	TOTAL															
	Medio (L)					Moderado (M)					Severo (S)					<i>p</i>
	Med.	DE	Max.	Min.	%	Med.	DE	Max.	Min.	%	Med.	DE	Max.	Min.	%	
Asimetría 1RM	21.3	8.2 <sup>M</sup>	37.3	10.2	31	35.9	19.5	74.2	14.7	26	34	12.9	57.6	22.9	35	
Asimetría MCVI	23.1	9.9 <sup>S</sup>	62.5	10.2	34	26.4	12.8	67.7	10.1	60	32.9	16.1	74.3	10.7	63	0.004

MCVI= máxima contracción voluntaria isométrica; 1RM= una repetición máxima; la asimetría se indica en valores porcentuales; %= porcentaje de pacientes que presentan asimetría no normal.

### Discusión

Este estudio evaluó a 390 individuos con EM confirmada, con una mayor representación de mujeres debido a la menor incidencia de la enfermedad en los hombres (Bull *et al.*, 2020). La edad media de la muestra rondó los 46 años, y la media de años de evolución de la enfermedad fue similar entre hombres y mujeres. La mayoría de los pacientes padecían EMRR, seguida de las formas evolutivas EMSP y EMPP. La EMRR suele comenzar con episodios agudos que pueden dar lugar a secuelas leves, mientras que la EMSP implica un empeoramiento progresivo sin reagudizaciones, y la EMPP se caracteriza por un curso progresivo desde el inicio. El grado de discapacidad neurológica se evaluó mediante la escala EDSS y se categorizó a los pacientes en 4 niveles de discapacidad: leve, moderada, grave y muy grave (Meyer-Moock *et al.*, 2014).

La rehabilitación y el acondicionamiento físico en pacientes con EM se centran principalmente en el entrenamiento de la fuerza de las extremidades inferiores, ya que desempeña un papel crucial en la marcha, el equilibrio y la autonomía del paciente (Kjølhede *et al.*, 2015). La evaluación de la fuerza isométrica se utiliza habitualmente en la investigación de la EM y se ha relacionado con mejoras en la capacidad para caminar y la calidad de vida de estas personas. En función del sexo, las mujeres suelen presentar valores de fuerza isométrica inferiores a los de los hombres al igual que ocurre en personas con EM (Alroughani *et al.*, 2016; Hurst *et al.*, 2022), lo cual coincide con los resultados obtenidos en este trabajo.

Respecto al tipo evolutivo, los pacientes con EMRR mostraron ligeramente más fuerza isométrica que el resto, pero sin diferencias importantes. Además, esta diferencia podría ser atribuida a la diferencia en la media de edad entre grupos, ya que los pacientes con EMRR presentaron una media de edad menor al resto. Esto no ocurre entre grados de discapacidad, donde hubo diferencias importantes entre aquellos con un grado más leve frente al resto. En el caso del 1RM, no hubo diferencias significativas entre los tipos evolutivos de la enfermedad pero sí entre grados de discapacidad.

En personas con EM, se ha estudiado la asimetría en los miembros inferiores, ya que la enfermedad puede afectarlos de manera desigual (Goldenberg, 2012). Se ha observado que estos pacientes tienen una mayor frecuencia de asimetría de fuerza entre sus extremidades que sus respectivos sanos, y que el grado de asimetría está relacionado inversamente con la capacidad para caminar (Sandroff, Sosnoff and Motl, 2013; Kjølhede *et al.*, 2015; Farrell *et al.*, 2021). Como la asimetría de fuerza en las extremidades inferiores representa una parte significativa de la variabilidad en las pruebas de capacidad funcional en personas con EM, es importante conocer su presencia en diferentes subgrupos de esta enfermedad, como es el tipo evolutivo y el grado de discapacidad.

Estudios previos encontraron que la asimetría está más presente en los pacientes con EMRR y aquellos con mayor discapacidad neurológica. Un EDSS leve se asocia con puntuaciones de asimetría más bajas en comparación con la discapacidad moderada o grave (Sandroff, Sosnoff and Motl, 2013; Kjølhede *et al.*, 2015; Farrell *et al.*, 2021). En la muestra de este estudio no se han encontrado diferencias significativas en la asimetría entre diferentes formas de la enfermedad. Sin embargo, se ha observado que el grado de discapacidad neurológica se asocia con el grado de asimetría en la fuerza, ya que aquellos pacientes con discapacidad leve presentaron una menor asimetría en comparación con aquellos con discapacidad moderada o severa, llegando a duplicarse el porcentaje en el caso de la MCVI.

En conclusión, la asimetría de fuerza en las extremidades inferiores es común en personas con EM y puede estar relacionada con el grado de discapacidad. El entrenamiento muscular puede ser recomendado para reducir esta asimetría y mejorar la capacidad funcional en estas personas.

### Conclusiones

Este estudio proporcionó valores de referencia de la fuerza máxima dinámica e isométrica de los extensores de la rodilla en personas con EM que presentaban diferente grado de discapacidad neurológica y tipo evolutivo de la enfermedad. Así, se ha podido comprobar que no hubo diferencias importantes en función del tipo evolutivo de la enfermedad, lo cual no ocurrió comparando entre grado de discapacidad, donde aquellos con un menor grado obtuvieron valores más altos.

También se observó la prevalencia de asimetría en la producción de fuerza máxima en estas personas. La asimetría en la fuerza de los extensores de la rodilla fue más común en aquellos con mayor discapacidad neurológica, llegando casi a duplicar la cifra entre aquellos leves respecto a los severos. Esta información puede ser relevante para el diseño de intervenciones destinadas a abordar y corregir las asimetrías, lo que podría mejorar la capacidad funcional y la calidad de vida de los pacientes.

### Referencias bibliográficas

Alroughani, R. *et al.* (2016). "Is Time to Reach EDSS 6.0 Faster in Patients with Late-Onset versus Young-Onset Multiple Sclerosis?". *PLoS One*, 11(11). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0165846.

Bull, F. C. *et al.* (2020). "World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour". *British Journal of Sports Medicine*, pp. 1451–1462. doi:10.1136/bjsports-2020-102955.

Farrell, J. W. *et al.* (2021). "Persons with Multiple Sclerosis Exhibit Strength Asymmetries in both Upper and Lower Extremities". *Physiotherapy*, 111, pp. 83–91. doi:10.1016/j.physio.2020.07.006.

Goldenberg, M. (2012). "Multiple Sclerosis Review". *Pharmacology & Therapeutics*, 37(3), pp. 175–184. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22605909/> (Accessed: November 21, 2022)

Halabchi, F. *et al.* (2017). "Exercise prescription for patients with multiple

sclerosis; potential benefits and practical recommendations”. *BMC Neurology*, 17(1), pp. 1–11. doi:10.1186/s12883-017-0960-9.

Hurst, C. *et al.* (2022). “Resistance exercise as a treatment for sarcopenia: prescription and delivery”. *Age and Ageing*, 51(2), pp. 1–10. doi:10.1093/AGEING/AFAC003.

Jørgensen, M. L. K. *et al.* (2017). “Muscle strength and power in persons with multiple sclerosis - A systematic review and meta-analysis”. *Journal of the Neurological Sciences*, 376, pp. 225–241. doi:10.1016/J.JNS.2017.03.022.

Kjølhede, T. *et al.* (2015). “Relationship between muscle strength parameters and functional capacity in persons with mild to moderate degree multiple sclerosis”. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 4(2), pp. 151–158. doi:10.1016/J.MSARD.2015.01.002.

Kraemer, W. J. *et al.* (2002). “American College of Sports Medicine position stand. Progression models in resistance training for healthy adults”. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 34(2), pp. 364–380. doi:10.1097/00005768-200202000-00027.

Manca, A., Dvir, Z. and Deriu, F. (2019). “Meta-analytic and Scoping Study on Strength Training in People With Multiple Sclerosis”. *Journal of Strength and Conditioning Research*, 33(3), pp. 874–889. doi:10.1519/JSC.0000000000002381.

McDonald, W. I. *et al.* (2001). “Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis”. *Annals of Neurology*, 50(1), pp. 121–127. doi:10.1002/ana.1032.

Meyer-Moock, S. *et al.* (2014). “Systematic literature review and validity evaluation of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in patients with multiple sclerosis”. *BMC Neurology*, 14(1), pp. 1–10. doi:10.1186/1471-2377-14-58/TABLES/3.

Motl, R. W. and Pilutti, L. A. (2012). “The benefits of exercise training in multiple sclerosis”. *Nature Reviews Neurology*, 8(9), pp. 487–497. doi:10.1038/NRNEUROL.2012.136.



Ratamees, N. *et al.* (2009). "Progression models in resistance training for healthy adults". *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 41(3), pp. 687–708. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/235653976\\_Progression\\_models\\_in\\_resistance\\_training\\_for\\_healthy\\_adults\\_ACSM\\_position\\_stand](https://www.researchgate.net/publication/235653976_Progression_models_in_resistance_training_for_healthy_adults_ACSM_position_stand) (Acceso: 13 de noviembre de 2023)

Sandoval, A. E. G. (2013). "Exercise in multiple sclerosis". *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*, 24(4), pp. 605–618. doi:10.1016/J.PMR.2013.06.010.

Sandroff, B. M., Sosnoff, J. J. and Motl, R. W. (2013). "Physical fitness, walking performance, and gait in multiple sclerosis". *Journal of the Neurological Sciences*, 328(1–2), pp. 70–76. doi:10.1016/J.JNS.2013.02.021.

Zdero, R. (2016). "*Experimental methods in orthopaedic biomechanics*". Cambridge, MA: Academic Press

## 4.2.2 ESTUDIO 2

**Portilla-Cueto K**, Medina-Pérez C, Romero-Pérez EM, Núñez-Othón G, Horta-Gim MA, de Paz JA. Muscle Quality of Knee Extensors Based on Several Types of Force in Multiple Sclerosis Patients with Varying Degrees of Disability. *Medicina (Kaunas)*. 2022 Feb 19;58(2):316. doi:10.3390/medicina58020316. PMID: 35208639; PMCID: PMC8879596.

### Introducción

La EM es la enfermedad inflamatoria crónica más prevalente del SNC (Díaz, Zarco and Rivera, 2019), con una incidencia 3 veces mayor en mujeres que en hombres (Bove, 2016). Las manifestaciones clínicas de la EM pueden variar, con síntomas complejos en el ámbito de la sensibilidad, el equilibrio, la movilidad o el rendimiento muscular (Hunter, 2016). Las exacerbaciones ocurren con frecuencia a lo largo del tiempo, seguidas de una recuperación funcional parcial o total (EMRR), aunque también puede presentarse con una acumulación progresiva de déficits físicos y cognitivos después de un período de exacerbaciones (EMSP) o sin una fase previa de exacerbaciones (EMPP).

La manifestación de la fuerza muscular es el resultado de la tensión producida por la contracción de los sarcómeros de las células musculares. Esta se ha relacionado, en parte, con el tipo de unidades motoras reclutadas, la cantidad de masa muscular existente y la longitud y disposición de los fascículos musculares (Maden-Wilkinson *et al.*, 2021), y aunque la fuerza y el tamaño muscular están significativamente correlacionados, la magnitud de la correlación varía según el grupo muscular (Song *et al.*, 2021) y el tipo de fuerza evaluada (potencia muscular, fuerza dinámica máxima y fuerza isométrica máxima) (Evangelidis *et al.*, 2016; Suchomel and Stone, 2017; Balshaw *et al.*, 2021). La pérdida de masa muscular se ha asociado con una disminución de fuerza y la funcionalidad, y el grado de discapacidad está más fuertemente asociado con una pérdida de fuerza que de masa muscular (Schaap, Koster and Visser, 2013).

El rendimiento muscular en personas con EM está afectado, sobre todo el de miembros inferiores (Evangelidis *et al.*, 2016; Suchomel and Stone, 2017). En comparación con individuos sanos, los pacientes con EM presentan una pérdida de masa muscular y un menor rendimiento muscular que se acentúa en los ejercicios de contracción dinámica realizados a alta velocidad (Armstrong *et al.*, 1983; Lambert, Lee Archer and Evans, 2002).

El grado de funcionalidad no se asocia con la masa muscular en la misma medida que con la fuerza muscular. El concepto de calidad muscular proporciona un índice del nivel de funcionalidad del tejido muscular en relación con su masa, considerándose un mejor marcador de la capacidad funcional que la fuerza absoluta o la masa muscular (Heymsfield *et al.*, 2015). Los artículos científicos publicados relacionados con la CM han utilizado con frecuencia a los ancianos como sujetos de estudio, pero no a los pacientes con EM.

El propósito de este estudio fue comparar la CM de los extensores de la rodilla en las principales manifestaciones de fuerza (fuerza isométrica, dinámica máxima y potencia muscular) entre pacientes con diferentes grados de discapacidad neurológica y formas evolutivas de la enfermedad, así como ofrecer valores de referencia para la calidad muscular en pacientes con EM.

### **Metodología**

#### ***Participantes***

Este estudio incluyó a 250 pacientes con EM (161 mujeres y 89 hombres) de diferentes edades. Se recogieron datos de la fuerza máxima de los extensores de las piernas y de composición corporal. Los criterios de inclusión para los pacientes fueron un diagnóstico confirmado de EM basado en los criterios de McDonald (2001) (McDonald *et al.*, 2001), la capacidad de caminar con o sin ayuda, la capacidad de realizar las pruebas establecidas en el estudio y haber realizado una DXA de cuerpo completo en un intervalo de menos de un mes desde la evaluación de la fuerza.

Además, se excluyeron los pacientes en los que este tipo de esfuerzo estaba contraindicado por el médico responsable.

Un médico evaluó el grado de discapacidad neurológica utilizando la escala EDSS (Kurtzke, 1983). El grado de discapacidad neurológica se categorizó como leve = EDSS  $\leq$  2,5; moderado = EDSS  $\leq$  5; grave = EDSS  $\leq$  7,5; o muy grave = EDSS  $>$  7,5, siguiendo los criterios utilizados previamente en un estudio similar (Portilla-Cueto *et al.*, 2020).

### ***Evaluación de la fuerza***

La máxima contracción voluntaria isométrica (MCVI) y el test de una repetición máxima (1RM) de extensores de rodilla se midieron en la máquina multiestación (BH ® Fitness Nevada Pro-T, Madrid, España), solamente de forma bilateral.

Fuerza máxima isométrica: los participantes estaban sentados en posición erguida, con un ángulo de la articulación de la cadera de 110° y un ángulo de la articulación de la rodilla de 90° de flexión. Esto se midió con el goniómetro TEC (Sport-Tec Physio & Fitness, Pirmasens, Alemania). Entre la base del asiento y la palanca sobre la que empuja el paciente en la extensión de la rodilla, se colocó una cadena con una galga extensiométrica (Globus; Codogné, Italia; frecuencia de muestreo 1000 Hz) de igual manera que en estudios anteriores para obtener los valores de fuerza. Durante la prueba, se instruyó a los pacientes para que empujaran lo más fuerte posible desde el comienzo de la prueba y luego mantuvieran la fuerza máxima contra el brazo de palanca fijo del dispositivo durante 5 segundos. Cada participante realizó 2 intentos separados por 1 minuto aproximadamente y sólo se seleccionó el valor más alto.

Fuerza máxima dinámica: se realizaron 4 repeticiones de calentamiento al 50 % de la MCVI bajo la supervisión de un evaluador capacitado. Después, el paciente cuantificaba la percepción subjetiva del esfuerzo realizado a través de la escala OMNI-RES. Con cada carga se realizaron 2 repeticiones, que aumentaron progresivamente en función de la percepción subjetiva y de la

calidad de ejecución técnica de las repeticiones, con un intervalo de 3 minutos entre cada una de las cargas hasta llegar al 1RM.

Potencia: la potencia media del desplazamiento se determinó en 5 series de 3 repeticiones realizadas a máxima velocidad en la fase concéntrica, con dos segundos de descanso entre cada repetición. Para el análisis se tomó el mayor valor de la potencia media de desplazamiento de las 3 repeticiones de cada serie. Las cargas utilizadas en la serie fueron 40%, 50%, 60%, 70% y 80% de 1 RM. La potencia media se registró utilizando un codificador rotacional (Globus Real Power; frecuencia de muestreo de 300 Hz) con el software asociado (Globus Real Power v3.11). Sólo se tomó para el análisis una carga que fuera del 60% de la MCVI.

Calidad muscular: para calcular la CM de la fuerza isométrica, dinámica y la potencia se realizó, en primer lugar, un DXA para determinar la masa magra de cada región de interés (ROI), considerando como tal a la región que presenta la mayor parte de los músculos agonistas, sinergistas y antagonistas involucrados en la extensión de las rodillas, en posición sentada y con un ángulo de cadera de 110°.

## Resultados

La calidad muscular obtenida de las diferentes manifestaciones de la fuerza está representada en función del tipo evolutivo (tabla 5) y del grado de discapacidad (tabla 6). La calidad muscular en los pacientes con EMRR y EMPP fue similar, y menor en el grupo de pacientes que presentaban EMSP en comparación con los pacientes con EMRR. Sin embargo, se encontró que los tamaños del efecto eran muy pequeños. Por otro lado, los pacientes con puntajes de EDSS leves presentaron mayor fuerza en comparación con los pacientes con un grado moderado o severo de discapacidad neurológica.

**Tabla 5.** Fuerza y calidad muscular en función del tipo de EM.

		Tipo de EM											p	$\eta^2$			
		RR (R)				PP (P)				SP (S)							
		Med.	DE	Max.	Min.	Med.	DE	Max.	Min.	%	Med.	DE			Max.	Min.	
Fuerzas	Edad (años)	42.4 ± 10 <sup>SP</sup>		68	20	55.9 ± 6.6 <sup>S</sup>		72	43		53.3 ± 12.6		77	31	0.000	0.234	
	Diagnostico (años)	11.0 ± 7.7		41	0	7.9 ± 7.6		28	0		12.6 ± 8.9		31	0	0.086	0.002	
	MCVI (Kg)	84.4 ± 32.6		194.1	20	78.3 ± 33.6		163.4	27.9	92.8	72.4 ± 28.8		144.7	21	85.8	0.094	0.028
	1RM (Kg)	75.1 ± 29.0		150	6	74.8 ± 32.2		120	14	99.6	64.2 ± 26.9		130	12	85.5	0.131	0.020
	Potencia media (W)	285.2 ± 146.7		917.2	51	269.3 ± 149.5		554	31	94.4	210.5 ± 127.2		576	58	73.8	0.095	0.033
CM_bilateral	CM_isometrica	5.4 ± 1.5 <sup>SP</sup>		13.2	2	4.5 ± 1.3		7.4	2	84.2	4.7 ± 1.6		10.3	1.8	86.6	0.002	0.054
	CM_dinámica	4.9 ± 1.5 <sup>S</sup>		8.5	0	4.2 ± 1.4		6.9	1.2	86.0	4.0 ± 1.2		6	1	82.3	0.002	0.059
	CM_potencia (W/Kg)	18 ± 7.3 <sup>S</sup>		53.4	4	15.1 ± 7.5		32.9	1.6	83.9	12.7 ± 5.6		26.4	4.6	70.5	0.004	0.076

EM= esclerosis múltiple; RR= recurrente-remite; PP= primaria progresiva; SP= secundaria progresiva; Max, Min= valores máximo y mínimo respectivamente de las submuestras; MCVI= máxima contracción voluntaria isométrica; 1 RM= una repetición máxima; Potencia media= potencia media de desplazamiento de la carga; CM\_isométrica= calidad muscular para fuerza isométrica; CM\_dinámica= calidad muscular para fuerza dinámica; CM\_potencia= calidad muscular para potencia de desplazamiento media; p= valor de p ANOVA;  $\eta^2$ = efecto de tamaño parcial eta cuadrado; Las letras en superíndice indican diferencias entre grupos a partir del análisis post hoc (P= PP; R= RR, S= SP); %: valor porcentual de la variable media del grupo respecto a la medición del grupo RR.

**Tabla 6.** Fuerza y calidad muscular en función del grado de discapacidad neurológica.

	Grado de EDSS															<i>p</i>	$\eta^2$
	Medio (M)				Moderado (M)					Severo (S)							
	Med.	DE	Max.	Min.	Med.	DE	Max.	Min.	%	Med.	DE	Max.	Min.	%			
Edad (años)	41.6 ± 11.2 <sup>M,S</sup>		68	20	47.7 ± 9.3		66	28		51.9 ± 13.1		77	20		0.000	0.118	
Diagnostico (años)	8.6 ± 7.2 <sup>M,S</sup>		28	0	12.2 ± 7.7		30	0		12.4 ± 9.2		41	0		0.005	0.059	
Fuerzas	MCVI (Kg)	92 ± 32.4 <sup>M,S</sup>		194.1	42	78.3 ± 31.4		176.1	33	85.1	68.1 ± 27.8		161.3	20	74	0.000	0.081
	1RM (Kg)	83.4 ± 27.8 <sup>M,S</sup>		130	18.5	70.5 ± 28.2		130	31	84.5	62.5 ± 30.6		150	6	74.9	0.001	0.076
	Potencia media (W)	338.3 ± 155.9 <sup>M,S</sup>		917.2	51	245.6 ± 124.6		637	58	72.6	208.9 ± 144.1		725	31	61.7	0.000	0.125
CM_bilateral	CM_isometrica	5.7 ± 1.3 <sup>M,S</sup>		8.6	3	5.1 ± 1.4 <sup>S</sup>		10.3	2.5	89	4.3 ± 1.3		7.2	1.6	75.2	0.000	0.124
	CM_dinámica	5.3 ± 1.5 <sup>M,S</sup>		8.5	1	4.6 ± 1.2 <sup>S</sup>		7.9	2.6	85.9	3.9 ± 1.5		6.7	0.5	73.1	0.000	0.132
	CM_potencia (W/Kg)	20.9 ± 8.3 <sup>M,S</sup>		53.4	3.6	15.3 ± 5		24.7	5.5	73.3	12.5 ± 6.8		34.0	1.6	59.7	0.000	0.196

EDSS= Escala Ampliada del Estado de Discapacidad; Max, Min= valor mayor y menor, respectivamente, de las submuestras; MCVI= máxima contracción voluntaria isométrica; 1 RM= una repetición máxima; Potencia media= potencia media de desplazamiento de la carga; CM\_isométrica= calidad muscular para fuerza isométrica; CM\_dinámica= calidad muscular para fuerza dinámica; CM\_potencia= calidad muscular para potencia de desplazamiento media; *p*= valor de *p* ANOVA;  $\eta^2$ = efecto de tamaño parcial eta cuadrado; Las letras en superíndice indican diferencias entre grupos a partir del análisis post hoc (L= Leve; M= Moderado; S= Severo); %= valor porcentual de la variable del grupo medio respecto a la medición del grupo leve.

## Discusión

En este estudio se analizó la calidad muscular en 250 pacientes con EM confirmada. Se encontró que las diferencias en la CM eran mayores cuando se comparaba según el grado de discapacidad neurológica que según el tipo de evolución de la enfermedad. La muestra estaba formada predominantemente por mujeres debido a la mayor incidencia de la EM en ellas (Armstrong *et al.*, 1983). La mayoría de los pacientes tenían EMRR, lo que coincide con la presentación inicial de la EM. La edad media de la muestra rondaba los 47 años, lo que indica una población adulta joven. El tiempo medio transcurrido desde el diagnóstico fue de aproximadamente 11 años, lo que pone de manifiesto la naturaleza crónica de la enfermedad.

Se utilizó la escala EDSS para evaluar el grado de discapacidad neurológica (Pilutti and Motl, 2019), y el 77% de la muestra presentaba una discapacidad leve o moderada. Las puntuaciones de la EDSS se asociaron con el tipo evolutivo de la enfermedad, mostrando los pacientes con EMRR una discapacidad más leve en comparación con los pacientes con EM secundaria progresiva (EMSP). La edad y el tiempo de evolución de la enfermedad mostraron una pequeña correlación con las puntuaciones de la EDSS, lo que sugiere que la progresión de la enfermedad desempeñaba un papel más significativo. Sin embargo, la EDSS tiene limitaciones para evaluar determinadas manifestaciones de la EM y carece de sensibilidad para detectar cambios.

Los estudios de masa magra en pacientes con EM suelen centrarse en comparaciones con poblaciones sanas, pero pocos estudios comparan la masa magra en función de diferentes grados de discapacidad. En este estudio no se encontraron diferencias en la masa magra según el tipo de enfermedad o el grado de discapacidad, pero se exploró la calidad muscular, definida como la fuerza relativa a la masa muscular activada. El grupo de EMRR mostró una calidad muscular significativamente superior en 3 manifestaciones de la fuerza (isométrica, dinámica y potencia) en comparación con el grupo de EMSP. Los pacientes con puntuaciones de EDSS leves también demostraron una calidad



muscular significativamente mejor en comparación con aquellos con discapacidad moderada o grave. Estos hallazgos sugieren que la evolución de la EMRR a EMPS conlleva un empeoramiento de la discapacidad neurológica y de la calidad muscular, a pesar de que no haya pérdida de fuerza ni de masa muscular.

Aunque este estudio proporciona datos valiosos sobre la calidad muscular en pacientes con EM, tiene ciertas limitaciones; el enfoque transversal limita las explicaciones causales, y se necesitan futuros estudios observacionales o longitudinales. Además, la masa magra segmentaria determinada por DXA no permite un análisis separado de los grupos musculares individuales. No obstante, el estudio contribuye a comprender la calidad muscular en la EM y proporciona valores de referencia para futuras investigaciones.

Los materiales suplementarios incluyen valores detallados de calidad muscular categorizados por sexo, proporcionando más información sobre los hallazgos del estudio.

### **Conclusiones**

Este estudio encontró que las diferencias en la calidad muscular entre personas con EM eran más significativas al comparar según el grado de discapacidad que en función del tipo evolutivo de la enfermedad. Se observó que la calidad muscular era mejor en el grupo con EMRR en comparación con el grupo con EMSP y el grupo con EMPP. Asimismo, los pacientes con una discapacidad neurológica leve mostraron una calidad muscular significativamente mejor que aquellos con discapacidad moderada o grave. Sin embargo, no hubo diferencias en la masa magra entre los grupos con diferentes discapacidades neurológicas.

Con todo, se concluyó que la calidad muscular en pacientes con EM se ve afectada principalmente por el grado de discapacidad neurológica, y que la evolución de EMRR a EMSP tiende a empeorar la calidad muscular sin una pérdida significativa de fuerza o masa muscular.

## Referencias bibliográficas

Andreu-Caravaca, L. *et al.* (2020). “Movement Velocity as A Measure of Exercise Intensity in Persons with Multiple Sclerosis: A Validity Study”. *Journal of Clinical Medicine*, 9(8), pp. 1–10. doi:10.3390/JCM9082458.

Armstrong, L. E. *et al.* (1983). “Using isokinetic dynamometry to test ambulatory patients with multiple sclerosis”. *Physical Therapy*, 63(8), pp. 1274–1279. doi:10.1093/ptj/63.8.1274.

Balshaw, T. G. *et al.* (2021). “The Human Muscle Size and Strength Relationship: Effects of Architecture, Muscle Force, and Measurement Location”. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 53(10), pp. 2140–2151. doi:10.1249/MSS.0000000000002691.

Bove, R. (2016). “Women’s Issues in Multiple Sclerosis”. *Seminars in Neurology*, 36(2), pp. 154–162. doi:10.1055/S-0036-1579736.

Díaz, C., Zarco, L. A. and Rivera, D. M. (2019). “Highly active multiple sclerosis: An update”. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 30, pp. 215–224. doi:10.1016/J.MSARD.2019.01.039.

Evangelidis, P. E. *et al.* (2016). “Strength and size relationships of the quadriceps and hamstrings with special reference to reciprocal muscle balance”. *European Journal of Applied Physiology*, 116(3), pp. 593–600. doi:10.1007/S00421-015-3321-7.

Heymsfield, S. B. *et al.* (2015). “Skeletal muscle mass and quality: evolution of modern measurement concepts in the context of sarcopenia”. *The Proceedings of the Nutrition Society*, 74(4), pp. 355–366. doi:10.1017/S0029665115000129.

Hunter, S. F. (2016). “Overview and diagnosis of multiple sclerosis”. *The American Journal of Managed Care*, 22(6), pp. 141–150. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27356023/> [Accessed 15-03-2023]

Kurtzke, J. F. (1983). “Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS)”. *Neurology*, 33(11), pp. 1444–1452. doi:10.1212/WNL.33.11.1444.

Lambert, C. P., Lee Archer, R. and Evans, W. J. (2002). “Body

composition in ambulatory women with multiple sclerosis”. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 83(11), pp. 1559–1561.

doi:10.1053/apmr.2002.35663.

Maden-Wilkinson, T. M. *et al.* (2021). “Muscle architecture and morphology as determinants of explosive strength”. *European Journal of Applied Physiology*, 121(4), pp. 1099–1110. doi:10.1007/S00421-020-04585-1.

McDonald, W. I. *et al.* (2001). “Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis”. *Annals of Neurology*, 50(1), pp. 121–127.

doi:10.1002/ana.1032.

Pilutti, L. A. and Motl, R. W. (2019). “Body composition and disability in people with multiple sclerosis: A dual-energy x-ray absorptiometry study”. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 29, pp. 41–47.

doi:10.1016/j.msard.2019.01.009.

Portilla-Cueto, K. *et al.* (2020). “Reference Values for Isometric, Dynamic, and Asymmetry Leg Extension Strength in Patients with Multiple Sclerosis”. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(21), p. 8083. doi:10.3390/IJERPH17218083.

Schaap, L. A., Koster, A. and Visser, M. (2013). “Adiposity, muscle mass, and muscle strength in relation to functional decline in older persons”. *Epidemiologic Reviews* 35(1), pp. 51–65. doi:10.1093/epirev/mxs006.

Song, J. S. *et al.* (2021). “The Relationship Between Muscle Size and Strength Does not Depend on Echo Intensity in Healthy Young Adults”. *Journal of Clinical Densitometry*, 24(3), pp. 406–413.

doi:10.1016/J.JOCD.2020.09.002.

Suchomel, T. J. and Stone, M. H. (2017). “The Relationships between Hip and Knee Extensor Cross-Sectional Area, Strength, Power, and Potentiation Characteristics”. *Sports*, 5(3). doi:10.3390/SPORTS5030066.

### 4.2.3 ESTUDIO 3

**Portilla-Cueto K**, Medina-Pérez C, Romero-Pérez EM, Hernández-Murúa JA, Vila-Chã C, de Paz JA. Reliability of Isometric Muscle Strength Measurement and Its Accuracy Prediction of Maximal Dynamic Force in People with Multiple Sclerosis. *Medicina (Kaunas)*. 2022 Jul 18;58(7):948. doi:10.3390/medicina58070948. PMID: 35888667; PMCID: PMC9323114.

#### **Introducción**

La esclerosis múltiple se considera la enfermedad incapacitante no traumática más frecuente en adultos jóvenes (Kobelt *et al.*, 2017). A lo largo de su curso crónico, puede manifestarse con síntomas tanto físicos como mentales y déficits neurológicos irreversibles como debilidad muscular, espasticidad o fatiga (Halabchi *et al.*, 2017). Los síntomas funcionales que suelen presentar, junto con un bajo nivel de actividad física (Ramari *et al.*, 2020), contribuyen a una mayor discapacidad y una peor calidad de vida (Gallien *et al.*, 2007; Pilutti *et al.*, 2014).

La fuerza muscular es un factor importante relacionado con la salud, tanto por facilitar la independencia funcional (Wang *et al.*, 2020) como por su asociación con un menor riesgo de mortalidad prematura por todas las causas (Edwards and Loprinzi, 2018). Estas personas presentan alteraciones en el rendimiento muscular, sobre todo en las extremidades inferiores (Ramari *et al.*, 2020), lo que afecta negativamente el desempeño de las tareas cotidianas (Jørgensen *et al.*, 2017). Por eso, se recomienda que realicen ejercicio, especialmente de fuerza, debido a los beneficios específicos que tiene en términos de capacidad funcional, disminución de la fatiga y aumento de la capacidad para caminar (Kjølhede, Vissing and Dalgas, 2012; Reynolds *et al.*, 2018).

La mayoría de los consensos publicados en relación a la prescripción de ejercicios de fuerza para la salud aconsejan individualizar la carga de trabajo en base al 1RM (ACSM, 2021; Pelliccia *et al.*, 2021). Sin embargo, hasta hace

relativamente poco tiempo, se ha estado programando en base a la fuerza máxima isométrica debido a la idea preconcebida del riesgo de lesión que suponía determinar el 1RM junto con la presencia de altos niveles de fatiga en estas personas (White *et al.*, 2004; de Souza-Teixeira *et al.*, 2009; Eftekhari *et al.*, 2012; Medina-Perez *et al.*, 2016).

Pero para utilizar una variable resultado como la MCVI y poder evaluar el efecto de una intervención, es importante determinar el grado de concordancia entre los valores obtenidos en una evaluación repetida en el mismo sujeto. A pesar de que la MCVI ha mostrado una alta fiabilidad test-retest en diferentes poblaciones sanas (Park and Hopkins, 2012; James *et al.*, 2017; Romero-Franco, Jiménez-Reyes and Montaña-Munuera, 2017; Padulo *et al.*, 2020) en pacientes con EM aún no se ha estudiado.

Por ello, el objetivo de este estudio fue analizar la fiabilidad absoluta de la valoración de la MCVI de extensión de rodilla en pacientes con EM y analizar la correlación y el valor pronóstico que tiene ésta en la predicción del 1RM.

## **Metodología**

### ***Participantes***

Para este estudio se seleccionó a 328 participantes (123 hombres y 205 mujeres) y se realizó el mismo procedimiento que en casos anteriores a la hora de recabar la información. Los criterios de inclusión fueron los siguientes: diagnóstico confirmado de EM basado en los criterios establecidos por McDonald (2001) (McDonald *et al.*, 2001), la capacidad de caminar con o sin bastón, libre de recaídas y sin empeoramiento funcional evidente en los últimos 60 días, y con la capacidad de realizar las pruebas de fuerza. Se excluyeron aquellos casos en los que este tipo de esfuerzo estuviera contraindicado por el médico responsable por problemas agudos de salud u otras comorbilidades clínicamente no controladas.

Para el estudio de validación cruzada se ordenó a los participantes en una hoja de cálculo en base a 3 criterios: primero el tipo de esclerosis, segundo el sexo y tercero el grado de discapacidad. Una vez ordenados todos los

participantes, se generó una secuencia consecutiva de números para determinar quiénes formaban parte del grupo de estudio y quienes del de verificación.

### ***Evaluación de la fuerza***

Se evaluó la MCVI y 1RM en los extensores de rodilla en una misma sesión utilizando la misma máquina que en casos anteriores, es decir, la multiestación (BH<sup>®</sup> fitness Nevada Pro-T, Madrid, España). Para analizar la correlación entre ambas y calcular su valor predictivo, se realizó una validación cruzada.

Fuerza máxima isométrica: la MCVI de los extensores de la rodilla se midió de igual manera a los métodos descritos en los estudios anteriores, utilizando la galga extensiométrica (Globus; Codogné, Italia; frecuencia de muestreo 1000 Hz). Los participantes debían permanecer sentados, con una flexión de cadera de 110° y una flexión de rodilla entre 90 y 95°. Todos ellos recibieron instrucciones de empujar lo más fuerte posible desde el comienzo de la prueba y mantener esa tensión durante 5 segundos. Para el estudio de correlación con la 1RM se utilizó el valor máximo más alto de 2 intentos isométricos.

Fuerza máxima dinámica: se realizó 10 minutos después de la prueba MCVI, siguiendo los protocolos descritos previamente. Primero, se realizaron 4 repeticiones al 50% de MCVI. Después de cada serie, el paciente informó sobre la percepción subjetiva del esfuerzo a través de la escala OMNI-RES. Luego de esto, se realizó una serie de 2 repeticiones, con un descanso de 2 minutos entre cada una hasta alcanzar la 1RM, la cual se determinaba en no más de 6 series. La carga se incrementaba entre 5 y 14 kg dependiendo de la puntuación otorgada por cada participante en la escala OMNI-RES y de la calidad de la técnica de ejecución.

## Resultados

La fiabilidad de la fuerza isométrica de los extensores de rodilla se muestra en la tabla 7, donde se encontró una alta confiabilidad para una medida ICC de concordancia absoluta (0,973), con un CV de 4,5%, un SEM de 4,7 kg (6,3%) y un MDC de 13,2 kg. Los valores de edad, IMC, años de evolución, EDSS, MCVI y 1RM de la muestra, separados por grupo de entrenamiento y grupo de prueba, utilizados para la validación cruzada de la correlación entre MCVI y 1RM, se muestran en la tabla 8, y en la tabla 9 aparece la ecuación de regresión entre la fuerza máxima isométrica y el 1RM, presentando una muy buena correlación entre variables.

**Tabla 7.** Confiabilidad de la fuerza máxima isométrica.

	MCVI (kg)	Media	DE	CCI	Intervalo de confianza 95%	CV %	EEM (kg)	SEM%	CMD (kg)	CMD %
Todos	test 1	75.7	28.9	0.973	(0,967 0,978)	4.5	4.7	6.3	13.2	17.4
	test 2	75.3	28.5							

MCVI= máxima contracción voluntaria isométrica; DE= desviación estándar; CCI= coeficiente de correlación intraclase; CV%= coeficiente de variación porcentual; EEM= error estándar de la medición; CMD= cambio mínimo detectable.

**Tabla 8.** Variables de la muestra separadas en función del grupo de prueba y de entrenamiento.

	Grupo entrenamiento (164)				Grupo prueba (164)				<i>p</i>	<i>d</i>
	Media	DE	Max.	Min	Media	DE	Max.	Min		
Edad (años)	47.4 ± 11.1		74.5	24	45.5 ± 11.4		73	20	0.180	0.169
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	24.1 ± 3.4		33.9	16.5	25.1 ± 3.8		36.7	17.6	0.073	0.278
Años evolución	11 ± 8		36	0	10 ± 8		34	0	0.386	0.125
EDSS	3.6 ± 2.1		8.5	0	3.5 ± 2		8	0	0.731	0.049
MCVI (kg)	75.6 ± 29.6		200	22	79.9 ± 29		176.1	19.2	0.213	0.147
1RM (kg)	69 ± 28.2		130	12	72 ± 25		150	14	0.366	0.113

IMC= índice de masa corporal; EDSS= Escala ampliada del estado de discapacidad; MCVI= máxima contracción voluntaria isométrica; 1RM= máximo una repetición; DE= desviación estándar; Max, Min= valores más altos y más bajos, respectivamente, de las submuestras; *p*= valor *p*; *d*= tamaño del efecto *d* de Cohen.

**Tabla 9.** Ecuaciones de la regresión lineal de la muestra total y en función del sexo en el grupo prueba.

	Pendiente	Intersección	R	R <sup>2</sup>	EEE (kg)
Muestra total	0.833	5.877	0.897	0.804	12.2
Hombres	0.718	17.64	0.854	0.729	14.8
Mujeres	1.024	-6.67	0.895	0.801	9.4

R= coeficiente de correlación; R<sup>2</sup>= coeficiente de determinación; EEE= error estándar de la estimación.

## Discusión

En este estudio se vio que la evaluación de la contracción isométrica voluntaria máxima (MCVI) de los extensores de la rodilla en 328 pacientes con EM muestra una excelente repetibilidad. También confirmamos una alta correlación entre MCVI y 1RM, indicando el valor predictivo de MCVI para estimar 1RM. El mantenimiento de la fuerza muscular es crucial para la independencia funcional y la capacidad funcional, reconocida en diversas poblaciones como los ancianos (López *et al.*, 2018; Aartolahti *et al.*, 2020; Keating *et al.*, 2021), los pacientes con EPOC (Gianjoppe-Santos, Barusso-Grüniger and Pires Di Lorenzo, 2021; Nyberg *et al.*, 2021), con enfermedad cardiovascular (Zhuang *et al.*, 2021) y aquellos con diabetes tipo 2 (Chen *et al.*, 2019; Pfeifer *et al.*, 2021). Por ello, la Organización Mundial de la Salud recomienda ejercicios de fortalecimiento muscular al menos 2 veces por semana para la población general (Bull *et al.*, 2020). Por ello, los programas de rehabilitación para pacientes con cualquier enfermedad deben incluir entrenamiento de fuerza, con el objetivo de alcanzar la máxima fuerza dinámica.

A pesar de la prevalencia relativamente baja de la EM, el tamaño de la muestra de nuestro estudio fue significativo en comparación con los estudios publicados sobre entrenamiento muscular en personas con EM (Schlagheck *et al.*, 2021). La muestra estaba formada predominantemente por mujeres, lo que refleja la mayor prevalencia de la enfermedad en ellas (Gilmour, Ramage-Morin, 2018). El tipo más frecuente de EM observado fue la EMRR, en consonancia con las tendencias mundiales (Dobson and Giovannoni, 2019).



Se encontró una asociación significativa entre el tipo de EM y el grado de discapacidad neurológica evaluado mediante la EDSS. Los pacientes con EMRR presentaban una afectación neurológica más leve, mientras que los pacientes con EMSP presentaban una mayor proporción de discapacidad neurológica grave. En particular, no se observaron diferencias entre hombres y mujeres en cuanto a edad, IMC, progresión de la enfermedad o grado de discapacidad, aunque las mujeres presentaron menor fuerza isométrica y dinámica, como era de esperar.

La repetibilidad de la evaluación MCVI fue excelente, con valores bajos en el error estándar de medición y el cambio mínimo detectable. Comprender ambos conceptos es crucial para evaluar la precisión de los métodos de medición e interpretar los cambios significativos (King, 2011; Yuksel *et al.*, 2017). La correlación entre MCVI y 1RM fue fuerte, con una única ecuación de correlación aplicable independientemente del sexo. Aunque una ecuación específica para mujeres produjo un error de estimación menor, una ecuación generalizada no produjo diferencias significativas.

El análisis de validación cruzada confirmó la generalización de la correlación entre la MCVI y el 1RM en las personas con EM. La aplicación de la ecuación de regresión en el grupo control no produjo diferencias significativas en comparación con los valores medidos de 1RM, a pesar de un error de estimación medio de aproximadamente el 12,7%. Las limitaciones incluyen la dependencia del ángulo articular para obtener mediciones precisas y la necesidad de futuros estudios para explorar los efectos de las intervenciones y la evolución de la correlación entre MCVI y 1RM a lo largo del tiempo.

Este estudio proporciona información valiosa para los profesionales implicados en la rehabilitación y el reacondicionamiento físico de los pacientes con EM, incluyendo conocimientos sobre los errores de medición y el cambio mínimo detectable en la evaluación de la fuerza extensora de la rodilla. Además, la correlación entre MCVI y 1RM permite la estimación cuando sólo se analiza una fuerza. Los puntos fuertes del estudio incluyen un tamaño de muestra sustancial y validación cruzada, apoyando el valor predictivo de la MCVI para la estimación de 1RM en personas con EM.

Futuros estudios deberían considerar la dependencia del ángulo articular y explorar el mantenimiento de la correlación entre MCVI y 1RM tras

intervenciones de entrenamiento de fuerza. También sería oportuno analizar los valores de fuerza y las correlaciones en pacientes con daños neurológicos similares utilizando técnicas de imagen avanzadas.

## Conclusiones

Este estudio demuestra que la evaluación de la fuerza isométrica máxima de los extensores de la rodilla en pacientes con esclerosis múltiple es altamente confiable, con una excelente repetibilidad. La alta correlación entre la fuerza isométrica máxima y la fuerza máxima dinámica demostró que la MCVI puede utilizarse como una estimación confiable de la fuerza máxima dinámica en pacientes con EM, lo que es particularmente relevante en situaciones donde no es posible realizar la evaluación de 1RM debido a preocupaciones sobre lesiones o fatiga.

En cuanto a las ecuaciones de regresión obtenidas, al estudiar la generalización de la correlación se vio que no hubo diferencias entre la aplicación de las fórmulas de regresión separado por sexo ni tampoco en función del tipo evolutivo o el grado de discapacidad, por lo que una única ecuación de correlación podría utilizarse indistintamente en todos los casos.

## Referencias bibliográficas

Aartolahti, E. *et al.* (2020). "Long-term strength and balance training in prevention of decline in muscle strength and mobility in older adults". *Aging Clinical and Experimental Research*, 32(1), pp. 59–66. doi:10.1007/S40520-019-01155-0.

ACSM 2021 – American College of Sports Medicine Annual Meeting – Washington DC | Medical Trade Shows & Conventions Calendar Schedule (2021). Disponible en: <https://www.dremed.com/medical-trade-shows/?p=6577> (Acceso: 31 de marzo de 2023)

Bull, F. C. *et al.* (2020). "World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour". *British Journal of Sports Medicine*, pp. 1451–1462. doi:10.1136/bjsports-2020-102955.

Chen, S. M. *et al.* (2019). "Effects of Resistance Exercise on Glycated Hemoglobin and Functional Performance in Older Patients with Comorbid Diabetes Mellitus and Knee Osteoarthritis: A Randomized Trial". *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(1).

doi:10.3390/IJERPH17010224.

Dobson, R. and Giovannoni, G. (2019). "Multiple sclerosis - a review". *European Journal of Neurology*, 26(1), pp. 27–40. doi:10.1111/ENE.13819.

Edwards, M. K. and Loprinzi, P. D. (2018). "Adequate Muscular Strength May Help to Reduce Risk of Residual-Specific Mortality: Findings From the National Health and Nutrition Examination Survey". *Journal of Physical Activity and Health*, 15(5), pp. 369–373. doi:10.1123/JPAH.2016-0385.

Eftekhari, E. *et al.* (2012). "Resistance Training and Vibration Improve Muscle Strength and Functional Capacity in Female Patients with Multiple Sclerosis". *Asian Journal of Sports Medicine*, 3(4), pp. 279–284.

doi:10.5812/ASJSM.34552.

Gallien, P. *et al.* (2007). "Physical training and multiple sclerosis". *Annales de Réadaptation et de Médecine Physique*, 50(6), pp. 373–376. doi:10.1016/J.ANNRMP.2007.04.004.

Gearhart, R. F. *et al.* (2011). "Safety of using the adult OMNI Resistance Exercise Scale to determine 1-RM in older men and women". *Perceptual and Motor Skills*, 113(2), pp. 671–676. doi:10.2466/10.15.PMS.113.5.671-676.

Gianjoppe-Santos, J., Barusso-Grüniger, M. and Pires Di Lorenzo, V. A. (2021). "Effects of low and high resistance training intensities on clinical outcomes in patients with COPD - a randomized trial". *Physiotherapy Theory and Practice*. doi:10.1080/09593985.2021.1929616.

Gilmour H, Ramage-Morin PL, W. S. (2018). *Multiple sclerosis: Prevalence and impact*". *Public Health Reports*, 29(1), pp. 3-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29341025/> (Acceso: 31 de marzo de 2023)

Halabchi, F. *et al.* (2017). "Exercise prescription for patients with multiple sclerosis; potential benefits and practical recommendations". *BMC Neurology*, 17(1), pp. 1–11. doi:10.1186/s12883-017-0960-9.

James, L. P. *et al.* (2017). "Validity and Reliability of a Portable Isometric Mid-Thigh Clean Pull". *Journal of Strength and Conditioning Research*, 31(5), pp. 1378–1386. doi:10.1519/JSC.0000000000001201.

Jørgensen, M. L. K. *et al.* (2017). "Muscle strength and power in persons with multiple sclerosis - A systematic review and meta-analysis". *Journal of the Neurological Sciences*, 376, pp. 225–241. doi:10.1016/J.JNS.2017.03.022.

Keating, C. J. *et al.* (2021). "Influence of Resistance Training on Gait & Balance Parameters in Older Adults: A Systematic Review". *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(4), pp. 1–13. doi:10.3390/IJERPH18041759.

King, M. T. (2011). "A point of minimal important difference (MID): a critique of terminology and methods". *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*, 11(2), pp. 171–184. doi:10.1586/ERP.11.9.

Kjølhede, T., Vissing, K. and Dalgas, U. (2012). "Multiple sclerosis and progressive resistance training: A systematic review". *Multiple Sclerosis Journal*, 18(9), pp. 1215–1228. doi:10.1177/1352458512437418.

Kobelt, G. *et al.* (2017). "New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe". *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 23(8), p. 1123. doi:10.1177/1352458517694432.

López, P. *et al.* (2018). "Benefits of resistance training in physically frail elderly: a systematic review". *Aging Clinical and Experimental Research*, 30(8), pp. 889–899. doi:10.1007/S40520-017-0863-Z.

McDonald, W. I. *et al.* (2001). "Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis". *Annals of Neurology*, 50(1), pp. 121–127. doi:10.1002/ana.1032.

Medina-Perez, C. *et al.* (2016). "Effects of high-speed power training on muscle strength and power in patients with multiple sclerosis". *Journal of Rehabilitation Research and Development*, 53(3), pp. 359–368. doi:10.1682/JRRD.2014.08.0186.

Nyberg, A. *et al.* (2021). "Effects of Low-Load/High-Repetition Resistance Training on Exercise Capacity, Health Status, and Limb Muscle

Adaptation in Patients With Severe COPD: A Randomized Controlled Trial”. *Chest*, 159(5), pp. 1821–1832. doi:10.1016/J.CHEST.2020.12.005.

Padulo, J. *et al.* (2020). “Validity and Reliability of Isometric-Bench for Knee Isometric Assessment”. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(12), p. 4326. doi:10.3390/IJERPH17124326.

Park, J. and Hopkins, J. T. (2012). “Within- and Between-Session Reliability of the Maximal Voluntary Knee Extension Torque and Activation”. *International Journal of Neuroscience*, 123(1), pp. 55–59. doi:10.3109/00207454.2012.725117.

Pelliccia, A. *et al.* (2021). “Guía ESC 2020 sobre cardiología del deporte y el ejercicio en pacientes con enfermedad cardiovascular”. *Revista Española de Cardiología*, 74(6), pp. 545.e1-545.e73. doi:10.1016/J.RECESP.2020.11.026.

Pfeifer, L. O. *et al.* (2021). “Effects of a power training program in the functional capacity, on body balance and lower limb muscle strength of elderly with type 2 diabetes mellitus”. *The Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*, 61(11), pp. 1529–1537. doi:10.23736/S0022-4707.21.11880-8.

Pilutti, L. A. *et al.* (2014). “The safety of exercise training in multiple sclerosis: A systematic review”. *Journal of the Neurological Sciences*, 343(1), pp. 3–7. doi:10.1016/J.JNS.2014.05.016.

Ramari, C. *et al.* (2020). “The importance of lower-extremity muscle strength for lower-limb functional capacity in multiple sclerosis: Systematic review”. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, 63(2), pp. 123–137. doi:10.1016/J.REHAB.2019.11.005.

Reynolds, E. R. *et al.* (2018). “Multiple Sclerosis and Exercise: A Literature Review”. *Current Sports Medicine Sports*, 17(1), pp. 31–35. doi:10.1249/JSR.0000000000000446.

Romero-Franco, N., Jiménez-Reyes, P. and Montaña-Munuera, J. A. (2017). “Validity and reliability of a low-cost digital dynamometer for measuring isometric strength of lower limb”. *Journal of Sports Sciences*, 35(22), pp. 2179–2184. doi:10.1080/02640414.2016.1260152.

Schlagheck, M. L. *et al.* (2021). "Systematic Review of Exercise Studies in Persons with Multiple Sclerosis: Exploring the Quality of Interventions According to the Principles of Exercise Training". *Neurology and Therapy*, 10(2), pp. 585–607. doi:10.1007/S40120-021-00274-Z.

de Souza-Teixeira, F. *et al.* (2009). "Effects of resistance training in multiple sclerosis". *International Journal of Sports Medicine*, 30(4), pp. 245–250. doi:10.1055/S-0028-1105944.

Wang, D. X. M. *et al.* (2020). "Muscle mass, strength, and physical performance predicting activities of daily living: a meta-analysis". *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 11(1), pp. 3–25. doi:10.1002/JCSM.12502.

White, L. J. *et al.* (2004). "Resistance training improves strength and functional capacity in persons with multiple sclerosis". *Multiple Sclerosis*, 10(6), pp. 668–674. doi:10.1191/1352458504MS1088OA.

Yuksel, E. *et al.* (2017). "Assessing Minimal Detectable Changes and Test-Retest Reliability of the Timed Up and Go Test and the 2-Minute Walk Test in Patients With Total Knee Arthroplasty". *The Journal of Arthroplasty*, 32(2), pp. 426–430. doi:10.1016/J.ARTH.2016.07.031.

Zhuang, C. *et al.* (2021). "The effect of exercise training and physiotherapy on diastolic function, exercise capacity and quality of life in patients with heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis". *Kardiologia Polska*, 79(10), pp. 1107–1115. doi:10.33963/KP.A2021.0101.

### 4.3 CONCLUSIONES FINALES

A través de la presente tesis y en base a los objetivos marcados, se han obtenidos unas conclusiones que creemos que pueden ayudar en la labor de prescripción de ejercicio de fortalecimiento de miembros inferiores en personas con EM.

Los resultados obtenidos a través de las publicaciones que componen esta tesis en base a los objetivos planteados, permiten establecer una serie de conclusiones finales

- **Primera conclusión:** la producción de fuerza máxima dinámica o el 1RM no está condicionada al tipo evolutivo de EM, pero si al grado de discapacidad, de tal forma que a medida que aumenta ésta, la producción de fuerza disminuye. Además, la asimetría está presente en un alto porcentaje de casos, concretamente entre el 20 y 60% en el caso del 1RM y entre el 56 y 79% en la fuerza máxima isométrica. Además, aquellas personas con un grado de discapacidad más elevado también presentan un mayor grado de asimetría entre ambas piernas.
- **Segunda conclusión:** aunque los valores de fuerza máxima y de masa muscular no presentaron diferencias estadísticamente significativas entre grupos en base al tipo evolutivo, la calidad muscular sí que fue diferente, mostrando mejores valores aquellos con EMRR y aquellos con un EDSS leve.
- **Tercera conclusión:** en personas con EM, la repetitividad intra-sujetos de la fuerza máxima isométrica es muy buena, por lo que es posible estimar el 1RM para la prescripción de ejercicio en base a la fuerza máxima isométrica, con un error de estimación de un 12% aproximadamente en todos los casos.

# **INTRODUCTION**



# 1 INTRODUCTION

Múltiple sclerosis (MS) is a chronic-degenerative and autoimmune disease of the central nervous system (CNS). Its incidence has been increasing over recent years and is currently considered one of the main reasons for non-traumatic neurological disability in young adults (Kobelt *et al.*, 2017).

Although the etiology is unknown, several risk factors that may determine its appearance have currently been determined (Adamczyk-Sowa, Gębka-Kępińska and Kępiński, 2020). It entails numerous symptoms that affect different spheres of these people, and their condition is associated with a high degree of disability in the medium-long term that has a direct impact on their autonomy and quality of life.

All of this requires a multidisciplinary approach where, through different means and professionals, the disease and symptoms in patients are treated (Amatya, Khan and Galea, 2019; Momsen, Ørtenblad and Maribo, 2022). Thus, physical exercise has been postulated as an effective tool to treat various symptoms associated with MS, although in recent years it has also been recommended as a preventive means when developing the disease (Dalgas *et al.*, 2019).

Specifically, strength-building exercises are to be considered of special importance, since people with MS tend to present lower levels of strength than their healthy counterparts in all its manifestations, especially in the lower limbs (Dalgas *et al.*, 2013; Cruickshank, Reyes and Ziman, 2015).

With a view to maintain optimal levels of strength in the legs to carry out activities of daily living such as walking or climbing stairs, in addition to promoting the independence and autonomy of people with MS, is important and necessary to correctly prescribe exercise based on individual needs correctly in order to ultimately improve their quality of life.

Therefore, the main objective of this doctoral thesis is to address the musculoskeletal characteristics and the maximum levels of strength (in its different manifestations) of the lower limbs in people with MS and from there to facilitate the work of competent professionals to prescribe strength-building exercise.

# **THEORETICAL FRAMEWORK**

# 2 THEORETICAL FRAMEWORK

## 2.1 MULTIPLE SCLEROSIS

### 2.1.1 HISTORY

It is believed that MS was discovered centuries ago and, since then, numerous questions have been raised regarding the symptoms and the effects it causes. Its origin has been framed in Eastern Europe, where over time across different civilizations and events it evolved until it expanded to the rest of the continents around the world.

Currently, we know of the existence of personal diaries detailing symptoms that the authors suffered from and that today can be associated with MS, although it is not clear that it was this disease. The first refers to the 14<sup>th</sup> century and belonged to a Dutch nun called Saint Lidwina Scheidam (1380-1433), and the second dates back to the 18<sup>th</sup> century and refers to Sir Augustus d'Este (1794–1848) (Milo and Miller, 2014). Despite the existence of these writings, it was not until the middle of the 19<sup>th</sup> century when the first findings of what is currently known as MS emerged (Compston, Lassmann and McDonald, 2006).

In 1838, Scottish pathologist Robert Carswell produced an atlas that described and illustrated many of the clinical details of MS through more than 200 color photographs taken from various autopsies. Among all these images, those that showed unexplained plaques present in the spinal cord stood out (Moreira *et al.*, 2002). The French anatomist Jean Cruveilhier (1791–1874) described the pathological characteristics of "disseminated sclerosis" through the presence of brown plaques in the central nervous system (CNS), giving them the name spinal cord disease with paraplegia and describing its characteristics from a pathological and clinical point of view in two atlases that were published in the years 1835 and 1942 (Moreira *et al.*, 2002).

From that moment on, during the second half of the 19<sup>th</sup> century, the modern conception of MS developed. The first reference of this era was Friedrich Theodor von Frerichs (1819–1885), a German pathologist who clearly and precisely revealed the clinical and pathological characteristics of MS, revealing the varied course of the disease that included exacerbations, episodes of relapses and remissions with subsequent progressive symptoms (Milo and Miller, 2014). But he did not obtain the support and recognition at the time that Jean Martin Charcot (1825-1893) later did, who is considered a pioneer of modern neurology and father of the current conception of MS (Milo and Miller, 2014).

Jean Martin Charcot, with the observations of his medical practice, the reading of medical publications of the time and his research, was able to recognize MS as a unique nosological entity considered until now as a paraplegia (Charcot, 1868). He emphasised the concept of demyelination, determined the relapsing-remitting evolutionary form and stated that the demyelinated fibre is capable of nerve conduction. In 1868, he called this entity plaque sclerosis (this name is still maintained in French), and established three main symptoms of the disease: dysarthria, ataxia and tremor (Charcot, 2011).

But it is not until the beginning of the 20<sup>th</sup> century that MS reaches its conceptual maturity. Russell Brain (1895-1966) was one of the great figures in the understanding of the disease, publishing his work *Disseminating of Sclerosis* in 1930 (Brain, 1930). With him the current approach to symptomatic treatment was born and his books would serve as a guide for the research that has taken place since then. Later, in the second half of the 20<sup>th</sup> century, MS research centres multiplied and a large amount of information on the diagnosis and treatment of the disease expanded. The marked technological advance in the last quarter of the 20<sup>th</sup> century and the beginning of the 21<sup>st</sup> has contributed to a better understanding of the disease, oral therapies and monoclonal antibodies.

### 2.1.2 ETIOPATHOLOGY

MS is a chronic and degenerative disease of the CNS, and its etiology remains unknown. We still do not fully understand the different pathophysiological mechanisms by which the disease develops in different areas of the CNS. However, although the evidence does not always have equal epidemiological weight, it is believed that there are certain risk factors that may favour or trigger the autoimmune response in genetically predisposed people (Ward and Goldman, 2022). Below we summarise some of these risk factors:

#### **Genetic factors**

There are numerous findings that support the presence of a genetic component in the development of MS (Ascherio and Munger, 2016; Baranzini and Oksenberg, 2017; Patsopoulos, 2018). These genetic components interact in a complex way with environmental and epigenetic factors.

Family studies over the years have provided data on the risk of developing MS depending on the degree of blood relationship: in the general population, the risk of suffering from MS is approximately 0.1-0.2%. In the case of children with an affected parent, this risk increases to 2-4%. The risk in siblings of MS patients is 2-4%, while if they are homozygous twins the risk of suffering from the disease is between 30 and 50% (Ransohoff, Hafler and Lucchinetti, 2015).

There is no genetic mutation directly responsible for the appearance of MS and it is not considered a hereditary disease, but in recent years a strong relationship has been discovered between numerous genes and MS, such as those that encode the major histocompatibility complex which are found on the short arm of chromosome 6. There are currently more than 200 genes under study, many of them located on other chromosomes without any relationship with the HLA (the human leukocyte antigen) system (Ransohoff, Hafler and Lucchinetti, 2015; Baranzini and Oksenberg, 2017).

Specifically, one of the main genes under study, which has demonstrated a stronger association with MS over the years in different studies, is the HLA-DRB1\*15 allele (Didonna and Okserberg, 2017). To date, it has not been demonstrated that the presence of any specific allele is sufficient for the development of MS, so it is probably a phenomenon of polygenic origin.

### **Environmental factors**

Greater importance is attributed to environmental factors than genetic factors in the risk of developing MS (Goodin *et al.*, 2021). It has been shown how the prevalence of the disease varies depending on latitude and also in different regions within the same country. Aspects such as climate, sunlight or other environmental elements are considered factors related to the variability in the incidence of MS (Pugliatti, Sotgiu and Rosati, 2002). In some migratory studies it has been observed that environmental factors, interacting with a certain genetic predisposition, would modify the prevalence of the disease with respect to the population of origin of those populations that migrated, approaching the incidence in the destination population after a period of between 10 and 19 years (Compston and Coles, 2008).

### **Vitamin D and solar radiation**

The possible association between vitamin D levels and the risk of suffering from MS has been studied for several decades (Compston and Coles, 2008; Courtney *et al.*, 2009; Mowry *et al.*, 2012; Ascherio *et al.*, 2014). Vitamin D deficiency is currently considered a risk factor (Lucas *et al.*, 2015). Furthermore, in pregnant women it has been seen how frequent exposure to sunlight would be an important protective factor (Confavreux, Vukusic and Adeleine, 2003; Korn, 2008; Bjørnevik *et al.*, 2014; Cortese *et al.*, 2016). In cases with low exposure to sunlight, diets rich in vitamin D have been considered to have some effectiveness in reducing the risk of developing MS (Bäärnhielm, Olsson and Alfredsson, 2014). Although, the role of vitamin D as a

therapeutic element in people with diagnosed MS is currently unclear, this vitamin is increasingly prescribed to them, especially in the winter months.

### **Infectious agents**

The same occurs with numerous infectious agents, which have been studied as possible participants in the development of MS, although it is difficult to establish a causal relationship with any of them because the presence, or lack thereof, of the infectious agent at the time of its study does not necessarily indicate that it did or did not participate, or not, in the onset of the disease (Nagaraju *et al.*, 2006). One of the viruses that has been attributed to a greater probability of developing MS in the future is the Epstein-Barr virus (EBV). Thus, several studies in recent years have found higher levels of antibodies against EBV in patients who have developed MS (Dobson and Giovannoni, 2019; Bjornevik *et al.*, 2022; Robinson and Steinman, 2022). The most comprehensive epidemiological study on the relationship between EBV and MS to date followed ten million US military personnel for 20 years and demonstrated a 32-fold increased risk of developing MS in those individuals who became seropositive for EBV compared to those who remained seronegative (Bjornevik *et al.*, 2023).

The exact mechanism through which EBV would be involved in the etiology of MS is unknown, but it is believed that it could cause an autoimmune response against different myelin structures, through a mechanism of molecular mimicry (Correale and Gaitán, 2015; Tarlinton *et al.*, 2020).

Another virus that is generating great interest in research is cytomegalovirus, and although until now the association between this virus and the disease remained inconclusive, a current study (one of the longest that has been done so far in this type of pathologies) with follow-up for 20 years led by Comabella *et al.* (2022) have observed that patients who, at the time of MS diagnosis, had a high level of antibodies against the cytomegalovirus virus, had a better evolution of the disease, for example, delaying the need to turn to medication or presenting a lower degree of disability (Comabella *et al.*, 2023).

### **Tobacco and air pollutants**

For some years now, tobacco has also been considered a risk factor in MS (Hawkes, 2007; Hedström *et al.*, 2009, 2013; Handel *et al.*, 2011). There is a clear dose-response relationship, where the cumulative dose of tobacco is related to an increased risk of developing the disease (Ghadirian *et al.*, 2001; Hedström *et al.*, 2009). Passive smoke exposure has also been associated with an increased risk of MS, suggesting that even minor “lung irritation” may be important in the onset of the disease (Hedström *et al.*, 2011).

Air pollution has gained much attention over the past decades as a possible risk factor for developing MS. There are several studies that in recent years have tried to analyze the implication of certain particles in the air on the development and relapse of MS (Abbaszadeh *et al.*, 2021; Noorimotlagh *et al.*, 2021). The mechanisms by which air pollutants can affect the CNS are not yet fully understood; however, recently it has been suggested that chronic exposure to ambient air pollution may increase the level of some pro-inflammatory markers in the human brain, such as cyclooxygenase 2 (COX2), interleukin 1- $\beta$ , inducible nitric oxide synthase (iNOS) and CD14 (Block and Calderón-Garcidueñas, 2009). Inflammatory events and oxidative stress could lead to neuroinflammation, neurodegeneration, and disruption of the blood-brain barrier, which, in turn, appears to be related to the development or relapse of MS through direct or indirect mechanisms (Xu, Ha and Basnet, 2016; Esmail Mousavi *et al.*, 2017).

## **2.1.3 EPIDEMIOLOGY**

It is estimated that around 2.3 million people worldwide and 700,000 in the European Union are diagnosed with MS, making it one of the most prevalent chronic inflammatory diseases of the CNS in the developed world, which also reduces life expectancy by 6 to 14 years (Vaughn *et al.*, 2019). In the case of our country, recent epidemiological studies confirm that Spain is a country with a medium-high prevalence, currently reaching figures of up to 80-

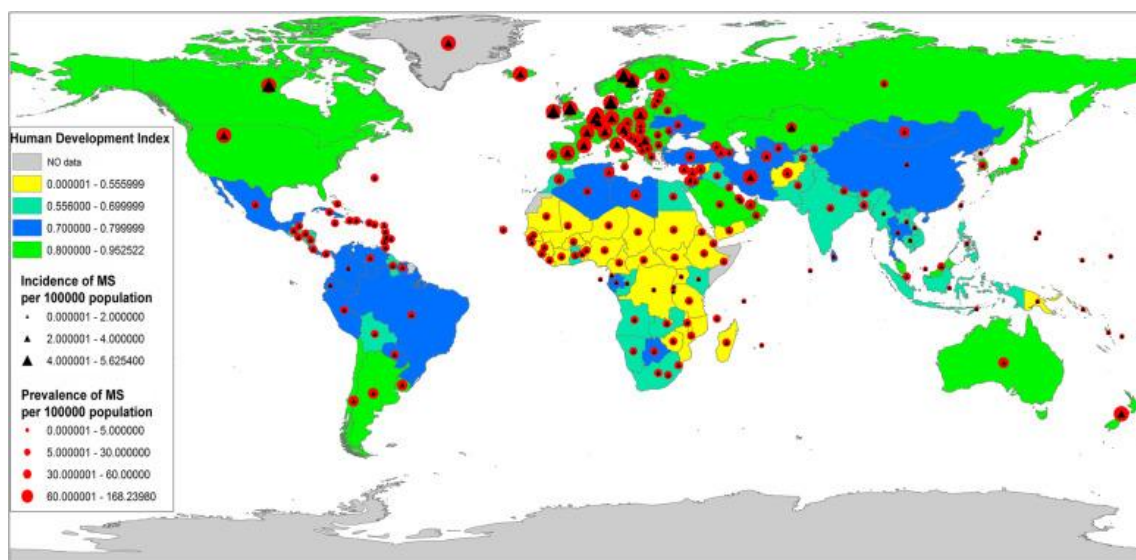


## THEORETICAL FRAMEWORK

---

180 cases per 100,000 inhabitants (Pérez-Carmona, Fernández-Jover and Sempere, 2019).

As we already mentioned in the section on risk factors associated with MS, several population studies have shown that the risk of suffering from MS varies depending on both ethnic origin and latitude. Regarding ethnicity, the prevalence is higher in people of European ancestry and lower in Asian, black, Native American and Maori individuals. However, some recent studies suggest that the incidence between white and black people has been equal in the United States, which suggests the disease is also influenced by environmental factors (Filippi *et al.*, 2018). In terms of latitude, a higher prevalence has been seen in higher latitude regions in both Europe and North America (figure 1).



**Figure 1.** Distribution map of standardised MS prevalence and incidence by age, prosperity index, and human development index in 2017 obtained from the Institute for Health Metrics and Evaluation Global Health Data Exchange (IHME), 2017. Available at: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>

Regarding sex, several recent studies show that MS has a higher incidence in women than in men, as occurs in most autoimmune diseases, with an incidence ratio of women versus men of 3:1 (Browne *et al.*, 2014; McGinley, Goldschmidt and Rae-Grant, 2021). The onset of the disease and its aggressiveness is different depending on sex; when men and premenopausal women are compared, the greatest aggressiveness is observed in men (Filippi *et al.*, 2018). However, when the disease appears between 45-50 years of age,

the incidence ratio is equal between both sexes (Rojas *et al.*, 2016), which shows a possible involvement of the hormonal component.

## 2.1.4 EVOLUTIONARY FORMS

MS can be classified in different ways depending on the onset of symptoms and the course of the disease. First, some patients show signs or symptoms of what has been called clinically isolated syndrome, an acute episode with features of inflammatory demyelination. But this syndrome can be the manifestation of other neurological diseases other than MS and cannot be considered MS, because it does not meet the requirements of chronification and prolongation over time. From here, if patients suffer another outbreak of neurological dysfunction, accompanied by other diagnostic criteria such as McDonald's (Thompson *et al.*, 2018), MS could be diagnosed. One of the most used tests for diagnosis is the magnetic resonance image, which shows areas with sclerosis plaques in the brain or spinal cord, or analysis of cerebrospinal fluid in which oligoclonal bands are observed.

The first formally defined MS phenotypes were through the National Multiple Sclerosis Society of the United States in 1996, which referred to a relapsing remitting type (RRMS), a primary progressive type (PPMS), a secondary progressive type (SPMS) and a last relapsing progressive (RPMS) (Klineova and Lublin, 2018).

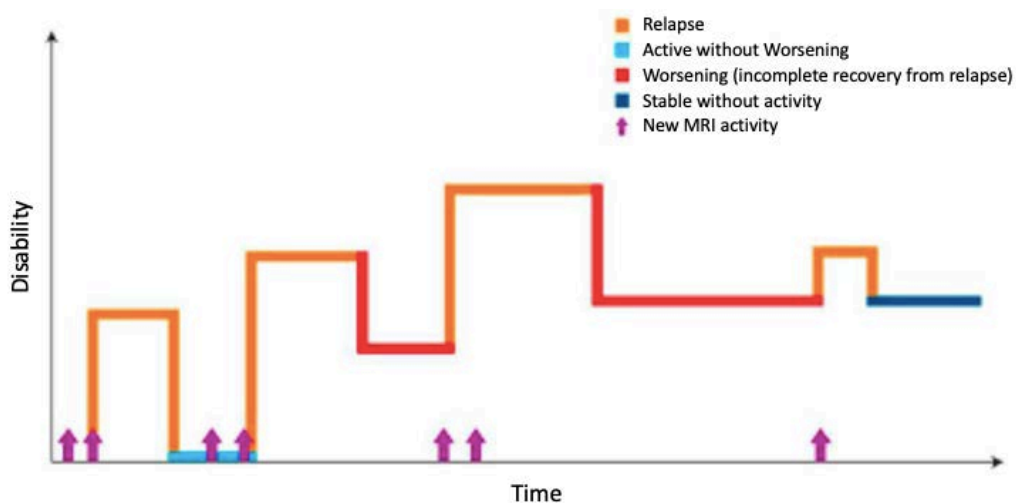
But with the increasing knowledge base of MS pathology, the limitations of purely clinical phenotypes, which lacked biological and imaging correlates, became apparent. Later, in 2012, the Committee (sponsored by the NMSS and the European Committee for Treatment and Research in MS) re-examined the original clinical phenotypes with the aim of providing improved terminology and incorporating imaging, fluid biomarkers and other assays. The Committee recommended retaining the basic concepts of the original 1996 MS phenotypes, to provide improved characterization by introducing new activity and progression descriptors, and removing the RPMS phenotype, which would be

## THEORETICAL FRAMEWORK

---

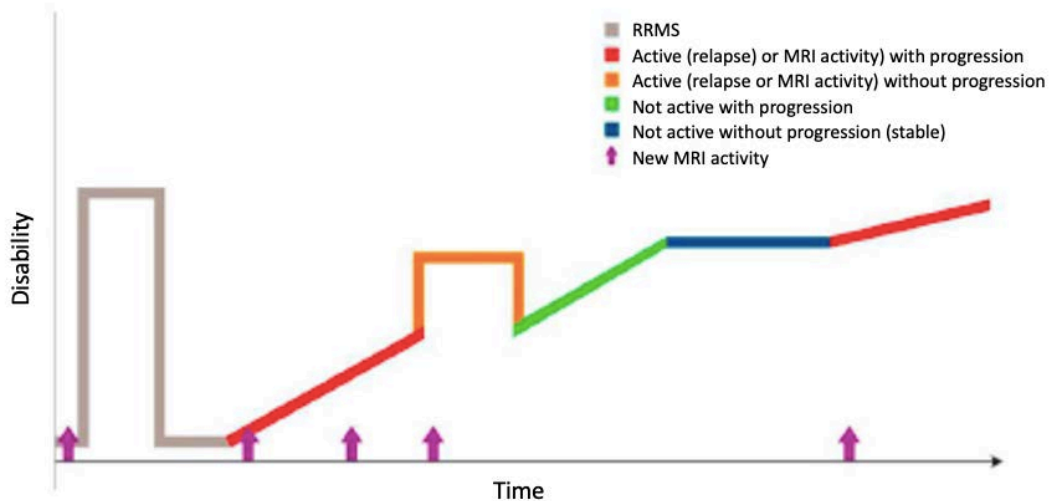
considered PPMS (Lublin *et al.*, 2014). After this, the three main phenotypes would be those detailed below:

- Relapsing remitting MS (RRMS): is the most common phenotype, found in approximately 85% of patients (Klineova and Lublin, 2018). It is characterized by alternating periods of neurological dysfunction, relapses, and periods of relative clinical stability without new neurological symptoms (figure 2). The frequency of relapses usually varies between patients, and each relapse is commonly present for at least 24 hours. Some neurological symptoms that occur during this time are weakness, balance disturbances, impaired visual acuity, or double vision. Furthermore, each relapse produces residual deficits in patients in almost half of the episodes, which generates a progressive deterioration of their functions (Lublin and Reingold, 1996).



**Figure 2.** Disease progression of relapsing remitting MS (RRMS). (Reproduced with permission from the National MS Society).

- Secondary progressive MS (SPMS): does not occur at the beginning of the disease. It begins with a remitting course in which over time between 60 and 70% of patients with RRMS progress to a progressive course (figure 3). The time in which this occurs varies between people, but an approximate time of 19 years has been defined (Rovaris *et al.*, 2006). This transition is not usually easily determined with accuracy; in most cases, years may pass in which it is not known how to safely determine which clinical case a patient presents. This could be explained by an early progression characterised by mild and variable symptoms at the beginning, which make it difficult or impossible to establish a diagnosis of progressive disease. Some factors, such as the age at which the disease appears (being more common in older people) or sex (mainly men), have been associated with earlier progression (Klineova and Lublin, 2018; Rovaris *et al.*, 2006), although not consistently. Likewise, an incomplete recovery after relapse could shorten the time to progression.

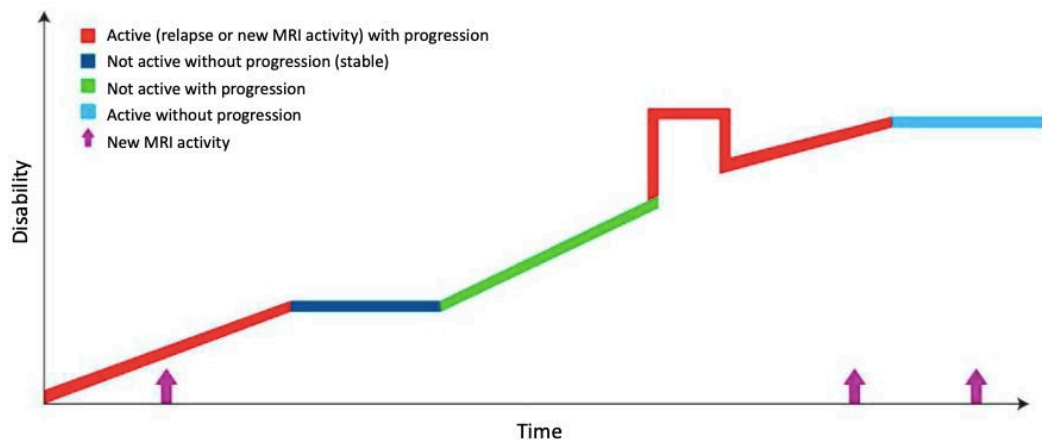


**Figure 3.** Disease progression of secondary progressive MS (SPMS). (Reproduced with permission from the National MS Society).

## THEORETICAL FRAMEWORK

---

- Primary progressive MS (PPMS): is characterised by not presenting an initial relapsing remitting phase, but rather a continuous progression from the beginning of the disease (figure 4) (Compston and Coles, 2008; Ransohoff, Hafler and Lucchinetti, 2015). Only between 10 and 20% of patients develop this disease phenotype.



**Figure 4.** Disease progression of primary progressive MS (PPMS). Reproduced with permission of the National MS Society).

## 2.1.5 SYMPTOMS

In MS, the pathological characteristic par excellence is the appearance of multiple focal lesions or demyelinating plaques in the white matter that are distributed throughout the CNS. These plaques are characterised by a loss of myelin along with axonal damage of variable degrees, and the appearance of clinical disabilities (Haider *et al.*, 2014). In recent years, it has been observed that demyelination plaques not only affect the white matter, but also appear in the grey matter (Bø *et al.*, 2003; Kutzelnigg *et al.*, 2005). Demyelination plaques are divided into two categories depending on the phase in which the disease is found: acute lesions, characterised by the presence of inflammation, or chronic lesions, in which demyelination, axonal degeneration are fundamentally found (Pittock and Lucchinetti, 2007).

The differences in the degree of demyelination and the area of the CNS where the plaques appear partly explain why the symptoms are variable and in many cases unpredictable, being one of the main characteristics of MS (Gustavsen *et al.*, 2021), known among MS patients as the “disease of a thousand faces” (Fundació Esclerosi Múltiple, 2016).

The loss of myelin, which among other functions is responsible for insulating and protecting the axon and facilitating nerve conduction, is associated with MS and is considered the factor causing the initial symptoms of the disease due to the slowing of nerve conduction (Lassmann and van Horssen, 2016). These first symptoms usually occur between 20 and 40 years of age, although up to 10% experience their first demyelinating event during childhood or adolescence. The most common symptoms are fatigue, muscle weakness, visual disturbances, muscle numbness, difficulties walking and balance disorders, bladder dysfunctions, dizziness and vertigo and cognitive dysfunctions (Oh, Vidal-Jordana and Montalban, 2018; McGinley, Goldschmidt and Rae-Grant, 2021). Furthermore, mood swings, psychological problems, sexual dysfunction and pain are also frequent symptoms (Jørgensen *et al.*, 2017; McGinley, Goldschmidt and Rae-Grant, 2021).

## THEORETICAL FRAMEWORK

---

Musculoskeletal and motor problems appear in approximately 39% of MS cases, and are caused by poor functioning of the CNS. Among them, spasticity is one of the most frequent, its appearance during the course of the pathology being estimated in about 80% of cases, being more serious in the most advanced stages of the disease and occupying the first factor limiting mobility in these people (Jeng, Sandroff and Motl, 2018). Ataxia (De Silva *et al.*, 2019; Dobson and Giovannoni, 2019), muscle atrophy (when compared to healthy people) (Wens *et al.*, 2014), weakness and decreased muscle strength (Jørgensen *et al.*, 2017; Pina *et al.*, 2019) are also frequent motor alterations in these people.

Recent research suggests that these neuromuscular deficits are due to a lower capacity to activate motor units, mainly the muscles of the lower extremities (Kjølhede *et al.*, 2015; Almuklass *et al.*, 2018) and are increased by behavioral factors (lower rates of physical activity and physical exercise compared to the non-MS population). This combination leads to a deterioration in postural control (Kalron *et al.*, 2017; Comber *et al.*, 2018), balance (Citaker *et al.*, 2013; Scholz *et al.*, 2021) and coordination (Scholz *et al.*, 2021; Alharthi and Almurdi, 2023). These postural symptoms can be sudden in onset and aggravated during the course of an outbreak or period of worsening (Fritz, Cheek and Nichols-Larsen, 2015). They can also be accompanied by a reduction in functional capacity, walking or mobility (Bethoux, 2013) and marked muscle weakness, especially in the lower limbs (Jørgensen *et al.*, 2017).

For all these reasons, people with MS very often present limitations in carrying out activities of daily living (ADL) which ultimately leads to a reduction in their quality of life (Jones *et al.*, 2016; Biernacki *et al.*, 2019). The neurological involvement of MS is not necessarily limited only to the sensory or motor system, but the cognitive sphere is also frequently affected throughout the course of the disease, with anxiety disorders, depression, low general physical self-perception and elevated perception of symptomatic fatigue or memory loss (Boeschoten *et al.*, 2017; Ysrraelit *et al.*, 2018; Manjaly *et al.*, 2019).

## 2.1.6 NEUROLOGICAL DISABILITY

The enormous variety of symptoms and signs in MS makes it complex to standardise a rigorous method that quantifies the impact of symptoms and signs on patients daily lives. According to the World Health Organization (WHO), diseases result in the appearance of deterioration (loss or alteration of psychological, physiological or anatomical functions), disability (limitation or loss of the ability to carry out an activity considered normal) and handicap (includes limitations in the performance of activities of daily living) (WHO, 2022) .

The alteration in the ability to carry out activities of daily living in these people affects their independence, mainly mobility. Specifically, changes in gait pattern are considered the most challenging aspect of the disease (Larocca, 2011). These alterations correspond to changes in speed, cadence and step length that are caused by deficiency in the different functional neurological areas (loss of muscle power, spasticity, instability due to coordination problems, sensory deterioration and decreased strength). This, together with the increased risk of falling, causes people with MS to walk cautiously out of fear, which in many cases results in the need for help of people or special devices to be able to walk in a safer way.

One of the most commonly used forms in clinical evaluation and in the study of disease progression in patients with MS is the Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS) (Kurtzke, 1983). The scale evaluates the degree and level of involvement of the main functional systems: pyramidal (weakness or difficulty moving the legs), cerebellar (ataxia, loss of coordination or tremors), medulla oblongata (speech or swallowing problems), sensory (numbness or loss of sensations), intestinal and gallbladder function, visual function, brain functions, and others. As a result of the evaluation of the different EDSS items, a score is obtained that ranges from 0 to a maximum of 10 with increments of 0.5 (0 meaning there is no functional impairment and 10 meaning death caused by MS).

This scale has certain limitations that must be taken into account, such as the fact that the results are usually especially conditioned by the ability to



walk, which means that it loses usefulness in tasks such as monitoring the progress of the disability, especially in patients with already established ambulatory difficulties (Collins *et al.*, 2016).

### 2.1.7 TREATMENT

The complexity of the pathophysiology and its multifactorial etiology make the management of the disease complex. There are different approaches depending on the objective or objectives to be achieved; reduce the frequency of outbreaks, limit subsequent sequelae, improve symptoms or prevent disability caused by the progression of the disease. These approaches include both pharmacological and non-pharmacological therapies whose ultimate objective is to improve the health and quality of life of those who suffer from it. In the care of these patients, non-pharmacological treatments are also very useful, among which physical exercise has been increasingly recognised for its need and usefulness.

#### 2.1.7.1 PHARMACOLOGICAL

Pharmacological treatments have varied over time, and in recent years many drugs with different therapeutic targets have appeared, but this aspect is beyond the competence of physical exercise professionals and is not the subject of study for our research, so we will briefly comment on it.

The drugs used could be classified very generally into two main subgroups: disease-modifying treatments and symptomatic treatments (Weideman *et al.*, 2017; Mutukula *et al.*, 2021).

On the one hand, there are drugs that act by modifying the course of the disease, reducing the number of outbreaks. They are used depending on the severity and progression of MS. For this, immunomodulators such as interferon B or glatiramer acetate are used; immunosuppressants such as natalizumab or alemtuzumab; or enzymatic inhibitors of DNA or RNA synthesis such as teriflunomide (Dobson and Giovannoni, 2019; Goldschmidt and McGinley,

2021). The truth is that these disease-modifying drugs are only partially effective in reducing the progression and affecting the symptoms of MS, such as deterioration in physical function (Cohen *et al.*, 2014), and are often associated with severe side effects (Li *et al.*, 2020).

On the other hand, there are drugs for the treatment of symptoms such as spasticity (baclofen, botulinum toxin...), pain (carbamazepine, amitriptyline), fatigue (amantadine), and depression (tricyclic antidepressants, selective serotonin reuptake inhibitors...) (Rotstein and Montalban, 2019; Goldschmidt and McGinley, 2021) .

### 2.1.7.2 NON-PHARMACOLOGICAL

Physical exercise has been established as a stimulus capable of acting as a buffer against the functional deterioration caused by the disease (Cortese *et al.*, 2016; Dalgas *et al.*, 2019), making it a necessary complement to pharmacological treatment to improve or maintain balance, mobility, functional capacity, and functional independence of people with MS (Amatya, Khan and Galea, 2019).

Although there is currently a broad consensus in the scientific community about the benefits of physical exercise for people with MS (Dalgas *et al.*, 2019), until the 1980s, physical exercise was contraindicated in this population (Sutherland and Sndersen, 2001). The natural increase in body temperature caused by physical exercise was the reason why these patients were advised not to participate in training programmes, since the increase in body temperature can be associated with an increase in fatigue and even with the production of outbreaks (Sutherland and Sndersen, 2001).

Therefore, patients were advised to have an inactive lifestyle (de Souza-Teixeira *et al.*, 2009), saving their energy for activities of daily living and not for physical exercise. This advice, together with the level of disability, did not help people with MS present adequate levels of physical activity compared to healthy people, which could lead to a more rapid increase in the symptoms of the disease (Snook and Motl, 2009).

## THEORETICAL FRAMEWORK

---

In numerous subsequent studies, mostly in the last two decades, physical exercise has been shown to be safe for people with MS (Pilutti *et al.*, 2014; Campbell, Coulter and Paul, 2018; Learmonth *et al.*, 2021) and that incidental exacerbation of symptoms during exercise is a transient phenomenon that typically reverses completely within 30 minutes after stopping exercise (Smith *et al.*, 2006). Furthermore, the benefits of doing physical exercise for health and functionality are numerous (Kim *et al.*, 2019; Learmonth and Motl, 2021), obtaining improvements in mobility, postural control, an increase of strength and, ultimately, in quality of life (Thomas *et al.*, 2014).

Initial, studies established that exercise was an effective symptomatic treatment for patients with MS. Later, other studies focused on evaluating the role of exercise as a treatment modifying the evolution of the disease. Some studies have also been carried out focussing on the possible role of exercise in reducing the risk of developing MS. For all these reasons, physical exercise today is recommended in the comprehensive care of these people right from the beginning of the disease, assuming the role as a type of “medicine” for them. (Dalgas *et al.*, 2019).

## 2.2 MUSCLE STRENGTH

### 2.2.1 DEFINITION AND CONCEPT

In 1985, Zatsiorski defined the concept of muscular strength as the “*ability to overcome external resistance, or to react to it through muscular tensions*” (Zatsiorsky and Seluyanov, 1985). Since then, numerous and varied definitions have been used to try to specify and give shape to a term that encompasses a broad and complex concept that involves various processes and systems of the human organism.

Although there are currently countless definitions, they all have a common denominator: muscle contraction. Muscular force implicitly entails a muscular action, and due to the nature and functioning of human skeletal muscle, any manifestation of muscular force necessarily entails the development of tension between the point of origin and insertion of the muscle caused by a contraction of varied intensity of the fibres contained in the muscle (Fucci, Benigni and Fornasari, 2003).

In the field of medicine, strength has been defined as “*the tension that a muscle can oppose to resistance in a single maximum effort*” (González-Badillo and Izquierdo Redín, 2006). From physics, it is understood as “*the ability of the musculature to produce the acceleration or deformation of a body, keeping it immobile or slowing its movement*” (González-Badillo and Gorostiaga Ayestarán, 2002). From a mechanical point of view, it is defined as “*the ability of the musculature to modify the acceleration or deformation of a body, keep it immobile or slow its movement*” (González-Badillo and Ribas-Serna, 2002) and from a physiological point of view, it is understood as “*a manifestation of the locomotor system that represents a way of measuring human performance*” (Enoka, 1988).

More current definitions consider strength as “*the ability of the neuromuscular system to overcome obstacles (concentrically and dynamically), counteract them (eccentrically and dynamically) or sustain them (statically or*

*isometrically); with the aim to improve health, fitness and sports performance” (Boeckh-Behrens and Buskies, 2004) or as “the basic physical capacity that allows us to create muscular tension in a simple maximum effort to overcome an opposition or overload. It is conditioned by the structure of the locomotor system and depends in part on the muscular structure” (Mata Zubillaga et al., 2015).*

In short, the concept of muscular strength has been defined in various ways and although there is a wide variety of definitions, all of them cover both biomechanical and physiological aspects, and their understanding and application are fundamental in the field of exercise and physical activity. In addition, the most current ones emphasize the importance of muscle strength in improving health, physical fitness and sports performance.

### 2.2.2 STRENGTH IN THE FIELD OF HEALTH

Although the concept of strength was originally linked to sports performance or body aesthetics, it is currently identified as one of the essential physical qualities in the promotion of health. In recent years it has increasingly been awarded a more important role in health; it is recognised as a strong predictor of mortality from all causes and as a key point of intervention for the prevention of chronic diseases (Li et al., 2018).

Relatively recently, some renowned international organizations such as the American Health Association (AHA) or the American College of Sport Medicine (ACSM), which have traditionally based their physical exercise recommendations for improving health on cardiovascular exercise, began to give importance to exercises that allow the body to maintain or increase muscle strength due to its positive impact on health (Nelson et al., 2007). The ACSM (2019) offers a series of recommendations to follow for planning strength training for the general adult population and older adults, promising upon completion, the obtention of health benefits showing increased muscle mass (Peterson, Sen and Gordon, 2011) strength (Cadore et al., 2013), and benefits

on bone health (Zhao, Zhao and Xu, 2015) VO<sub>2</sub>peak (Khalid *et al.*, 2019; Adeel *et al.*, 2022), physical performance (Jadczak *et al.*, 2018) and body composition (Padilha *et al.*, 2017).

For years, the World Health Organization (WHO, 2020) has promulgated advice on exercise for health and it recommends muscle strengthening activities for children, young people, adults and older people alike (World Health Organization, 2020) .

It is widely proven that strength training is crucial for maintaining and increasing muscle mass and muscle strength, especially as we age. For this reason, a large amount of research has focused its interest on analysing the effects of strengthening exercise on older people with sarcopenia, defined as a generalised disorder of skeletal muscle that is characterised by a reduction in skeletal muscle strength and mass (Cruz-Jentoft *et al.*, 2019; Fragala *et al.*, 2019; Hurst *et al.*, 2022). In addition, strength training has other benefits by contributing such as aiding with fat loss and improving body composition by increasing fat-free mass (Westcott, 2012; Forbes *et al.*, 2019).

On the other hand, several observational studies have shown that low muscle strength is a strong predictor of cardiovascular death and a prognostic factor of cardiovascular disease (Leong *et al.*, 2015). The inverse association between muscle strength, cardiovascular disease risk factors and poor cardiovascular outcomes has been demonstrated in initially healthy individuals of all age groups, beginning from the neonatal period and persisting throughout childhood, adolescence and adulthood (Cohen *et al.*, 2014; Grontved *et al.*, 2015; Leong *et al.*, 2015; Yusuf *et al.*, 2020) and in those suffering from illness (Lopez-Jaramillo *et al.*, 2022).

In this sense, research has grown exponentially on the importance of working on strength in different diseases such as cancer (Hanson *et al.*, 2016; Neil-Sztramko *et al.*, 2019), sarcopenia (Hassan *et al.*, 2016; Lichtenberg *et al.*, 2019), osteoporosis (Varahra *et al.*, 2018), musculoskeletal problems (Ciolac and Rodrigues-da-Silva, 2016; Fyfe, Hamilton and Daly, 2022), cardiocirculatory pathologies (Lavie *et al.*, 2019), metabolic diseases (Lemes *et*

*al.*, 2016; Ostman *et al.*, 2017; Lopez *et al.*, 2022) or in MS (Platta *et al.*, 2016; Andreu-Caravaca *et al.*, 2021; Neira, Niemiets and Farrell, 2022).

It is well established that resistance exercise training provides a potent anabolic stimulus for increasing muscle mass and strength in men and women of all ages. The different types of strength training depending on the muscular action, the load supported, the number of repetitions, the duration of the repetitions, the number of series, the rest interval between series or the frequency, are conditioning variables that we can manipulate depending on the objectives we want to achieve (Viecelli and Aguayo, 2021).

For strength training to be effective and safe, a series of principles are recommended to be taken into account when carrying out a strength training program, these principles are the following (Kraemer and Ratamess, 2004):

1. **Individuality principle:** recognition that each person is unique and responds differently to training. Training programs must be tailored to individual needs, goals, abilities and limitations.
2. **Specificity principle:** training must be specific for the type of activity or sport that you want to improve. Exercises, loads and intensities must be directly related to the training objectives.
3. **Overload principle:** for adaptations and improvements in performance to occur, it is necessary to apply a greater load or stimulus to the body than it is accustomed to. This involves gradually increasing the intensity, duration or frequency of training.
4. **Progression principle:** training should follow a gradual and systematic progression. As the body adapts to the training, it is necessary to increase the intensity or difficulty to continue to challenge the body and achieve greater improvements.
5. **Principle of reversibility:** if training is interrupted, the positive adaptations achieved can be lost. This highlights the importance of maintaining regularity in training to maintain the benefits obtained.
6. **Variation principle:** it is important to vary training to avoid monotony, improve motivation and stimulate different muscular and energy systems.

Variation also helps prevent injuries related to the overuse of certain muscles or joints.

- 7. Recovery Principle:** rest and recovery are essential to allow the body to repair and adapt to training. Sufficient time should be included for rest between sessions, as well as periods of active recovery or complete rest (Fleck and Kraemer, 2014; Bompa and Haff, 2018; American College of Sports Medicine, 2020).

Therefore, in order for a patient's individualised training plan to be effective and to guarantee its safety, we must be aware of the objectives we are pursuing and be mindful of the MS patient's maximum strength.

### 2.2.3 DETERMINANTS IN FORCE PRODUCTION

The total amount of force that skeletal muscle is capable of producing through contraction depends on several aspects that we can group into structural factors (related to the muscle), and neural factors (typical of the central and peripheral nervous system).

#### 2.2.3.1 *MUSCLE COMPONENT*

##### **Muscle cross-sectional area (muscle size)**

The cross-sectional area (CSA) is an indicator of muscle size and mass that can be obtained through imaging techniques, such as ultrasound, computerised axial tomography, or magnetic resonance, by taking the image perpendicular to the muscular longitudinal axis and by determining the area of the different muscles using planimetry. CSA is associated with the number of fibres and sarcomeres in parallel and is also associated with the contractile abilities of the muscle (Folland and Williams, 2007).

The maximum force that a muscle fibre can produce depends on the number of sarcomeres and fibres in parallel (González-Badillo and left Redín,



2006; Baltzopoulos *et al.*, 2012; Enoka and Duchateau, 2015) and therefore, it would be logical to think that a muscle's ability to produce force depends on its cross-sectional area. Generally, the influence of this factor on muscle strength has been inferred through the relationship between improvements in hypertrophy and gains in muscle strength, and there is currently controversy about the real importance of muscle mass on strength (Loenneke *et al.*, 2019; Taber *et al.*, 2019).

The CSA only indicates the area, not the number of muscle fibres, so when muscle action occurs, not all the muscle fibres of that muscle are necessarily activated, nor all at the same time, so the CSA is not the sole determinant of the manifested force, since there are other determinants that also contribute.

### **Type of muscle fibres activated**

The characteristics of the muscle fibres that make up the muscle are also determinants in the amount of force produced. Traditionally, muscle fibres had been differentiated based on the analysis of the activity of the ATPase enzyme, giving rise to a classification between slow and fast fibres; but currently a distinction is made based on the isoform of the predominant myosin heavy chain and the speed of shortening (both related characteristics since the type of myosin determines the speed of contraction) and a distinction can be made between type I slow fibres and type II fast fibres. II fibres, which are divided into two subtypes; fast fibres type IIa or IIx, all of them presenting different myosin isoforms and contraction speed (Morán Bermejo, 2006).

To this classification we should add the existence of hybrid fibres IIa-IIx and I-IIa (IIc and Ic), which contain more than one isoform of myosin heavy chain and represent the possibility of transition between types of fibres (Morán Bermejo, 2006; Schiaffino and Reggiani, 2011; Enoka and Duchateau, 2015).

In general, it can be stated that there is a continuum from type I fibres to type IIx fibres, with the speed of contraction and relaxation being the main functional characteristic between fibres due to the greater ATPase activity

associated with the predominant myosin isoforms in the type II fibres (Morán Bermejo, 2006; Schiaffino and Reggiani, 2011; Enoka and Duchateau, 2015).

### **Myotendinous stiffness**

Myotendinous stiffness is an important concept in relation to muscle force production. It refers to the ability of muscles and tendons to offer resistance to stretching and thus store elastic energy during muscle contraction (Douglas, Pearson and Ross, 2017). When a muscle is stretched before a concentric contraction, the tendons and all the connective tissues that make up and surround both the fibres and the sets of fibres, an elastic mechanical tension is produced by traction of these elements, and this elastic energy is released during muscle contraction, helping to generate greater muscle tension.

Myotendinous stiffness depends on several factors, such as the composition and structure of the connective tissue, muscle temperature, age and specific training, and it has been seen how it can improve with training. Trained people tend to have greater myotendinous stiffness due to connective tissue adaptations induced by strength training and regular stretching (Bohm, Mersmann and Arampatzis, 2015; Franchi, Reeves and Narici, 2017).

Greater myotendinous stiffness may have several benefits in muscle force production. First, it allows for more efficient coupling between muscles and tendons, which improves force transmission (Wiesinger *et al.*, 2015). Secondly, the storage and release of elastic energy contributes to an increase in power production during explosive movements, such as jumping or sprinting (Gearhart *et al.*, 2011; Seynnes *et al.*, 2015). Additionally, increased myotendinous stiffness can help protect muscles and tendons from injury by absorbing and redistributing forces generated during muscle contraction (Bohm, Mersmann and Arampatzis, 2015).

### **Pennation angle**

This is the angle formed between the orientation of the muscle fibres and the longitudinal axis of the muscle (Folland and Williams, 2007; Enoka and Duchateau, 2015). When the pennation angle is non-zero, only the longitudinal component (total force x cosine of pennation angle) of force is transmitted in the same direction of the muscle longitudinal axis (Enoka and Duchateau, 2015). Although, the force transmitted by each fibre is reduced with respect to an orientation parallel to the line of mechanical action (zero degrees of pennation), the increase in the number of fibres in parallel allows the individual forces of each fibre to be added, giving rise to a higher net force (Enoka and Duchateau, 2015).

The initial loss of force due to the angle of orientation of the fibres could be reduced thanks to a better lateral transmission of force through the cytoskeleton towards the aponeurosis (Folland and Williams, 2007; Enoka and Duchateau, 2015). Pennation angles close to 45 degrees are optimal to maximise force production, because they allow a greater physiological cross-sectional area (greater number of fibres in parallel for the same muscle volume) (Folland and Williams, 2007).

This determinant of muscle architecture can be modified as a result of an adaptive response to strength training. Several studies have been dedicated to analysing the changes in the pennation angle after exercise programs (mainly muscle strengthening), and found in the vast majority of cases that strength exercise can be successful after several training sessions.

### **Muscle fibre and muscle length**

The speed of muscle contraction is favoured by a greater number of sarcomeres in series (Maughan and Glesson, 2010; Enoka, 2015), so a greater muscle length could favour a greater number of sarcomeres in series per fibre or a greater number of staggered fibres in series. However, not all muscle fibres have the same length due to the effect, among other factors, of the angle of pennation or connective tissue (Enoka, 2015).

The most relevant influence of muscle length and muscle fibres on the net expression of force is the relationship between the length of the muscle fibre and the total length of the muscle (fibre length/muscle length). According to this relationship, the muscles with a lower ratio will have a tendency to arrange their fibres with a greater pennation angle, favoring an organization of parallel fibres and producing higher net force values. On the contrary, values very close to one will indicate an arrangement with angles close to zero (series arrangement), favouring greater contraction speed and lower net force (Enoka, 2015).

### ***2.2.3.2 NEURAL COMPONENT***

The ability to produce force does not depend only on muscle mass, but also on the effectiveness of the nervous system to activate the motor units of the muscles, which will be determined by different factors that we will mention below.

#### **Recruitment and synchronisation of motor units**

The basic functional unit of the neuromuscular system is the motor unit (MU) formed by a motor neuron and all the muscle fibres it innervates (Enoka, 2015). When a motor neuron receives the nervous impulse, it is activated under the “all or nothing” principle according to which all the fibres innervated by it will be activated, so that the motor unit is activated completely or not at all (García-Baró and Vaticon-Herreros, 2006; Enoka, 2015).

However, in a voluntary contraction, human beings are not able to activate all the MU of a muscle in its entirety (Gabriel, Kamen and Frost, 2006; Folland and Williams, 2007), with the number of motor units recruited being a determining factor of the magnitude of force produced in a muscular contraction, so that the greater the number of motor units recruited, the greater the force produced (Gabriel, Kamen and Frost, 2006; García-Baró and Vaticón-Herreros, 2006; Enoka, 2015).

The recruitment threshold refers to the relationship between the number of motor units recruited and the magnitude of the muscular force produced. Thus, in low mechanical intensity activities, only motor units with a lower recruitment threshold will be activated, but as the required mechanical intensity increases (whether it be when lifting a heavy object or doing vigorous exercise, etc.), motor units will be recruited with a higher recruitment threshold, which will allow greater generation of muscle strength (García-Baró and Vaticón-Herreros, 2006; Enoka, 2015). Not all muscles have the same recruitment threshold values for their motor units, and both the increase in execution speed (e.g. ballistic contraction) (Enoka, 2015) and the degree of fatigue (e.g. repetitions to failure) (Adam and De Luca, 2003; Enoka, 2015; Potvin and Fuglevand, 2017) or the effect of training (Vecchio *et al.*, 2019), can reduce the recruitment threshold of motor units (they are recruited at lower necessary levels of force values).

The number of simultaneously active cross-bridges is a crucial factor in determining the force-generating capacity of a muscle, considering the fact that motor units made up of a greater number of muscle fibres when recruited produce higher levels of force compared to a muscle motor unit made up of a smaller number of muscle fibres (Dideriksen *et al.*, 2012).

### **Discharge frequency**

Increasing the number of activated motor units increases force production. However, increasing the frequency of discharge of nervous stimuli also generates growth (de Luca and Contessa, 2012, 2015). This aspect is also known as stimulation frequency, and indicates the rate of action potential discharge per unit of time (Vecchio *et al.*, 2019).

To respond to the demands of most motor tasks in a voluntary contraction, a summation of potentials occurs thanks to the increase in the discharge frequency. There is a strong correlation between the discharge frequency and the force generated; the higher the discharge frequency, the greater the muscle tension produced, up to a maximum limit known as tetanic

contraction, from which the force value generated is no longer increased by increasing the stimulation frequency (Maffioletti *et al.*, 2016; Dideriksen, Vecchio and Farina, 2020).

The discharge frequency of the motoneurons and the number of motor units recruited are the two neural variables that most determine the force produced by a muscle, increasing the importance of the stimulation frequency as the force values approach the maximum amount and already a large part of the possible motor units have been recruited. It is suggested that in a maximum contraction the stimulation frequency can translate to up to 75% of the total force (Vecchio *et al.*, 2019).

Finally, as fatigue increases, the motor units increase their stimulation frequency, which together with the reduction in their recruitment threshold facilitates the maintenance of the force necessary for action (Potvin and Fuglevand, 2017).

### **Agonist-antagonist interaction**

When agonist muscles are mentioned, we refer to those whose contraction produces tension in the desired direction of movement, while in the case of antagonist muscles we are referring to those that oppose the movement generated by the agonists (Gabriel, Kamen and Frost, 2006). Furthermore, the coactivation of the antagonist muscles would reduce the force applied by the agonists due to the interference between the forces generated in opposite directions and due to the reciprocal inhibition effect on the agonists (Folland and Williams, 2007; Enoka, 2015).

Therefore, an increase in the ability to voluntarily activate the agonist muscles (through a combination between the increase in the magnitude and frequency of nerve stimulation and the reduction in the inhibition of the descending neural stimulus flow) together with a lower activation of antagonists (mediated by the interaction of reciprocal inhibition and recurrent inhibition depending on the type of motor action), will mean an increase in the generated force (Gabriel, Kamen and Frost, 2006; Folland and Williams, 2007; Enoka,

2015; Siddique *et al.*, 2020). In fact, it has been shown that increased neural stimulus flow to agonist musculature is the greatest predictor of strength gains following a strength-training programme of short duration (Balshaw *et al.*, 2017).

On the other hand, it has been observed that the level of activation of agonist muscles in poorly trained people (after a few weeks of strength training) is similar to those with several years of experience in strength training, while antagonist activation is lower in trained people. This seems to show that modulation of coactivation between agonist and antagonist musculature due to a reduction in antagonist activation could be the main factor in long-term neural adaptation (Balshaw *et al.*, 2019).

However, it must be taken into account that not all actions are optimised by the inhibition of antagonists; many actions require a certain level of coactivation between agonists and antagonists with the objective of stabilising joint displacement and reducing mechanical stress, stabilising fast and precise actions, acting as a brake to control ballistic movements, or stabilising joints adjacent to the one generation action in order to facilitate the completion (Gabriel, Kamen and Frost, 2006; Enoka, 2015).

Therefore, to determine the effect of importance on the interaction between agonists and antagonists, we must keep in mind that each motor action requires a degree of interaction between two factors; on the one hand, the maximum activation of the agonist muscles together with the inhibition of the antagonist to obtain the greatest possible application of force and, on the other, the optimal level of coactivation between agonist-antagonist and thus modulate the appropriate force to perform the task more efficiently.

## 2.2.4 TYPES OF MUSCLE ACTIONS

Force production is based on the contraction possibilities of skeletal muscle fibres (Enoka, 2015), which is generated through the interaction of the contractile protein molecules of actin and myosin, basic components of sarcomeres. Depending on the relationship between the tension that the muscles generate and the magnitude of the resistance to be overcome, there are variations in the length of the active muscle, which serves to define the three main types of muscular actions (muscle contractions): isometric, concentric and eccentric, whose characteristics we will explain below:

### **Isometric**

This term comes from the Greek: “iso” (equal) and “metric” (measurement). It is an action in which a high tension is produced in the muscle, without altering its length or modifying the joint angle (Ratamess, 2012), that is, the resistance is equal to the force produced, or the resistance is immovable, and therefore the total length of the muscle will remain fixed (Faulkner, 2003). From the point of view of physics, no work is performed, and this generally occurs because the external resistance that the muscle opposes to not overcome by the force applied to it (Kraemer and Ratamess, 2004).

Currently, isometric work is proposed as a valid tool to obtain health-related benefits, as it is believed that it could be just as beneficial as dynamic training methods (Lum and Barbosa, 2019). An example of this are the cardiovascular (Inder *et al.*, 2016; Guillem *et al.*, 2020) and musculoskeletal benefits (Suchomel and Stone, 2017).

It has also been seen as an effective tool to strengthen stabiliser muscles and help improve stability and balance, which is especially beneficial for older people or those who are at higher risk of falls (du Plessis, Dembskey and Bassett, 2023).



### **Concentric**

This term comes from Latin: “con” (centrum) with the same center. It is an action where the tension brings the ends of the muscle closer to the center, generating the shortening of the muscular structure, causing the levers to approach and the reduction of joint angles (Knuttgen and Komi, 2003; Ratamess, 2012). They are also called myometric or positive work actions (Faulkner, 2003). Concentric contractions occur when the load to be overcome is less than the individual's maximum strength capacity. In other words, they occur when the force generated by the muscles is greater than the resistance exerted by the external load.

At a metabolic level, this type of exercise has been seen as essential to stimulate muscle protein synthesis and promote muscle development, resulting in an increase in lean mass and significant improvements in both physical function and quality of life (Burd *et al.*, 2010). A higher resting metabolism can facilitate weight loss, maintain a healthy weight and reduce the risk of metabolism-related diseases such as type 2 diabetes (Peterson, Sen and Gordon, 2011).

It has also been described as an effective tool for the treatment of chronic diseases, since it improves muscle function, body composition and general health in populations with various medical conditions, such as cardiovascular diseases, diabetes, osteoarthritis, among others (Peterson *et al.*, 2010).

Finally, concentric strength exercise applied through appropriate loads can help promote bone health (Kelley, Kelley and Kohrt, 2013), which is especially interesting in the prevention of diseases such as osteoporosis and the maintenance of a bone strong structure.

### **Eccentric**

This type of muscular action is also known as negative work (Faulkner, 2003; Ratamess, 2012), since it is a muscular action where the tension generated by the contraction of the sarcomeres does not separate the ends of the muscle. Generally, these actions occur when the force produced by the muscle is less than the external load applied, creating a change in the length of the muscle that is opposite to that of the force vector produced by the resistance to be overcome (Gerber *et al.*, 2006). In this way, eccentric contractions allow the unit formed by the muscle and tendon to stretch, absorbing and storing mechanical energy in an elastic way. This energy is subsequently used to resist movements and promote stronger concentric contractions, taking advantage of the myotendinous stretch-shortening cycle.

There is sufficient evidence to support the fact that eccentric actions increase the activity of muscle cells and anabolic signaling pathways in favour of muscle growth (Suchomel, Nimphius and Stone, 2016; Douglas, Pearson and Ross, 2017). Eccentric contractions are characterised by high peak force generation and low energy expenditure compared to concentric and isometric exercises (between 25 and 50% less) (Proske and Morgan, 2001; Herzog, 2014; Franchi, Reeves and Narici, 2017) which could be explained, in part, by the stabilisation mechanism provided by the action of titin, requiring less ATP to maintain muscle contraction. It has also been shown to be more effective in generating hypertrophy (Franchi, Reeves and Narici, 2017).

All of this translates into strength growth, neural adaptations and better synchronization of motor units, allowing an improved distribution of the workload over a greater number of active muscle fibres in repeated episodes (Hody *et al.*, 2019; Plotkin *et al.*, 2021). This means that eccentric contractions imply lower levels of fatigue during exercises, as well as a lower perception of effort (Hedayatpour and Falla, 2015; Hody *et al.*, 2019), so it may be beneficial for less fit people such as patients with chronic diseases.

## THEORETICAL FRAMEWORK

---

The muscular tension generated from the muscular actions described means that the muscle strength may vary in terms of magnitude, in terms of speed of reproduction and in terms of effects on resistance. Based on the implication that these factors have in the production of force, we can differentiate various manifestations of muscular strength. The purpose of this work is not to carry out an exhaustive analysis of each of them, so we will only focus on the three that have been studied the most in relation to health:

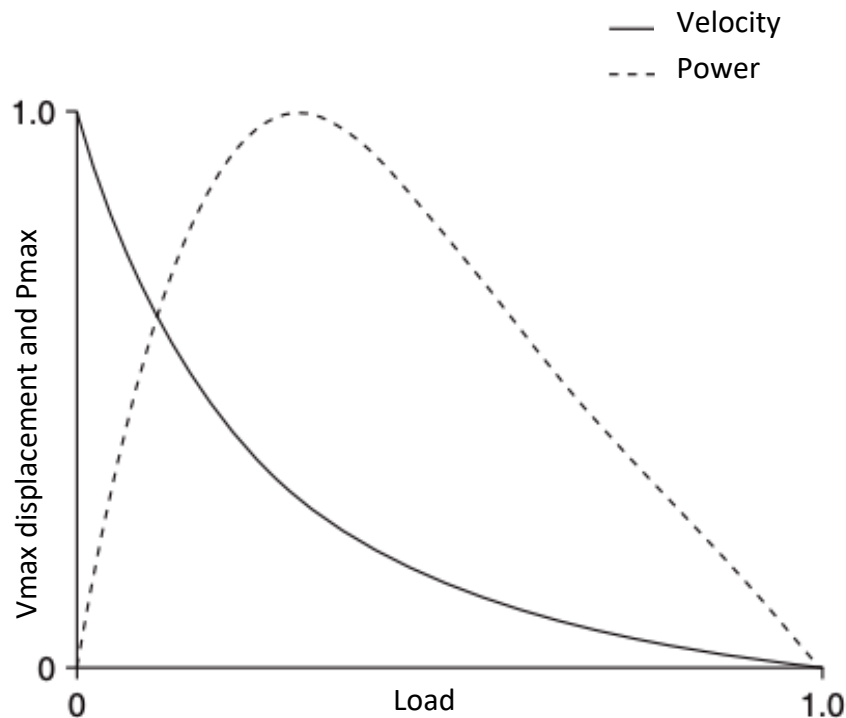
- **The maximum dynamic strength.** This occurs when the muscle produces more force than the resistance to overcome, generating an approach of the levers and reduction of the joint angles after the shortening of fibres (Komi, 2003; Faigenbaum *et al.*, 2012).
- **Isometric maximum strength.** It occurs when there is a generation of tension, but without changes in joint angulation or muscle length (Ratamess, 2012). The maximum muscular force manifested against an insurmountable resistance is usually referred to as maximum voluntary isometric contraction. In these type of contractions, although the length of the muscle does not vary, changes do occur in the length of the muscle fibres and a stretching of the elastic components of the muscle (Brown *et al.*, 2003).
- **Muscular power.** Is the result of the product of the work done divided by the time used to do it, or in other words, the production of strength and speed (Haff and Nimphius, 2012).

In dynamic actions, muscular power ( $w$ ) is the result of the relationship between the magnitude of the displacement of the mass under the effect of gravity (load or weight/force), the magnitude of the load and the time spent for the displacement load, according to the function The mathematical expression that describes this relationship would be:

$$w = \frac{\text{displacement load}}{\text{displacement time}}$$

Thus, for the same load, muscle contraction can manifest different levels of muscle power depending on the speed at which the muscle shortens (Howard, Knuttgen and Komi, 2003).

Traditionally, a relationship has been established between manifested power and the magnitude of the load for a given muscle group, so that as the magnitude of the mobilised load increases, the power increases until a specific load threshold is reached, specific for each muscle group. Based on this load the muscular power shown then decreases, as represented in figure 5. In large part this phenomenon is due to the inverse relationship between the magnitude of the load and the speed at which it is possible to move it during the contraction of the muscle group, since the greater the magnitude of the load, the speed at which it can be moved by the contraction of a muscle group is lower. In this relationship, if the increase in successive loads is greater than the decrease in speed between two successive loads, the power continues to increase. However, if the increase in successive loads is less than the decrease in speed between two successive loads, the power decreases.



**Figure 5.** Force-velocity and force-power relationship for concentric contractions of skeletal muscle. Force, speed and power are normalised with respect to maximum isometric force ( $F_{max}$ ), maximum shortening velocity ( $V_{max}$ ) and maximum power ( $P_{max}$ ) respectively.

The importance of knowing the mechanical power produced in an exercise lies in the fact that it defines the degree of efficiency with which the neuromuscular system acts when performing a specific movement, since it expresses the amount of work produced in a given time (Enoka, 2015).

### 2.2.5 METHODS OF EVALUATION OF MANIFESTATIONS OF MUSCULAR STRENGTH

The evaluation of maximum muscular strength and its different manifestations can be carried out in various ways, depending on the manifestation of muscular strength that is desired to be measured and the objectives of the evaluation. The methods most used in scientific research are presented below.

#### **Maximum dynamic strength**

This form is the most common, the simplest and the cheapest method of measuring strength. In principle, it only serves to determine the maximum dynamic strength, but it does not give us information on the behavior of the muscular action throughout the range of movement, nor on the behavior of muscular action during the mobilisation of submaximal loads. The most common expression of this type of strength is the maximum dynamic concentric contraction. The maximum load that can be moved once with proper technique in a given motor action is known as one maximum repetition (1RM). The 1RM is currently considered the “*Gold Standard*” (Bernard *et al.*, 2008). As it is a maximum strength test, there are some performance guidelines in order to prevent injuries, such as performing it only with subjects who have some experience or choosing exercises that involve large muscle groups, so that they are more suitable to withstand heavy loads (Bernard *et al.*, 2008).

However, determining 1RM through a direct method requires a large amount of time and a certain degree of physical effort from the evaluator, performing the protocol correctly (Niewiadomski *et al.*, 2008). Therefore, in the case of people with MS who present marked muscle weakness as well as high levels of symptomatic fatigue, its calculation may be impossible (Wens *et al.*, 2015). Furthermore, in many cases health and prescription professionals do not have enough time to carry out this type of test, so it would be convenient to have other faster and equally valid alternatives to quantify the maximum strength that serve as a basis for exercise prescription.

### **Isometric maximum strength**

From the evaluation point of view, the measurement of isometric strength presents certain advantages, such as the simplicity in its implementation, both for the evaluator and for the evaluated, presenting a low risk of injury (as long as they are carried out correctly), and the high reliability of the results when the protocol is carried out correctly.

When evaluating, we must try to obtain a valid and reliable measurement, for which we must reduce all those aspects that may interfere with obtaining objective results as much as possible. The appropriate choice of the joint angle is important, since the manifested isometric strength is influenced by the joint angle in which it is measured (there is no displacement), by the length of the lever (distance between the point of application of the force and the axis of the joint on which the muscular action acts), and the angle of the joints on which the synergistic and antagonist groups act (Brown *et al.*, 2003).

Regarding the duration of action, it is well established that five-second isometric contractions are long enough to allow for peak maximal strength development. Furthermore, it is estimated that participants can only maintain maximum strength for a period of less than or equal to one second (Brown *et al.*, 2003).

The most used devices to evaluate isometric strength are:

**Hand grip dynamometers.** These are portable devices that measure grip strength and are widely used to evaluate isometric strength of the hand and forearm muscles. These devices have a spring designed to deform when force is applied to the two opposing spring handles, so the amount of twisting is directly related to the strength exerted. They can be found in various models and measurement ranges.

**Wired blood pressure monitors.** These are composed of a piece on which the force is applied, which is connected by a cable to a dynamometric spring; for example, a spring which has a length variation is directly proportional to the tension to which it is subjected, and a display that marks the variation in length of the spring during the application of strength or, depending on the known resistance to the twisting of the spring, it displays the amount of force applied to make the spring to twist instead of the change in length. These can be used to assess the static strength of numerous muscle groups throughout the body and measure the maximum strength developed during the contraction, as well as other relevant parameters such as the duration of the contraction and the strength curve over time.

**Load cells.** This is actually an electrical measurement principle, which can be applied to both handgrip and cable dynamometers. It consists of interposing a material with extensometric characteristics between the point of traction (pressure) and the point of application of the manifested force. This material is a conductor that offers resistance to the passage of the electric current that varies depending on the degree of distortion at which the said material is subjected. The electrical resistance offered during the application of force is transmitted through a voltage transducer to a digital computer receiver. The magnitude of the variation in electrical resistance will be proportional to the force applied. So, it allows you to view the force value in real time or to collect the data for subsequent analysis and processing. Today, this technique is widely used as the most reliable and accurate method of

measuring strength. This principle is the most commonly used in both domestic and industrial scales.

### **Muscle power**

The most traditional method to measure muscle power is the use of a position transducer (encoder) that records the displacement of the load over time, with a variable data acquisition speed, usually 1000 data per second (1000Hz). Knowing the magnitude of the load, the length of its displacement and the time spent moving it, we determine the power. Since speed throughout the range of motion is not constant in natural actions, the manifested power varies throughout the movement. Depending on the time interval in which we measure this displacement, the power will be different, and we can speak of average power (average throughout the entire range of movement) or peak power (maximum power manifested at some point during the range of movement) (Cronin and Sleivert, 2005; Miyaguchi and Demura, 2008; Meylan *et al.*, 2015). It is mentioned that the average power produced during an exercise is an index of the ability or efficiency with which the strength generated in the muscle mass is transmitted through body segments. Therefore, it could be considered as a global indicator of the neuromuscular capacity to perform movements against certain magnitudes of resistance.

The speed of movement of the load (and therefore the calculation of power) can also be determined by kinematic recording (images) of the movement of the load, by using accelerometers placed on the load, or by recording the angular velocity using electrogoniometers (Izquierdo *et al.*, 2001; Petrella *et al.*, 2005).

Therefore, with any of the aforementioned instruments, in order to evaluate power it is necessary for the subject to mobilise a known load at the highest possible speed and measure both time and displacement in order to calculate the speed and, subsequently, the power. The load used in this type of assessment is usually a percentage of the maximum force, whether measured



in isometric conditions (Petrella *et al.*, 2005) or with the 1RM test (Naclerio, 2000).

### 2.2.6 MUSCLE QUALITY

The term muscle quality (MQ) refers to the relationship between the muscle force produced per unit of activated muscle mass (Cruz-Jentoft *et al.*, 2019). This concept, also known as specific strength (Hairi *et al.*, 2010), is taking on special importance from a scientific point of view, since its relationship with health and muscle functionality has been demonstrated (Moore *et al.*, 2014).

Additionally, relative force production (ratio of maximal strength to a specific measure of body size: lean mass or cross-sectional area) is often used as a way to standardise the comparison of muscle quality between individuals (Kennis *et al.*, 2014).

Also, sometimes the MQ refers to the relationship between the muscular power manifested in relation to the unit of activated muscle mass and can be a way of approaching the study of muscle functionality (Fragala, Kenny and Kuchel, 2015). In an article by McGregor *et al.* (2014), the potential factors on which muscle quality could depend were analysed, listing: muscle size, type of fibres, muscle architecture, aerobic capacity, intermuscular adipose tissue, degree of muscle fibrosis or neuromuscular activation, among others (McGregor, Cameron-Smith and Poppitt, 2014).

Relativising strength with muscle mass helps to understand functional impairment in a much more meaningful way than if muscle mass or strength are analysed separately (Barbat-Artigas *et al.*, 2013; Straight, Brady and Evans, 2015). Therefore, the concept of muscle quality was introduced to help explain age-related pathological decreases in relative muscle strength (Lynch *et al.*, 1999; Cruz-Jentoft *et al.*, 2019). In the case of chronic-degenerative pathologies, relativising strength with muscle mass is necessary so that behavior and functional deterioration can be understood in a more

comprehensive way than by analysing muscle mass or strength independently (Barbat-Artigas *et al.*, 2013; McGinley, Goldschmidt and Rae-Grant, 2021). Currently, muscle quality is considered a more relevant measure of health than muscle strength (Correa-de-Araujo *et al.*, 2017).

MQ is intrinsically related to the functional performance of older people and can be an independent predictor of the functional fitness of the lower limbs, with values higher than aerobic performance and fat mass (Misic *et al.*, 2007); these statements are based on a study where aerobic performance and fat mass explained only between 5% and 6% of the variability of the dynamic performance of the functional fitness of the lower limbs, while MQ explained 29% to 42% of performance variability (Kuschel, Sonnenburg and Engel, 2022).

Muscle quality is not a common object of study in patients with MS. However, quantifying MQ can be an interesting strategy to explain the gains in functional capacity that are observed with the practice of physical exercise and that cannot be explained solely by gains in strength and/or muscle mass.

# 2.3 MUSCLE STRENGTH IN PEOPLE WITH MULTIPLE SCLEROSIS

## 2.3.1 STRENGTH PRODUCTION

There are several studies that have proposed analysing muscle function in people suffering from MS. The first people to do so date back to the 1980s. Thus, on the one hand, Armstrong *et al.* (1983) compared the isokinetic assessments of a group of people with MS with another group made up of healthy individuals, and observed that they presented lower force peaks at all angular speeds (Armstrong *et al.*, 1983). On the other hand, Chen *et al.* (1987), in isometric and isokinetic tests, found how the group of people with MS generated muscle tension in the extensor and flexor muscles of the knee more slowly than the healthy people with whom they were compared (Chen, Pierson and Burnett, 1987).

Later, in the 1990s, several studies continued to examine the force-generating ability of MS patients. Ponichtera *et al.* (1992) studied a small sample of people with MS and described how in the knee extension exercise, these people were not able to perform the movement as quickly as healthy subjects (Ponichtera *et al.*, 1992). Petajan *et al.* (1996) found lower values of maximum isometric strength, this difference being greater in the lower limbs than in the upper (Petajan *et al.*, 1996).

Following this line, in recent years there has been an exponential increase in work that has focused on the study of the characteristics of the skeletal muscle of patients with MS. Regarding the loss of muscle mass, there is some controversy, as some studies have found how these patients present lower levels of total lean mass (Wingo, Young and Motl, 2018), but others have only reported differences in specific body segments, and not in total lean mass (Pilutti and Motl, 2016).

The same does not occur in terms of maximum muscle strength values, where everyone concludes that there is a loss compared to healthy subjects

(Wens *et al.*, 2014). More specifically, they have reported losses of strength of between 30% and 70% (Fimland *et al.*, 2010), affecting the lower limbs to a greater extent. It has been estimated that 70% of people with MS have leg weakness (Hoang *et al.*, 2014), which has been attributed to injuries throughout the CNS, which cause greater nerve dysfunction in the longer pathways (Stevens *et al.*, 2013; Hoang *et al.*, 2014).

In the case of maximal isometric quadriceps strength, previous findings are consistent (Lambert, Archer and Evans, 2001; Garner and Widrick, 2003; Ng *et al.*, 2004; Carroll *et al.*, 2005), reporting a reduction in the muscular capacity to generate strength. Furthermore, loss of strength is highly correlated with reduced the CSA, leading to the final conclusion that changes in skeletal muscle characteristics in MS may affect its function.

Another aspect of loss of neuromuscular function in lower limbs is the observation of an alteration in the speed of muscle contraction. In a systematic review, studies that compared muscle mechanical function in knee flexion and extension exercise between people with MS and healthy individuals were analysed, demonstrating that in people with MS there is an alteration in contraction speeds despite the fact that the force-speed relationship followed the same pattern as in healthy subjects (Jørgensen *et al.*, 2017). In this case, the speed of execution of eccentric actions was less affected than that of concentric actions. These differences were more evident at higher execution speeds (Cruickshank, Reyes and Ziman, 2015). This could be due to a combination of two interrelated factors: muscle power and the product of contractile force and contraction speed.

It is currently unknown whether these muscle strength deficits occur due to the disease is own alterations, physical inactivity, or a combination of both causes. A study attempted to answer this question by focusing on the impact that the change in muscle architecture in people with MS had on force production, reaching the conclusion that the architectural changes that occur in the disease are important in order to explain, at the same time, at least in part, reductions in muscle strength (Kirmaci *et al.*, 2021).

It has also been described that the reduction in the strength and power of the muscles of the lower extremities negatively influences walking performance (Mañago *et al.*, 2019, 2020; Yang *et al.*, 2019; Ramari *et al.*, 2020), balance (Citaker *et al.*, 2013), the functional capacity of lower limbs (Ramari *et al.*, 2020; Ozkul *et al.*, 2022) and a greater risk of falls (Cameron and Nilsagard, 2018).

Gait abnormalities, decreased speed, cadence, and step length, cause difficulty walking, which is present in 41% of MS patients (Thoumie *et al.*, 2005; Cameron and Wagner, 2011; Larocca, 2011; Broekmans *et al.*, 2013; Wagner *et al.*, 2014; Davies *et al.*, 2017). Of these patients, 70% said that difficulty walking was "the most challenging aspect of their disease" and 75% stated that it interfered with the actions of their daily lives (Larocca, 2011). Significant correlations have been shown between gait parameters and the strength of the quadriceps and hamstring muscles (Güner *et al.*, 2015), showing how gains in quadriceps muscle strength can represent an improvement in independence for carrying out activities of the body, for daily life and, with it, greater autonomy in these people. Furthermore, the delay in motor responses decreases the ability to move and increases the risk of falls (Cameron *et al.*, 2013; Hoang *et al.*, 2016).

On the other hand, both static and dynamic balance is also substantially impaired due to the loss of strength in the lower limbs (Citaker *et al.*, 2013) and represents an important problem due to the close relationship between balance and the risk of falls (Sosnoff *et al.*, 2011).

These motor difficulties may contribute to patients experiencing lower levels of physical activity, reduced quality of life (Coote, Hogan and Franklin, 2013; Mazumder *et al.*, 2014), reduced independence (Stevens and Lee, 2018), and a higher risk of injury (Burd *et al.*, 2010; Gianni *et al.*, 2014) compared to the healthy population and, with it a potential increased risk of mortality from all causes (Srikanthan and Karlamangla, 2014; Li *et al.*, 2018) as well as developing cardiovascular diseases (Carbone *et al.*, 2020; Damluji *et al.*, 2023), metabolic syndrome (De Lima *et al.*, 2020; Fraser *et al.*, 2022) and osteoporosis (Verschueren *et al.*, 2013; Bettis, Kim and Hamrick, 2018).

Although loss in muscle strength is clearly evidenced in people with MS compared to healthy people, it is still not clear whether such deficits differ between patients depending on their developmental typologies and degree of neurological disability.

### 2.3.1.1 MUSCLE ASYMMETRY

Muscular strength asymmetry, defined as an abnormal difference in the capacity to generate strength between limbs or muscle groups on one side of the body and the other, has been the subject of interest in several studies in recent years, particularly in literature on strength and conditioning, due to its implication in injuries and sports performance (Bond *et al.*, 2017; Bishop, Turner and Read, 2018; Stadnyk *et al.*, 2023).

Currently, it is commonly established that the presence of functional asymmetry is considered as such, when there is a difference greater than or equal to 10% in the strength manifested unilaterally between contralateral muscle groups, applying this criterion in healthy populations, athletic populations and in populations with pathologies, including people with MS (Ithurburn *et al.*, 2015; Dai *et al.*, 2019).

However, a more recent perspective questions the use of predetermined thresholds to establish asymmetry, due to the specific nature of the task, the way it is measured, and the population in question (Dos'Santos *et al.*, 2017; Bishop *et al.*, 2019; Read *et al.*, 2021) and the diagnostic criteria are made more flexible by proposing a more individual approach based on the sample and individual variability (Bishop, 2021; Dos'Santos, Thomas and Jones, 2021; Parkinson *et al.*, 2021).

The evaluation of muscle asymmetry is carried out with different manifestations of strength, the isokinetic dynamometer is considered the “*Gold Standard*” for measuring strength due to its high reliability when measuring the maximum isometric and isokinetic torque in vivo (Impellizzeri *et al.*, 2007; Tsiros *et al.*, 2011) and therefore it is the most used in the hospital context, but it is often unfeasible to use expensive instruments in a non-hospital environment.

However, in normal life isokinetic actions do not occur, and in addition to make an isokinetic evaluation it is necessary to define at what angular speed the measurement is going to be carried out, since the force manifested in isokinetic actions is different at different angular speeds. Additionally, poor reporting and standardisation of appropriate dynamometer testing protocols in the literature pose additional challenges when assessing asymmetries in strength (Baltzopoulos *et al.*, 2012). Functional performance tests, including various jump tests (Bishop *et al.*, 2017), have been proposed as valid and reliable field-based alternatives to single-joint force measurements performed on an isokinetic dynamometer (Maulder and Cronin, 2005; Impellizzeri *et al.*, 2007).

But recent evidence suggests that asymmetries determined from field tests have presented low reliability due to high variability between sessions (Pérez-Castilla, Boullosa and García-Ramos, 2021). There are also methodological differences in the calculation of asymmetry scores, with various rates reported in the literature. Often, asymmetries are calculated as a percentage, where a limb is normalised based on the reference limb (Eitzen *et al.*, 2010; Ceroni *et al.*, 2012; Palmieri-Smith and Lepley, 2015; Schmitt *et al.*, 2015; Leister *et al.*, 2018) although some rates divide the absolute difference between limb values by the value of the desirable limb (Impellizzeri *et al.*, 2007; Jones and Bampouras, 2010; Laroche, Cook and MacKala, 2012).

Both approaches require a distinction between injured/uninjured, right/left, and dominant/non-dominant limbs, where one limb is assumed to be the stronger or better performing of the two. Alternatively, the numerator can be divided by a statistic derived from the values of both extremities, such as the mean or the sum of the minimum and maximum value (Bell *et al.*, 2014; Bailey *et al.*, 2015; Dai *et al.*, 2019). However, there are limitations associated with selecting a limb or reference value which can lead to inflated scores and different skewness values depending on which limb is stronger (Bishop *et al.*, 2016).

In people with MS, weakness on one side of the body is often an early symptom of the disease, primarily in the lower extremities (White and Dressendorfer, 2004; Larson *et al.*, 2014). This asymmetric pattern results in

differences in the function and performance of contralateral muscle groups (Chung *et al.*, 2008; Kalron, Achiron and Dvir, 2011; Larson *et al.*, 2013; Sandroff, Sosnoff and Motl, 2013; Rudroff *et al.*, 2014; Proessl, Ketelhut and Rudroff, 2018; Rudroff and Proessl, 2018).

To date, there are few studies that have analysed the possible presence of asymmetry in people with MS. Of all those that we have been able to locate, the vast majority have focused on analysing the differences between the lower limbs (Chung *et al.*, 2008; Larson *et al.*, 2013; Proessl, Ketelhut and Rudroff, 2018) including measures of strength, muscle activity and load beared (Rudroff *et al.*, 2014; Ketelhut *et al.*, 2015; Kalron *et al.*, 2016). In them, asymmetry has been established when the difference between both limbs was greater than 10% (Chung *et al.*, 2008; Andreu *et al.*, 2020; Farrell *et al.*, 2021), which has given rise to results that have shown differences of between 10 and 38% in force production between both legs in people with MS.

All of this has been associated with mobility problems, gait impairment, postural instability, increased energy expenditure from movement, and the early onset of fatigue in these people (Chung *et al.*, 2008; Larson *et al.*, 2013; Wens *et al.*, 2014; Rudroff and Proessl, 2018).

Even so, today the study of asymmetry in people with MS continues to present certain limitations, such as the small size of the samples studied (Proessl, Ketelhut and Rudroff, 2018; Farrell *et al.*, 2019) and limiting the sample to women only (Chung *et al.*, 2008) or to those with a certain EDSS (Farrell *et al.*, 2021).

Furthermore, existing studies to date have not established comparisons between groups of people with MS of different evolutionary type or degree of neurological disability. We could hypothesise that in the early stages of the disease, when the degree of disability is lower, symmetry would not have to be significantly affected, but as it progresses and more injuries occur in the CNS, muscle symmetry could be altered. Regarding the evolutionary typology, it would be logical to think that in those with RRMS, during the course of an outbreak, muscle asymmetry occurs (or increases) due to the inflammation of the injuries in the CNS and that once the outbreak subsides, it decreases or



increases or disappears. Differently, those with a progressive course of the disease such as those with SPMS and PPMS.

As a consequence of all of the above, knowing and understanding the asymmetry in the force production in the lower limbs in people with MS who present different degrees of disability and evolutionary typology could help in decision making when offering the most appropriate intervention strategy possible for the management of the disease in each case.

### 2.3.2 STRENGTH TRAINING

There is a growing body of research on the effects of physical exercise in people with MS, which has grown considerably in the last decade (Motl, 2020). Aerobic exercise has traditionally been the most recommended in people with MS (Motl and Gosney, 2008). However, in recent years, interest in strength training has grown, due to the promising results found in older people (Lopez *et al.*, 2018) or in populations with neurological diseases (Roeder *et al.*, 2015). In MS, important improvements have also been observed in different neuromuscular variables, mainly muscle strength (Kjølhede, Vissing and Dalgas, 2012). Furthermore, previous studies have shown improvements in functional capacity after the implementation of strength training programmes in MS sufferers (White *et al.*, 2004).

Although, strength training has a greater impact on the variables related to the neuromuscular component, other psychophysiological variables, such as the perception of fatigue, can also be improved with the implementation of this training modality. High symptomatic fatigue, a common symptom in MS that affects around 53-92% of patients (Flachenecker *et al.*, 2002), negatively impacts functional capacity, quality of life or balance (Kalron *et al.*, 2016). Therefore, an improvement in this variable after carrying out a strength training programme will lead to substantial improvements in some of the main symptoms of the disease (Andreasen, Stenager and Dalgas, 2011).

Strength training improves the psychosocial profile of people with chronic diseases including MS, for example by improving levels of anxiety, depression, improving health-related quality of life, pain symptoms or physical self-perception (Dalgas *et al.*, 2010; Kierkegaard *et al.*, 2016).

Some research has indicated that strength training has the capacity to improve heart rate variability, a variable that reflects the regulation of the central and peripheral nervous system in populations with chronic diseases and in people without them (Caruso *et al.*, 2015). Along these lines, it has been shown that strength training increases the activity of the central nervous system (Carroll, Riek and Carson, 2001), increasing the activity of the peripheral nervous system and decreasing that of the central (Gambassi *et al.*, 2019).

However, these results have not been confirmed in the MS population. Nocturnal heart rate variability (a time when heart rate is primarily controlled by the peripheral nervous system) is a reliable indicator of autonomic function (Stein and Pu, 2012). Therefore, an improvement in the heart rate variability measured during the night translates into a more optimal interaction of the central and peripheral nervous system (Gouin *et al.*, 2013). Along these lines, an improvement in these variables could lead to, among other benefits, better sleep quality (Gouin *et al.*, 2013), another of the most common symptoms in MS.

### 2.3.3 CHARACTERISTICS OF MUSCLE STRENGTHENING PROGRAMMES

Exercise programmes must be individualised to meet the needs of each person; improvement of strength, cardiovascular endurance, balance, coordination, fatigue... considering initial deficiencies and abilities (White and Dressendorfer, 2004; Vollmer *et al.*, 2012). Additionally, the prescription must detail all components of the FITT; frequency, intensity, time and type of exercises to be performed (Vollmer *et al.*, 2012).

In the existing literature to date, different strength training programmes can be found implemented in people with MS, but a specific programme that is considered more effective than the rest has not yet been found. Thus we find programmes with training durations ranging from 8 weeks (Moradi *et al.*, 2015; Moghaddam *et al.*, 2021) to 24 (Jørgensen *et al.*, 2019; Gutiérrez-Cruz *et al.*, 2020), although periods of 12 weeks are more common (Aidar *et al.*, 2018; Grazioli *et al.*, 2019); frequencies ranging from twice a week (Callesen *et al.*, 2019) to 2 (Fimland *et al.*, 2010); programmes composed of only one exercise (Manca *et al.*, 2017) to programmes with 15 exercises (Keser *et al.*, 2013); volumes from one set with 6 to 15 repetitions per exercise (White *et al.*, 2004) up to five sets for 6-12 repetitions (Kjølhede *et al.*, 2015); moderate intensities at 60-75% of the maximum repetition (1RM) (Andreu-Caravaca *et al.*, 2022) to very high intensities of 95% 1RM (Karpatkin *et al.*, 2016); and, finally, recovery times between sets of 30 seconds (Sabapathy *et al.*, 2011) up to 180 (Manca *et al.*, 2017).

The diversity of approaches in the management of variables requires an exhaustive study of the global impact of strength training on neuromuscular and psychophysiological variables, as well as the determination of the optimal training dose that provides maximum benefits to people with MS. Based on this, general exercise recommendations have been established for those with a mild or moderate disability. These recommendations include performing aerobic exercise 2 to 3 days a week, lasting 10 to 30 minutes per session, and strength training 2 to 3 days a week, which consists of performing 1 to 3 sets of each exercise, with between 8 and 15 repetitions per exercise, and between 5 and 10 exercises per session.

The work intensity should be at least moderate, and should be in the range between 11 and 13 on the Borg Scale or between 40 and 60% of peak oxygen consumption or maximum heart rate. Progressions should be carried out by increasing the duration or frequency, that is, starting with 2 weekly workouts to progress to 3, performing 10 minutes of aerobic exercise per session to progress to 30, etc. (Kalb *et al.*, 2020; Motl, 2020).

Although, the choice of exercises will be determined in part by the person's degree of disability, it is recommended that the programmes be composed of integrated exercises, combining strength, endurance, flexibility, balance and coordination (Gobbi and Carraro, 2016). Additionally, you should focus on the major/large muscle groups, especially the lower extremities, and include those muscle groups that are the weakest and/or most functionally deficient. There should also be adequate rest between sets/muscle groups of between 2 and 4 minutes. A day of rest should also be given between resistance training sessions, but sessions can be performed on the same day as aerobic exercise training, depending on tolerability.

### 2.3.4 REFERENCE VALUES

Reference values are important tools in various fields, including medicine, health, and physical performance. These values establish ranges or standards that help evaluate and compare the results of tests or measurements carried out on individuals or populations (Sikaris and Sikaris, 2014; Ozarda, 2016; Ozarda, Higgins and Adeli, 2018). The usefulness of reference values lies in several aspects:

- From a diagnostic standpoint, they can help healthcare professionals determine whether test results fall within a range considered normal or abnormal. This is especially useful in diagnosing diseases or medical conditions.
- Progress tracking also allows you to evaluate an individual's progress over time. By comparing current results to baseline values you can determine if there have been improvements or changes in fitness, health, or performance.
- For the individualisation of treatment, knowing the reference values by health professionals can help them adapt treatments or training programs in an individualised manner. This allows each person's specific needs to be addressed and realistic and achievable goals set.

## THEORETICAL FRAMEWORK

---

- Depending on how far the patient is from the average values, different objectives can be set, and realistic goals and objectives can be established.

Based on the large number of utilities they present, in the existing literature we can find reference values with different objectives for different areas, on different values and with different populations; for example to detect abnormalities based on parameters considered normal or abnormal, for example leptin (Gijón-Conde *et al.*, 2015) to present cut-off points, see BMI (body mass index) and other anthropometric values in different populations, such as children (Virani, 2011) or to offer muscle strength values in different populations in order to use them as a starting point to develop appropriate treatment objectives (Benfica *et al.*, 2018).

In the case of people with MS, as far as we know, there are no reference values for maximum muscle strength in the lower limbs, but it would be interesting to have them to locate patients according to their capacity to produce force, taking into account variables such as the evolutionary type or the degree of neurological disability.

Assessing muscle strength is important for several reasons; first, muscle strength reference values provide a point of comparison for evaluating an individual's muscle function. By comparing strength test results to reference values established for the general population or specific groups (e.g., age and gender), it can be determined whether a person's muscle strength is above, within, or below the ranges considered normal. This helps identify possible muscle deficiencies or weaknesses.

Secondly, they can be used by health professionals to diagnose medical conditions related to muscle strength (Yu, Leung and Woo, 2013). By comparing strength test results to appropriate reference values, the presence of muscle weakness or decreased strength relative to established standards can be identified. This can help detect neuromuscular diseases, musculoskeletal disorders, or other conditions that affect muscle function (Bohannon *et al.*, 2006).

Third, these reference values are also useful for monitoring progress in training or rehabilitation programmes. By establishing an initial baseline and performing periodic measurements of muscle strength, you can determine if there have been improvements or changes in strength over time the long of the time. This is especially relevant in athletes, patients in rehabilitation or people who perform physical exercise programmes to improve their muscle strength (Van Der Horst *et al.*, 2017; Niederer *et al.*, 2018).

In the case of people with MS, the extent or changes in strength deterioration experienced in many cases cannot be detected solely by comparing the values of the same individual over time, so specific values are necessary (Bohannon *et al.*, 2012). Furthermore, health and exercise professionals who treat these people encounter serious difficulties in their prescription work due to the lack of reference data on muscle strength in this population, taking into account each developmental type and degree of disability (Milo and Miller, 2014).

For this reason, it is considered of special importance to offer these professionals reference values that take the individual characteristics of each patient into account to determine their situation with respect to the group to which they belong and, from there, to be able to prescribe based on their individual needs.

# **OBJECTIVES**

### 3 OBJECTIVES

In view of the publications reviewed to prepare the background of this thesis, we have proposed the following general objective. To do this, we have proposed to carry out three studies with specific objectives that aim to answer it. All of them are detailed below:

#### **General objective**

To evaluate the different manifestations of muscular strength in a population of patients with MS and to compare these evaluations based on gender, developmental type and degree of disability, as well as to study the asymmetry of these manifestations of strength.

#### **Specific objectives**

##### Objectives of study 1:

1. To offer reference values of the maximum dynamic force (1RM) and isometric force (MVIC) of the knee extensors in people with MS of different degrees of neurological disability and developmental types.
2. Examine the degree of asymmetry in force production between both extremities.

##### Objectives of study 2:

1. Compare the muscle quality of the knee extensors in the main manifestations of strength (isometric, dynamic and muscle power) between patients with different degrees of neurological disability and evolutionary forms of the disease.
2. Provide reference values related to muscle quality.



### Objectives of study 3:

1. To analyse the absolute reliability in the assessment of the maximum isometric strength of the knee extensors.
2. To study the correlation and prognostic value that maximum isometric strength has in predicting dynamic maximum strength (1RM).

# **GENERAL METHODOLOGY**

## 4 GENERAL METHODOLOGY

### 4.1 SAMPLE

The selection of the samples of the studies that we have published for the completion of this thesis was obtained from the participants of a project focused on improving strength in people with MS throughout Castilla y León. This project began more than fifteen years ago in the association of MS patients of León (Aldem) and was promoted by the government of Castilla y León, later spreading to the entire community, thus joining the associations of Palencia, Ponferrada, Valladolid, Zamora, Miranda de Ebro, Burgos, Soria and Segovia. The project has attracted a lot of interest and currently involves more than 250 patients.

The programme offered to these patients consists of prescribing an individualised strength training programme as a means to improve their autonomy. In order to participate in the programme, first an assessment of the functional capacity of each patient is carried out and training to improve strength is prescribed individually. These assessments are carried out approximately every 6 months and the maximum isometric and dynamic strength is measured. In addition, occasionally, densitometry is performed every two years to see the changes in the bone mineral, lean and fat component in each patient, both segmentally and in the entire body.

Thus, there is currently a general database in which all patients who have been part of the programme are registered. Over time, data have been accumulated both longitudinally and transversally related to the medical history of each patient: age, contact telephone number, type of illness, date of diagnosis, pharmacological treatment (if any), suffering from other diseases and, where appropriate, the treatment of said comorbidities, the most affected side of the body, previous experience in performing physical exercise and

limiting factors for exercising. The degree of neurological disability is also assessed and recorded using the Expanded Disability Status Scale (EDSS).

All this information is accompanied by data related to the maximum manifestations of both isometric and dynamic strength or 1RM and power. At times, where necessary, unilateral data were also obtained from them. In addition, prior to each assessment, the length of the lever is measured, measured from the axis of rotation of the knee and the point of application of the force on the lever of the machine, and the angle of flexion of the knee is also measured when determining the maximum isometric strength.

## 4.2 GENERAL SUMMARY

The modality of this doctoral thesis is by compendium of publications, so the methodology and results of this thesis are described throughout different scientific articles published in indexed journals in the field of Sports Sciences.

Strength is an important factor linked to health, both for promoting people's independence and for reducing the risk of mortality from all causes. In the case of people with MS, decreased strength values have been observed compared to their healthy peers, especially lower performance of the lower limbs. This affects the correct performance of activities of daily living such as getting up, climbing stairs or sitting.

The functionality of patients with MS is not associated to the same degree with the different manifestations of strength, nor with the absolute or relative ways of expressing this strength. Therefore, it is recommended to take muscle quality into account, since through the relationship between lean mass and force production, an index of the level of functionality of muscle tissue is obtained that is much more specific than the expressed strength levels in absolute units.

The professionals in charge of prescribing exercise encounter serious difficulties, mainly the lack of reference values that contextualise the patient's situation, such as the degree of disability or the evolutionary type they present.

Taking all this into account, it is even more important in this population to prescribe exercise on an individualised basis based on the clinical and functional situation and the needs of each patient. The determination of 1RM is currently the gold standard of prescription on which the different loads to work with are usually determined, but establishing it requires time that many professionals do not have, which represents a barrier to calculating this parameter and there by prescribing strengthening exercise in a personalised way.

Therefore, it is also convenient to have a tool that allows you to quickly and easily estimate the individual 1RM of each person. For this purpose, one of the most recommended methods in current literature is to calculate the maximum isometric strength (based on the relationship between both variables, estimates obtained in different populations not affected by MS). Estimating the maximum isometric strength from equations obtained in patients with MS, with different evolutionary types and degrees of disability, will facilitate competent professionals in prescribing strengthening exercise for people, with methods validated in patients with MS depending on each of their initial levels of strength.

## 4.2.1 STUDY 1

**Portilla-Cueto K**, Medina-Pérez C, Romero-Pérez EM, Hernández-Murúa JA, Oliveira CEP, de Souza-Teixeira F, González-Bernal JJ, Vila-Chã C, de Paz JA. Reference Values for Isometric, Dynamic, and Asymmetry Leg Extension Strength in Patients with Multiple Sclerosis. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Nov 2;17(21):8083. doi:10.3390/ijerph17218083. PMID: 33147859; PMCID: PMC7662302.

### Introduction

Multiple Sclerosis is a demyelinating disease of the central nervous system that emerges most frequently in young adults (Alroughani *et al.*, 2016). Its clinical evolution usually entails neurological deficits that include muscle weakness, more evident in lower limbs (Motl and Pilutti, 2012). Furthermore, this weakness in several cases appears differently between the contralateral limbs. This can have important consequences on their autonomy and quality of life.

Although exercise was not recommended for these people at the end of the 20<sup>th</sup> century, in recent years a strong body of research has demonstrated its benefits in MS sufferers, especially muscle strengthening exercise (Sandoval, 2013; Halabchi *et al.*, 2017; Jørgensen *et al.*, 2017; Manca, Dvir and Deriu, 2019). But to achieve greater benefits, it is recommended that training programmes be individually scheduled (Kraemer *et al.*, 2002) taking the elements of the FITT acronym (frequency, intensity, time and typology of exercises) that make up any exercise programme into account.

Although there are different types of muscular actions (Zdero, 2016), commonly, strength training is aimed at improving dynamic maximum strength, and strength exercise programming is established based on a maximum repetition or 1RM individual for each person (Ratamees *et al.*, 2009; Jørgensen *et al.*, 2017). This underlines the importance of measuring or estimating 1RM in order to prescribe exercise in an individualised and scientific manner. It is also

convenient to assess the maximum strength to create reference values that allow a person to be located within the population segment to which they belong to determine their individual needs.

The absence of reference data, to the best of our knowledge, makes the prescription work of health professionals difficult and makes it difficult for them to contextualise their patients with others of a similar age, clinical evolution or degree of disability.

The objective of this work was to develop reference values of the maximum dynamic (1RM) and isometric (MVIC) forces of the knee extensors for MS patients with different degrees of disability and types of MS, and to examine the degree of asymmetries between the lower extremities in force generation.

### **Methodology**

#### ***Participants***

The first evaluation of muscle strength of the leg extensors carried out when the patients first joined the physical exercise programme was selected from the general database. Complete data were obtained from 390 MS patients (149 men and 241 women) of different ages. The patient inclusion criteria were to have a confirmed diagnosis of MS based on McDonald's (2001) criteria (McDonald *et al.*, 2001), in addition to having the ability to ambulate with or without assistance, and the ability to perform the strength assessment.

For the analysis of the results, the clinical course of MS (relapsing remitting (RR); primary progressive (PP); secondary progressive (SP)) and the degree of neurological disability determined by a specialist doctor using the score were taken into account by Kurtzke (Expanded Disability Status Scale, EDSS), and which were established as mild = EDSS  $\leq$  2.5; moderate = EDSS  $\leq$  5; severe = EDSS  $\leq$  7.5; and very severe = EDSS  $>$  7.5.

**Force measurements**

MVIC and 1RM of the knee extensors were measured on a multi-station machine (BH ® Fitness Nevada Pro-T, Madrid, Spain), both bilaterally (both legs together at the same time), and unilaterally (each leg separately).

Maximum isometric strength: participants were seated in an upright position, with a hip joint angle of 110° and a knee flexion angle of 90°, measured with the goniometer TEC (Sport-Tec Physio & Fitness, Pirmasens, Germany). Between the column that supports the seat and the lever on which the patient pushes in knee extension, a chain with a strain gauge (Globus; Codogné, Italy; sampling frequency 1000 Hz) was placed in half its length.

During the test, patients were instructed to push as hard as possible from the beginning of the test and then maintain maximum force against the fixed lever arm of the device for 5 seconds. Each participant performed 2 attempts separated by approximately 1 minute. Only the highest value of both was considered for further analysis. The isometric strength of the knee extensors was determined first bilaterally, followed by the unilateral extension strength of the right and finally the left limb.

Maximum dynamic strength: first, 4 warm-up repetitions were performed at 50% MVIC under the supervision of a trained evaluator and after indicating the patient's subjective perception of effort through the OMNI Resistance Exercise Scale (Gearhart *et al.*, 2011). With each load, 2 repetitions were performed, which progressively increased between 5 and 14 kg, depending on the subjective perception reported and the quality of technical execution of the repetitions, with an interval of 3 minutes between each of the loads. An attempt was made to obtain 1RM after 4 or 5 attempts to avoid excessive fatigue in the subjects. In the few cases in which 1RM was not achieved in a maximum of 5 attempts, the evaluation was repeated after 48 hours. When the patient was able to perform a single repetition, this mobilised load was considered 1RM. First, the 1RM of the knee extensors was determined bilaterally, followed by 1RM of unilateral extension of the right and left limb.



Asymmetry: Asymmetry scores were calculated for each strength measure (1RM and MVIC) using the following equation:

$$\text{Asymmetry \%} = \left( 1 - \left( \frac{\text{limb strength weaker}}{\text{limb strength stronger}} \right) \right) \times 100$$

### Results

The bilateral and unilateral strength values, as well as the degree of asymmetry appear in tables 1 and 2, depending on the evolutionary type and degree of disability respectively. Regarding the EDSS, only those with a score  $\leq 7.5$  were taken into account for the analysis of results. Tables 3 and 4 show the asymmetry values, also depending on the evolutionary type and degree of neurological disability, but only of those patients with a degree of asymmetry equal to or greater than 10%. Additionally, it shows what percentage represent over the total sample. The results showed how those with RRMS presented higher levels of strength in all its manifestations, as well as those with a lower EDSS. The degree of asymmetry (established as such a difference greater than 10% between both sides) was present between 20 and 60% of the participants, being greater in the manifestation of isometric strength in those with a secondary progressive course and in the 1RM in those with PPMS. Regarding the EDSS, those who presented a higher degree of disability also showed a higher asymmetry index.

**Table 1.** Age, years of evolution and strength variables by type of multiple sclerosis.

	PP (P)				RR (R)				SP (S)				<i>p</i>
	Mean	SD	Max.	Min.	Mean	SD	Max.	Min.	Mean	SD	Max.	Min.	
Age	51.8 ± 10.9 <sup>R,S</sup>		70	5	42.1 ± 9.7 <sup>S</sup>		68	20	50.6 ± 11.4		75	29	0.000
Evolution years 1RM	6.8 ± 7.2 <sup>R,S</sup>		32	0	9.8 ± 7.3		41	0	12.1 ± 8.8		34	0	0.002
Bilateral	65.4 ± 27		120	14	71.8 ± 27.2		160	6	61.5 ± 27.4		130	12	0.080
1RM Righth	31.8 ± 15		64	13	34.6 ± 15.4		90	8	36.8 ± 17		77	18	0.653
1RM Left	37.8 ± 18		75	16	35.9 ± 16		90	0	32.8 ± 18.1		72	10	0.663
Isometric Bilateral	73.5 ± 28		141	27.9	80.7 ± 30.5 <sup>S</sup>		182.6	19.5	65.3 ± 29.4		144.7	16.3	0.002
Isometric Righth	33.7 ± 13		65.8	13.5	38.9 ± 14.8 <sup>S</sup>		101.6	10	31.9 ± 14.9		70.4	5.4	0.007
Isometric Left	36.2 ± 16		66.4	9.3	38.7 ± 15.9 <sup>S</sup>		108.6	9	31.4 ± 15.1		71	4.5	0.020
Asymmetry Dynamic	19.1 ± 18		55.6	0	9.9 ± 15.9		74.2	0	6.3 ± 10.6		29	0	0.540
Asymmetry Isometric	20.5 ± 14		52	0.3	16.1 ± 14.3 <sup>S</sup>		78.4	0	26.6 ± 17.8		74.3	0.5	0.000

Force is expressed in kilogram\_force (Kg\_f). MVIC= maximum voluntary isometric contraction; 1RM= one repetition maximum; asymmetry is indicated in %; SD= standard deviation; Max= maximum value; Min= minimum value. PP= Primary-Progressive; RR= Recurring-Remitting; SP= Secondary-Progressive. The letters (P, R, S) indicate significant differences between groups. Asymmetry is indicated in percentage values.

## STUDY 1

**Table 2:** Age, years of evolution and strength variables by neurological disability level.

	Mild (L)				Moderate (M)				Severe (S)				<i>p</i>
	Mean	SD	Max.	Min.	Mean	SD	Max.	Min.	Mean	SD	Max.	Min.	
Age	40.5 ± 10.9 <sup>M,S</sup>		67	5	47.1 ± 9.9		75	25	50 ± 11.5		64	33	0.000
Evolution years	8.1 ± 7.2 <sup>S</sup>		34	0	10.5 ± 7.3		28	0	11.4 ± 8.9		41	0	0.019
1RM Bilateral	77.5 ± 24 <sup>M,S</sup>		130	23	65.8 ± 26.6		160	15	58.6 ± 30.8		150	6	0.001
1RM Righth	37.9 ± 14.8		77	18	32.5 ± 16.6		90	8	29.6 ± 13.9		55	13	0.100
1RM Left	39.1 ± 16.2		85	0	33.3 ± 18		90	10	29.2 ± 11.2		55	17	0.081
Isometric Bilateral	87.7 ± 28.1 <sup>M,S</sup>		179	40	72 ± 29.5		176.1	16.3	62.1 ± 27.9		161.3	19.2	0.000
Isometric Righth	41.9 ± 13.6 <sup>M,S</sup>		102	22.4	35 ± 13.6		87	11.1	28.9 ± 14.1		65.5	5.4	0.000
Isometric Left	41.3 ± 14 <sup>M,S</sup>		81.6	12	35.5 ± 16		89.1	10	29.2 ± 13.6		64.7	4.5	0.000
Asymmetry Dynamic	8.5 ± 10.7		37.3	0	11 ± 19		74.2	0	13.8 ± 18.7		57.6	0	0.235
Asymmetry Isometric	13.8 ± 11.8 <sup>M,S</sup>		62.5	0	19.5 ± 14.7 <sup>S</sup>		67.7	0	26.2 ± 18.5		74.3	0.2	0.000

Force is expressed in kilogram\_force (Kg\_f). MVIC= maximum voluntary isometric contraction; 1RM= one repetition maximum; asymmetry is indicated in %; SD= standard deviation; Max= maximum value; Min= minimum value. Letters (L, M, S) indicate significant differences between groups. Asymmetry is indicated in percentage values.

**Table 3.** Asymmetry of sample by type of MS.

	ALL															
	PP (P)					RR (R)					SP (S)					<i>p</i>
	Mean	SD	Max.	Min.	%	Mean	SD	Max.	Min.	%	Mean	SD	Max.	Min.	%	
Asymmetry 1RM	30.5	14.1	55.6	14.7	60	28.2	17.4	74.2	10.2	30	25.1	4.3	29	19.4	20	0.845
Asymmetry MVIC	27.6	9.5	52.0	10.8	66	24.8	13.3	78.4	10.1	56	30.8	16.2	74.3	10.4	79	0.071

MVIC= maximum voluntary isometric contraction; 1RM= one repetition maximum; asymmetry is indicated in percentage values; %= percentage of patients who present non-normal asymmetry; PP= Primary-Progressive; RR= Recurring-Relapsing; SP= Secondary-Progressive.

**Table 4.** Asymmetry of sample by neurological disability level.

	ALL															
	Mild (L)					Moderate (M)					Severe (S)					<i>p</i>
	Mean	SD	Max.	Min.	%	Mean	SD	Max.	Min.	%	Mean	SD	Max.	Min.	%	
Asymmetry 1RM	21.3	8.2 <sup>M</sup>	37.3	10.2	31	35.9	19.5	74.2	14.7	26	34	12.9	57.6	22.9	35	0.018
Asymmetry MVIC	23.1	9.9 <sup>S</sup>	62.5	10.2	34	26.4	12.8	67.7	10.1	60	32.9	16.1	74.3	10.7	63	0.004

MVIC= maximum voluntary isometric contraction; 1RM= one repetition maximum; asymmetry is indicated in percentage values; %= percentage of patients who present non-normal asymmetry.

### Discussion

This study evaluated 390 individuals with confirmed multiple sclerosis, with a greater representation of women due to the lower incidence of the disease in men (Bull *et al.*, 2020). The average age of the sample was around 46 years, and the average number of years of evolution of the disease was similar between men and women. Most patients suffered from relapsing-remitting MS (RR), followed by secondary progressive (SP) and primary progressive (PP) forms. RRMS usually begins with acute episodes that may lead to mild sequelae, while SPMS involves a progressive worsening without flare-ups, and PPMS is characterised by a progressive course from the beginning. The degree of neurological disability was assessed using the Expanded Disability Status Scale (EDSS), and patients were categorised into four levels of disability: mild, moderate, severe, and very severe (Meyer-Moock *et al.*, 2014).

Rehabilitation and physical conditioning in MS patients mainly focus on lower extremity strength training as it plays a crucial role in the patient's gait, balance and autonomy (Kjølhede *et al.*, 2015). Isometric strength assessment is commonly used in MS research and has been linked to improvements in walking ability and quality of life in these individuals. Depending on sex, women usually present lower isometric strength values than men, as occurs in people with MS (Alroughani *et al.*, 2016; Hurst *et al.*, 2022), which coincides with the results obtained in this work.

Regarding the evolutionary type, patients with RRMS showed slightly more isometric strength than the rest, but without important differences. Furthermore, this difference could be attributed to the difference in the mean age between groups, since patients with RRMS had a lower mean age than the rest. This does not occur between degrees of disability, where there were important differences between those with a milder degree compared to the rest. In the case of maximum dynamic strength (1RM), there were no significant differences between the evolutionary types of the disease but there were between degrees of disability.

In people with MS, asymmetry in the lower limbs has been studied, since the disease can affect them unequally (Goldenberg, 2012). It has been observed that patients with MS have a higher frequency of strength asymmetry between their limbs than their respective healthy counterparts, and that the degree of asymmetry is inversely related to the ability to walk (Sandroff, Sosnoff and Motl, 2013; Kjølhede *et al.*, 2015; Farrell *et al.*, 2021). As strength asymmetry in the lower extremities represents a significant part of the variability in functional capacity tests in people with MS, it is important to know its presence in different subgroups of this disease, such as the evolutionary type and degree of disability.

Previous studies found that asymmetry is more present in patients with relapsing-remitting MS and those with greater neurological disability. Mild EDSS is associated with lower asymmetry scores compared to moderate or severe disability (Sandroff, Sosnoff and Motl, 2013; Kjølhede *et al.*, 2015; Farrell *et al.*, 2021). In the sample of this study, no significant differences were found in the asymmetry between different forms of the disease. However, it has been observed that the degree of neurological disability is associated with the degree of asymmetry in strength, since those patients with mild disability presented a lower asymmetry compared to those with moderate or severe disability, with the percentage doubling in the case of the MVIC.

In conclusion, strength asymmetry in the lower extremities is common in people with multiple sclerosis and may be related to the degree of disability. Muscle training may be recommended to reduce this asymmetry and improve functional capacity in patients with MS.

### Conclusions

This study provided reference values of the maximum dynamic and isometric strength of the knee extensors in people with multiple sclerosis who presented different degrees of disability and evolutionary types of the disease. Thus, it has been possible to verify, on the one hand, that there were no important differences depending on the evolutionary type of the disease, which did not occur when comparing the degree of disability, where those with a lower degree obtained higher values.

On the other hand, the prevalence of asymmetry in the production of maximum strength in these people was observed. Asymmetry in knee extensor strength was more common in those with greater neurological disability, almost doubling the figure among those with mild disability compared to those with severe disability. This information may be relevant to the design of interventions aimed at addressing and correcting asymmetries, which could improve patients' functional capacity and quality of life.

### Bibliographic references

Alroughani, R. *et al.* (2016). "Is Time to Reach EDSS 6.0 Faster in Patients with Late-Onset versus Young-Onset Multiple Sclerosis?". *PLoS One*, 11(11). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0165846.

Bull, F.C. *et al.* (2020). "World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour". *British Journal of Sports Medicine*, pp. 1451–1462. doi:10.1136/bjsports-2020-102955.

Farrell, J.W. *et al.* (2021). "Persons with Multiple Sclerosis Exhibit Strength Asymmetries in both Upper and Lower Extremities". *Physiotherapy*, 111, pp. 83–91. doi:10.1016/j.physio.2020.07.006.

Goldenberg, M. (2012). "Multiple Sclerosis Review". *Pharmacology & Therapeutics*, 37(3), pp. 175–184. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22605909/> (Accessed: November 11, 2022)

Halabchi, F. *et al.* (2017). "Exercise prescription for patients with multiple sclerosis; potential benefits and practical recommendations". *BMC Neurology*,

17(1), pp. 1–11. doi:10.1186/s12883-017-0960-9.

Hurst, C. *et al.* (2022). “Resistance exercise as a treatment for sarcopenia: prescription and delivery”. *Age and Aging*, 51(2), pp. 1–10. doi:10.1093/AGEING/AFAC003.

Jørgensen, MLK *et al.* (2017). “Muscle strength and power in persons with multiple sclerosis - A systematic review and meta-analysis”. *Journal of the Neurological sciences*, 376, pp. 225–241. doi:10.1016/J.JNS.2017.03.022.

Kjølhede, T. *et al.* (2015). “Relationship between muscle strength parameters and functional capacity in persons with mild to moderate degree multiple sclerosis”. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 4(2), pp. 151–158. doi:10.1016/J.MSARD.2015.01.002.

Kraemer, W.J. *et al.* (2002). “American College of Sports Medicine position stand. Progression models in resistance training for healthy adults”. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 34(2), pp. 364–380. doi:10.1097/00005768-200202000-00027.

Manca, A., Dvir, Z. and Deriu, F. (2019). “Meta-analytic and Scoping Study on Strength Training in People With Multiple Sclerosis”. *Journal of Strength and Conditioning Research*, 33(3), pp. 874–889. doi:10.1519/JSC.0000000000002381.

McDonald, W.I. *et al.* (2001). “Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis”. *Annals of Neurology*, 50(1), pp. 121–127. doi:10.1002/ana.1032.

Meyer-Moock, S. *et al.* (2014). “Systematic literature review and validity evaluation of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in patients with multiple sclerosis”. *BMC Neurology*, 14(1), pp. 1–10. doi:10.1186/1471-2377-14-58/TABLES/3.

Motl, RW and Pilutti, L.A. (2012). “The benefits of exercise training in multiple sclerosis”. *Nature Reviews Neurology*, 8(9), pp. 487–497. doi:10.1038/NRNEUROL.2012.136.

Ratamees, N. *et al.* (2009). “Progression models in resistance training for



## STUDY 1

---

healthy adults”. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 41(3), pp. 687–708. Available at:

[https://www.researchgate.net/publication/235653976\\_Progression\\_models\\_in\\_resistance\\_training\\_for\\_healthy\\_adults\\_ACSM\\_position\\_stand](https://www.researchgate.net/publication/235653976_Progression_models_in_resistance_training_for_healthy_adults_ACSM_position_stand)

(Accessed: February 14, 2023)

Sandoval, AEG (2013). “Exercise in multiple sclerosis”. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*, 24(4), pp. 605–618. doi:10.1016/J.PMR.2013.06.010.

Sandroff, B.M., Sosnoff, J.J. and Motl, R.W. (2013). “Physical fitness, walking performance, and gait in multiple sclerosis”. *Journal of the Neurological Sciences*, 328(1–2), pp. 70–76. doi:10.1016/J.JNS.2013.02.021.

Zdero, R. (2016). *Experimental methods in orthopedic biomechanics*. Academic Press. Cambridge, MA: Academic Press.

## 4.2.2 STUDY 2

**Portilla-Cueto K**, Medina-Pérez C, Romero-Pérez EM, Núñez-Othón G, Horta- Gim MA, de Paz JA. Muscle Quality of Knee Extensors Based on Several Types of Force in Multiple Sclerosis Patients with Varying Degrees of Disability. *Medicine (Kaunas)*. 2022 Feb 19;58(2):316. doi:10.3390/medicine58020316. PMID: 35208639; PMCID: PMC8879596.

### Introduction

Multiple Sclerosis is the most prevalent chronic inflammatory disease of the CNS (Díaz, Zarco and Rivera, 2019), with an incidence three times higher in women than in men (Bove, 2016). The clinical manifestations of MS can vary, with complex symptoms in the range of sensitivity, balance, mobility or muscle performance (Hunter, 2016). Exacerbations frequently occur over time, followed by partial or complete functional recovery (RRMS), although they can also present with a progressive accumulation of physical and cognitive deficits can appear after a period of exacerbations (SPMS) or without a previous phase of exacerbations (PPMS).

The manifestation of muscular strength is the result of the tension produced by the contraction of the sarcomeres of muscle cells. This has been related, in part, to the type of motor units recruited, the amount of existing muscle mass and the length and arrangement of muscle fascicles (Maden-Wilkinson *et al.*, 2021), and although strength and muscle size are significantly correlated, the magnitude of the correlation varies depending on the muscle group (Song *et al.*, 2021) and the type of strength evaluated (muscle power, maximum dynamic strength and maximum isometric strength) (Evangelidis *et al.*, 2016; Suchomel and Stone, 2017; Balshaw *et al.*, 2021). Loss of muscle mass has been associated with a decrease in strength and functionality, and the degree of disability is more strongly associated with a loss of strength than of muscle mass (Schaap, Koster and Visser, 2013).

Muscle performance in people with MS is affected, especially that on the lower limbs (Evangelidis *et al.*, 2016; Suchomel and Stone, 2017). Compared to healthy individuals, patients with MS present a loss of muscle mass and lower muscle performance that is accentuated in dynamic contraction exercises performed at high speed (Armstrong *et al.*, 1983; Lambert, Lee Archer and Evans, 2002).

The degree of functionality is not associated with muscle mass to the same extent as with muscle strength. The concept of muscle quality (MQ) provides an index of the level of functionality of muscle tissue in relation to its mass, being considered a better marker of functional capacity than absolute strength or muscle mass (Heymsfield *et al.*, 2015). Published scientific articles related to MQ have frequently used the elderly as study subjects, but not MS patients.

The purpose of this study was to compare the MQ of the knee extensors in the main manifestations of strength (isometric, dynamic and muscle power) between patients with different degrees of neurological disability and evolutionary forms of the disease, as well as to offer reference values for muscle quality in patients with MS.

## **Methodology**

### ***Participants***

This study included 250 MS patients (161 women and 89 men) of different ages. Data were collected on maximal leg extensor strength and body composition. Inclusion criteria for patients were a confirmed diagnosis of MS based on McDonald's (2001) criteria (McDonald *et al.*, 2001), the ability to walk with or without assistance, the ability to perform the tests that make up this study and having had a full-body DXA performed of full body with an interval of less than one month from the strength evaluation. Furthermore, patients whose doctor advise them not to perform this type of effort were excluded.

A doctor assessed the degree of neurological disability using the EDSS scale (Kurtzke, 1983). The degree of neurological disability was categorised as mild = EDSS  $\leq$  2.5; moderate = EDSS  $\leq$  5; severe = EDSS  $\leq$  7.5; or very severe = EDSS  $>$  7.5, following the criteria previously used in a similar study (Portilla-Cueto *et al.*, 2020).

### ***Strength evaluation***

Maximum voluntary isometric contraction (MVIC) and one repetition maximum test (1RM) of knee extensors were measured on the multi-station machine (BH® Fitness Nevada Pro-T, Madrid, Spain), only bilaterally.

Maximum isometric strength: participants were seated in an upright position, with a hip joint angle of 110° and a knee joint angle of 90° of flexion. This was measured with the goniometer TEC (Sport - Tec Physio & Fitness, Pirmasens, Germany). Between the base of the seat and the lever on which the patient pushes in knee extension, a chain with a strain gauge (Globus; Codogné, Italy; sampling frequency 1000 Hz) was placed in the same way as in previous studies. Force values were taken during the test, and patients were instructed to push as hard as possible from the beginning of the test and then maintain maximum strength against the fixed lever arm of the device for 5 seconds. Each participant made two trials separated by approximately one minute and only the highest value was selected.

Maximum dynamic strength: first, 4 warm-up repetitions were performed at 50% MVIC under the supervision of a trained evaluator, and after indicating the patient's subjective perception of effort through the OMNI Resistance Exercise Scale. With each load, 2 repetitions were performed, which increased progressively depending on the subjective perception reported and the quality of technical execution of the repetitions, with an interval of 3 min between each of the loads until reaching 1RM.

Power: the average power of the movement was determined in 5 sets of 3 repetitions performed at maximum speed in the concentric phase, with 2 seconds of rest between each repetition. For the analysis, the highest value

of the average displacement power of the three repetitions of each series was taken. The loads used in the series were 40%, 50%, 60%, 70% and 80% of 1RM. Mean power was recorded using a rotational encoder (Globus Real Power; 300 Hz sampling rate) with associated software (Globus Real Power v3.11). Only a load that was 60% of the MVIC was taken for analysis.

Muscle quality: to calculate the MQ of isometric, dynamic strength and power, a DXA was first performed to determine the lean mass of each region of interest (ROI), considering as such the region that presents the most the agonist, synergist and antagonist muscles involved in seated knee extension at a hip angle of 110°.

### **Results**

The muscular quality obtained from the different manifestations of strength is represented according to the evolutionary type (table 5) and the degree of disability (table 6). Muscle quality in patients with RRMS and PPMS was similar, and lower in the group of patients with SPMS compared to patients with RRMS. However, the effect sizes were found to be very small. On the other hand, patients with mild EDSS scores had greater strength compared to patients with a moderate or severe degree of neurological disability.

**Table 5.** Muscle strength and quality values according to the type of MS.

		MS type										<i>p</i>	$\eta^2$				
		RR (R)				PP (P)				SP (S)							
		Mean	SD	Max.	Min.	Mean	SD	Max.	Min.	%	Mean			SD	Max.	Min.	
Forces	Age (years)	42.4 ± 10 <sup>SP</sup>		68	20	55.9 ± 6.6 <sup>S</sup>		72	43		53.3 ± 12.6		77	31	0.000	0.234	
	Diagnostic (years)	11.0 ± 7.7		41	0	7.9 ± 7.6		28	0		12.6 ± 8.9		31	0	0.086	0.002	
	MVIC (Kg)	84.4 ± 32.6		194.1	20	78.3 ± 33.6		163.4	27.9	92.8	72.4 ± 28.8		144.7	21	85.8	0.094	0.028
	1RM (Kg)	75.1 ± 29.0		150	6	74.8 ± 32.2		120	14	99.6	64.2 ± 26.9		130	12	85.5	0.131	0.020
	Mean Power (W)	285.2 ± 146.7		917.2	51	269.3 ± 149.5		554	31	94.4	210.5 ± 127.2		576	58	73.8	0.095	0.033
MQ thighs	MQ_Isometric	5.4 ± 1.5 <sup>SP</sup>		13.2	2	4.5 ± 1.3		7.4	2	84.2	4.7 ± 1.6		10.3	1.8	86.6	0.002	0.054
	MQ_MDF	4.9 ± 1.5 <sup>S</sup>		8.5	0	4.2 ± 1.4		6.9	1.2	86.0	4.0 ± 1.2		6	1	82.3	0.002	0.059
	MQ_Power (W/Kg)	18 ± 7.3 <sup>S</sup>		53.4	4	15.1 ± 7.5		32.9	1.6	83.9	12.7 ± 5.6		26.4	4.6	70.5	0.004	0.076

MS= multiple sclerosis; RR= relapsing-remitting; PP= progressive primary; SP= secondary progressive; Max, Min= maximum and minimum values, respectively, of the subsamples; MVIC= maximum voluntary isometric contraction; 1RM= one repetition maximum; Average power= average load displacement power; MQ\_Isometric= muscle quality for isometric strength; MQ\_MDF= muscle quality for dynamic strength; MQ\_Power= muscle quality for medium displacement power; *p*= ANOVA *p* value;  $\eta^2$ = partial effect size eta squared; Superscript letters indicate differences between groups from post hoc analysis (P= PP; R= RR, S= SP); %= percentage value of the average variable of the group with respect to the measurement of the RR group.

## STUDY 2

**Table 6.** Muscle strength and quality values according to the neurological disability level.

	EDSS level																
	Mild (L)				Moderate (M)				Severe (S)				<i>p</i>	$\eta^2$			
	Mean	SD	Max.	Min.	Mean	SD	Max.	Min.	%	Mean	SD	Max.			Min.	%	
Age (years)	41.6 ± 11.2 <sup>M,S</sup>		68	20	47.7 ± 9.3		66	28		51.9 ± 13.1		77	20		0.000	0.118	
Diagnostic (years)	8.6 ± 7.2 <sup>M,S</sup>		28	0	12.2 ± 7.7		30	0		12.4 ± 9.2		41	0		0.005	0.059	
Forces	MVIC (Kg)	92 ± 32.4 <sup>M,S</sup>		194.1	42	78.3 ± 31.4		176.1	33	85.1	68.1 ± 27.8		161.3	20	74	0.000	0.081
	1RM (Kg)	83.4 ± 27.8 <sup>M,S</sup>		130	18.5	70.5 ± 28.2		130	31	84.5	62.5 ± 30.6		150	6	74.9	0.001	0.076
	Mean Power (W)	338.3 ± 155.9 <sup>M,S</sup>		917.2	51	245.6 ± 124.6		637	58	72.6	208.9 ± 144.1		725	31	61.7	0.000	0.125
MQ thighs	MQ_Isometric	5.7 ± 1.3 <sup>M,S</sup>		8.6	3	5.1 ± 1.4 <sup>S</sup>		10.3	2.5	89	4.3 ± 1.3		7.2	1.6	75.2	0.000	0.124
	MQ_MDF	5.3 ± 1.5 <sup>M,S</sup>		8.5	1	4.6 ± 1.2 <sup>S</sup>		7.9	2.6	85.9	3.9 ± 1.5		6.7	0.5	73.1	0.000	0.132
	MQ_Power (W/Kg)	20.9 ± 8.3 <sup>M,S</sup>		53.4	3.6	15.3 ± 5		24.7	5.5	73.3	12.5 ± 6.8		34.0	1.6	59.7	0.000	0.196

EDSS= Expanded Disability Status Scale; Max, Min= highest and lowest value, respectively, of the subsamples; MVIC= maximum voluntary isometric contraction; 1RM= one repetition maximum; Average power= average load displacement power; MQ\_Isometric= muscle quality for isometric strength; MQ\_MDF= muscle quality for dynamic strength; MQ\_Power= muscle quality for medium displacement power; *p*= ANOVA *p* value;  $\eta^2$ = partial effect size eta squared; Superscript letters indicate differences between groups from post hoc analysis (L= Mild; M= Moderate; S= Severe); %= percentage value of the medium group variable with respect to the mild group measurement.

## Discussion

In this study, muscle quality was analysed in 250 patients with confirmed multiple sclerosis. It was found that the differences in muscle quality were greater when compared according to the degree of neurological disability than according to the type of evolution of the disease. The sample was predominantly made up of women due to the higher incidence of MS in this population (Armstrong *et al.*, 1983). Most patients had relapsing remitting MS (RRMS), which coincides with the initial presentation of MS. The average age of the sample was around 47 years, indicating a young adult population. The average time since diagnosis was approximately 11 years, highlighting the chronic nature of the disease.

The Expanded Disability Status Scale (EDSS) was used to assess the degree of neurological disability (Pilutti and Motl, 2019), and 77% of the sample had mild or moderate disability. EDSS scores were associated with the evolutionary type of the disease, with patients with RRMS showing milder disability compared to patients with SPMS. Age and duration of disease showed a small correlation with EDSS scores, suggesting that disease progression played a more significant role. However, the EDSS has limitations in evaluating certain manifestations of MS and lacks sensitivity in detecting changes.

Studies of lean mass in MS patients typically focus on comparisons with healthy populations, but few studies compare lean mass as a function of different degrees of disability. In this study, no differences in lean mass were found according to the type of disease or the degree of disability, but muscle quality, defined as strength relative to activated muscle mass, was explored. The RRMS group showed significantly higher muscle quality in three strength manifestations (isometric, dynamic, and power) compared to the SPMS group. Patients with mild EDSS scores also demonstrated significantly better muscle quality compared to those with moderate or severe disability. These findings suggest that the evolution of RRMS to SPMS leads to a worsening of neurological disability and muscle quality, despite the fact that there is no loss of strength or muscle mass.



Although, this study provides valuable data on muscle quality in MS patients, it has certain limitations; the cross-sectional approach limits causal explanations, and future observational or longitudinal studies are needed. Furthermore, segmental lean mass determined by DXA does not allow separate analysis of individual muscle groups. However, the study contributes to understanding muscle quality in MS and provides reference values for future research.

Supplementary materials include detailed muscle quality values categorised by sex, providing more information on the study findings.

### **Conclusions**

This study found that the differences in muscle quality between people with MS were more significant when comparing according to the degree of disability than according to the evolutionary type of the disease. Muscle quality was observed to be better in the RRMS group compared to the SPMS group and the PPMS group. Likewise, patients with mild neurological disability showed significantly better muscle quality than those with moderate or severe disability. However, there were no differences in lean mass between groups with different neurological disabilities.

All in all, it was concluded that muscle quality in patients with multiple sclerosis is mainly affected by the degree of neurological disability, and that the evolution of RRMS to SPMS tends to worsen muscle quality without a significant loss of strength or muscle mass.

---

## Bibliographic references

Andreu-Caravaca, L. *et al.* (2020). “Movement Velocity as A Measure of Exercise Intensity in Persons with Multiple Sclerosis: A Validity Study”. *Journal of Clinical Medicine*, 9(8), pp. 1–10. doi:10.3390/JCM9082458.

Armstrong, L.E. *et al.* (1983). “Using isokinetic dynamometry to test ambulatory patients with multiple sclerosis”. *Physical Therapy*, 63(8), pp. 1274–1279. doi:10.1093/ptj/63.8.1274.

Balshaw, T. G. *et al.* (2021). “The Human Muscle Size and Strength Relationship: Effects of Architecture, Muscle Force, and Measurement Location”. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 53(10), pp. 2140–2151. doi:10.1249/MSS.0000000000002691.

Bove, R. (2016). “Women's Issues in Multiple Sclerosis”. *Seminars in Neurology*, 36(2), pp. 154–162. doi:10.1055/S-0036-1579736.

Díaz, C., Zarco, LA and Rivera, DM (2019). “Highly active multiple sclerosis: An update”. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 30, pp. 215–224. doi:10.1016/J.MSARD.2019.01.039.

Evangelidis, PE *et al.* (2016). “Strength and size relationships of the quadriceps and hamstrings with special reference to reciprocal muscle balance”. *European Journal of Applied Physiology*, 116(3), pp. 593–600. doi:10.1007/S00421-015-3321-7.

Heymsfield, S.B. *et al.* (2015). “Skeletal muscle mass and quality: evolution of modern measurement concepts in the context of sarcopenia”. *The Proceedings of the Nutrition Society*, 74(4), pp. 355–366. doi:10.1017/S0029665115000129.

Hunter, S. F. (2016). “Overview and diagnosis of multiple sclerosis”. *The American journal of managed care*, 22(6), pp. s141–s150. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27356023/> (Accessed: March 15, 2023)

Kurtzke, J.F. (1983). “Rating neurological impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS)”. *Neurology*, 33(11), pp. 1444–1452. doi:10.1212/WNL.33.11.1444.

Lambert, C.P., Lee Archer, R. and Evans, W.J. (2002). “Body

composition in ambulatory women with multiple sclerosis”. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 83(11), pp. 1559–1561.

doi:10.1053/apmr.2002.35663.

Maden-Wilkinson, TM *et al.* (2021). “Muscle architecture and morphology as determinants of explosive strength”. *European Journal of Applied Physiology*, 121(4), pp. 1099–1110. doi:10.1007/S00421-020-04585-1

McDonald, W.I. *et al.* (2001). “Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis”. *Annals of Neurology*, 50(1), pp. 121–127. doi:10.1002/ana.1032.

Pilutti, L.A. and Motl, R.W. (2019). “Body composition and disability in people with multiple sclerosis: A dual-energy x-ray absorptiometry study”. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 29, pp. 41–47. doi:10.1016/j.msard.2019.01.009.

Portilla-Cueto, K. *et al.* (2020). “Reference Values for Isometric, Dynamic, and Asymmetry Leg Extension Strength in Patients with Multiple Sclerosis”. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(21), p. 8083. doi:10.3390/IJERPH17218083.

Schaap, L.A., Koster, A. and Visser, M. (2013). “Adiposity, muscle mass, and muscle strength in relation to functional decline in older persons”. *Epidemiologic Reviews*, 35(1), pp. 51–65. doi:10.1093/epirev/mxs006.

Song, J.S. *et al.* (2021). “The Relationship Between Muscle Size and Strength Does not Depend on Echo Intensity in Healthy Young Adults”. *Journal of Clinical Densitometry*, 24(3), pp. 406–413. doi:10.1016/J.JOCD.2020.09.002.

Suchomel, T.J. and Stone, M.H. (2017). “The Relationships between Hip and Knee Extensor Cross-Sectional Area, Strength, Power, and Potentiation Characteristics”. *Sports*, 5(3). doi:10.3390/SPORTS5030066.

## 4.2.3 STUDY 3

**Portilla-Cueto K**, Medina-Pérez C, Romero-Pérez EM, Hernández-Murúa JA, Vila- Chã C, de Paz JA. Reliability of Isometric Muscle Strength Measurement and Its Accuracy Prediction of Maximal Dynamic Force in People with Multiple Sclerosis. *Medicine (Kaunas)*. 2022 Jul 18;58(7):948. doi:10.3390/medicine58070948. PMID: 35888667; PMCID: PMC9323114.

### Introduction

Multiple Sclerosis (MS) is considered the most common non-traumatic disabling disease in young adults (Kobelt *et al.*, 2017). Throughout its chronic course, it can manifest with both physical and mental symptoms and with irreversible neurological deficits such as muscle weakness, spasticity or fatigue (Halabchi *et al.*, 2017). The functional symptoms that usually appear together with a low level of physical activity (Ramari *et al.*, 2020), contribute to greater disability and a poorer quality of life (Gallien *et al.*, 2007; Pilutti *et al.*, 2014).

Muscle strength is an important health-related factor, both to facilitate functional independence (Wang *et al.*, 2020) and because it is associated with a lower risk of premature mortality from all causes (Edwards and Loprinzi, 2018). These people present alterations in muscle performance, especially in the lower extremities (Ramari *et al.*, 2020), which negatively affects the performance of daily tasks, such as climbing stairs, sitting down, and standing up (Jørgensen *et al.*, 2017). Therefore, it is recommended that they perform exercise, especially strength exercise due to the specific benefits it has in terms of functional capacity, decreased fatigue and increased ability to walk (Kjølhede, Vissing and Dalgas, 2012; Reynolds *et al.*, 2018).

Most of the published consensuses regarding the prescription of strength exercises for health advise individualising the workload based on 1RM (ACSM 2021; Pelliccia *et al.*, 2021). However, until relatively recently, programming has been based on the maximal isometric strength due to the preconceived idea of

the risk of injury involved in determining the 1RM along with the presence of high levels of fatigue in these people (White *et al.*, 2004; de Souza-Teixeira *et al.*, 2009; Eftekhari *et al.*, 2012; Medina-Perez *et al.*, 2016).

But, to use an outcome variable such as the MVIC and to be able to evaluate the effect of an intervention, it is important to determine the degree of agreement between the values obtained in a repeated evaluation in the same subject. Although, the MVIC has shown high test - retest reliability in different healthy populations (Park and Hopkins, 2012; James *et al.*, 2017; Romero-Franco, Jiménez-Reyes and Montaña-Munuera, 2017; Padulo *et al.*, 2020) it has not yet been studied in patients with MS.

Therefore, the objective of this study was to analyse the absolute reliability of the MVIC assessment of knee extension in patients with MS and to analyse the correlation and prognostic value that this has in predicting 1RM.

### **Methodology:**

#### ***Participants***

For this study, 328 participants were selected (123 men and 205 women) and the same procedure as in previous cases was carried out when collecting their information. The inclusion criteria were the following: confirmed diagnosis of MS based on the criteria established by McDonald (2001) (McDonald *et al.*, 2001), the ability to walk with or without a cane, free of relapses and without evident functional worsening in the last 60 days, and with the ability to perform strength tests. Those cases where a doctor had advised against this type of effort due to acute health problems or other clinically uncontrolled comorbidities were excluded.

For the cross-validation study, the participants were arranged in a spreadsheet based on three criteria: first, the type of sclerosis, second, the sex and third the degree of disability. Once all the participants were sorted, a consecutive sequence of numbers was generated to determine who was part of the study group and who was part of the verification group.

**Strength evaluation**

The MVIC and 1RM in the knee extensors were evaluated in the same session using the same machine as in previous cases, that is, the multi-station (BH ® fitness Nevada Pro-T, Madrid, Spain). To analyse the correlation between the two and calculate their predictive value, cross-validation was performed.

Maximum isometric strength: the MVIC of the knee extensors was measured in the same way as the methods described in the previous studies, using the strain gauge (Globus; Codogné, Italy; sampling frequency 1000 Hz). Participants had to remain seated, with hip flexion of 110° and knee flexion between 90 and 95°. They were all instructed to push as hard as possible from the beginning of the test and maintain that tension for 5 seconds. For the correlation study with 1RM, the highest maximum value of 2 isometric attempts was used.

Maximum dynamic strength: it was performed ten minutes after the MVIC test, following the protocols previously described. First, 4 repetitions were performed at 50%MVIC. After each set, the patient reported subjective perceived exertion (RPE) via the OMNI-RES Resistance Exercise Scale (Gearhart *et al.*, 2011). After this, a series of 2 repetitions was performed, with a 2 - minute rest between each series until reaching 1RM, which was determined in no more than 6 series. The load increased between 5 and 14 kg depending on the RPE and the quality of the execution technique.

## Results

The reliability of the isometric strength of the knee extensors is shown in table 7, where high reliability was found for an ICC measure of absolute agreement (0.973), with a CV of 4.5%, an SEM of 4.7 kg (6.3%) and an MDC of 13.2 kg. The values of age, BMI, years of evolution, EDSS, MVIC and 1RM of the sample, separated by training group and test group, used for cross-validation of the correlation between MVIC and 1RM, are shown in table 8, and table 9 shows the regression equation between the maximum isometric strength and the 1RM, presenting a very good correlation between variables.

**Table 7.** Reliability of isometric strength.

	MVIC (kg)	Mean	SD	ICC	Confidence interval 95%	CV %	SEM (kg)	SEM%	MDC (kg)	MDC %
	test 1	test 2								
All	test 1	75.7	28.9	0.973	(0,967 0,978)	4.5	4.7	6.3	13.2	17.4
	test 2	75.3	28.5							

MVIC= maximal voluntary isometric strength; SD= standard deviation; ICC= intraclass correlation coefficient; CV%= percentage coefficient of variation; SEM= standard error of measurement; MDC= minimum detectable change.

**Table 8.** Variables of the sample separated by training group and testing group.

	Training group (164)				Testing group (164)					
	Mean	SD	Max.	Min	Mean	SD	Max.	Min	<i>p</i>	<i>d</i>
Age (years)	47.4 ± 11.1	74.5	24		45.5 ± 11.4	73	20	0.180	0.169	
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	24.1 ± 3.4	33.9	16.5		25.1 ± 3.8	36.7	17.6	0.073	0.278	
Evolution years	11 ± 8	36	0		10 ± 8	34	0	0.386	0.125	
EDSS	3.6 ± 2.1	8.5	0		3.5 ± 2	8	0	0.731	0.049	
MVIC (kg)	75.6 ± 29.6	200	22		79.9 ± 29	176.1	19.2	0.213	0.147	
1RM (kg)	69 ± 28.2	130	12		72 ± 25	150	14	0.366	0.113	

BMI= body mass index; EDSS= Expanded Disability Status Scale; MVIC= maximum voluntary isometric contraction; 1RM= maximum one repetition; SD= standard deviation; Max, Min= highest and lowest values, respectively, of the subsamples; *p*= *p* value; *d*= Cohen's *d* effect size.

**Table 9.** Equations of the linear regression of the total sample and by the sex in training group.

	Slope	Intercept	R	R <sup>2</sup>	SEE (kg)
All samples	0.833	5.877	0.897	0.804	12.2
Male	0.718	17.64	0.854	0.729	14.8
Female	1.024	-6.67	0.895	0.801	9.4

R= correlation coefficient; R<sup>2</sup>= coefficient of determination; SEE= standard error of the estimate.

## Discussion

In this study, assessment of maximal voluntary isometric contraction (MVIC) of the knee extensors in 328 MS patients was seen to show excellent repeatability. We also confirmed a high correlation between MVIC and one repetition maximum (1RM), indicating the predictive value of MVIC for estimating 1RM. The maintenance of muscle strength is crucial for functional independence and functional capacity, recognised in various populations such as the elderly (López *et al.*, 2018; Aartolahti *et al.*, 2020; Keating *et al.*, 2021), patients with COPD (Gianjeppe-Santos, Barusso-Grüninger and Pires Di Lorenzo, 2021; Nyberg *et al.*, 2021), cardiac (Zhuang *et al.*, 2021) and people with type 2 diabetes (Chen *et al.*, 2019; Pfeifer *et al.*, 2021). For this reason, the World Health Organisation recommends muscle strengthening exercises at least twice a week for the general population (Bull *et al.*, 2020). Thus, rehabilitation programmes for patients with any disease must include strength training, with the goal of achieving maximum dynamic strength.

Despite the relatively low prevalence of MS, the sample size of our study was significant compared to published studies on muscle training in people with MS (Schlagheck *et al.*, 2021). The sample was predominantly made up of women, reflecting the higher prevalence in this population (Gilmour, Ramage-Morin, 2018). The most common type of MS observed was relapsing remitting MS (RRMS), consistent with global trends (Dobson and Giovannoni, 2019).



A significant association was found between the type of MS and the degree of neurological disability assessed using the Expanded Disability Status Scale (EDSS). Patients with RRMS had milder neurological impairment, while patients with SPMS had a higher proportion of severe neurological disability. In particular, no differences were observed between men and women in terms of age, BMI, disease progression or degree of disability, although women presented lower isometric strength and 1RM, as expected.

The repeatability of the MVIC assessment was excellent, with low values of standard error of measurement (SEM) and minimal detectable change (MDC). Understanding SEM and MDC is crucial to evaluating the accuracy of measurement methods and interpreting significant changes (King, 2011; Yuksel *et al.*, 2017). The correlation between MVIC and 1RM was strong, with a single correlation equation applicable regardless of sex. Although a female-specific equation produced a smaller estimation error, a generalised equation produced no significant differences.

Cross-validation analysis confirmed the generalisation of the MVIC-1RM correlation in people with MS. Application of the regression equation in the control group produced no significant differences compared to the measured 1RM values, despite a mean estimation error of approximately 12.7%. Limitations include the dependence on joint angle to obtain accurate measurements and the need for future studies to explore the effects of interventions and the evolution of the MVIC-1RM correlation over time.

This study provides valuable information for professionals involved in the rehabilitation and reconditioning of patients with MS, including insights into measurement errors and minimal detectable changes in the assessment of knee extensor strength. Additionally, the correlation between MVIC and 1RM allows estimation when only one force is analysed. The advantages of the study include a substantial sample size and cross-validation, supporting the predictive value of MVIC for 1RM estimation in people with MS.

Future studies should consider joint angle dependence and explore the maintenance of the MVIC-1RM correlation after strength training interventions.

It would also be appropriate to analyze force values and correlations in patients with similar neurological damage using advanced imaging techniques.

## Conclusions

This study demonstrates that assessment of maximal isometric strength of the knee extensors in patients with multiple sclerosis is highly reliable, with excellent repeatability. The high correlation between maximal isometric strength and maximal dynamic strength showed that MVIC can be used as a reliable estimate of maximal dynamic strength in patients with MS, which is particularly relevant in situations where it is not possible to perform the 1RM assessment due to concerns of injury or fatigue.

Regarding the regression equations obtained, when studying the generalisation of the correlation it was seen that there were no differences were seen neither between the application of the regression formulas separated by sex nor according to the evolutionary type or the degree of disability, so a single correlation equation could be used interchangeably in all cases.

## Bibliographic references

Aartolahti, E. *et al.* (2020). "Long-term strength and balance training in prevention of decline in muscle strength and mobility in older adults". *Aging Clinical and Experimental Research*, 32(1), pp. 59–66. doi:10.1007/S40520-019-01155-0.

*ACSM 2021 – American College of Sports Medicine Annual Meeting – Washington DC | Medical Trade Shows & Conventions Calendar Schedule* (2021). Available at: <https://www.dremed.com/medical-trade-shows/?p=6577> (Accessed: May 31, 2022)

Bull, F.C. *et al.* (2020). "World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour". *British Journal of Sports Medicine*, 54(24), pp. 1451–1462. doi:10.1136/bjsports-2020-102955.

Chen, S.M. *et al.* (2019). "Effects of Resistance Exercise on Glycated Hemoglobin and Functional Performance in Older Patients with Comorbid

Diabetes Mellitus and Knee Osteoarthritis: A Randomized Trial”. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(1). doi:10.3390/IJERPH17010224.

Dobson, R. and Giovannoni, G. (2019). “Multiple sclerosis - a review”. *European Journal of Neurology*, 26(1), pp. 27–40. doi:10.1111/ENE.13819.

Edwards, MK and Loprinzi, PD (2018). “Adequate Muscular Strength May Help to Reduce Risk of Residual-Specific Mortality: Findings From the National Health and Nutrition Examination Survey”. *Journal of Physical Activity and Health*, 15(5), pp. 369–373. doi:10.1123/JPAH.2016-0385.

Eftekhari, E. *et al.* (2012). “Resistance Training and Vibration Improve Muscle Strength and Functional Capacity in Female Patients with Multiple Sclerosis”. *Asian Journal of Sports Medicine*, 3(4), pp. 279–284. doi:10.5812/ASJSM.34552.

Gallien, P. *et al.* (2007). “Physical training and multiple sclerosis”. *Annales de Réadaptation et de Médecine Physique*, 50(6), pp. 373–376. doi:10.1016/J.ANNRMP.2007.04.004.

Gearhart, R.F. *et al.* (2011). “Safety of using the adult OMNI Resistance Exercise Scale to determine 1-RM in older men and women”. *Perceptual and Motor Skills*, 113(2), pp. 671–676. doi:10.2466/10.15.PMS.113.5.671-676.

Gianjeppe-Santos, J., Barusso-Grüninger, M. and Pires Di Lorenzo, VA (2021). “Effects of low and high resistance training intensities on clinical outcomes in patients with COPD - a randomized trial”. *Physiotherapy Theory and Practice*. doi:10.1080/09593985.2021.1929616.

Gilmour H, Ramage-Morin PL, WS (2018). "Multiple sclerosis: Prevalence and impact". *Public Health Reports*, 29(1), pp. 3-8. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29341025/> (Accessed: May 31, 2023)

Halabchi, F. *et al.* (2017). “Exercise prescription for patients with multiple sclerosis; potential benefits and practical recommendations”. *BMC Neurology*, 17(1), pp. 1–11. doi:10.1186/s12883-017-0960-9.

James, L.P. *et al.* (2017). “Validity and Reliability of a Portable Isometric Mid-Thigh Clean Pull”. *Journal of Strength and Conditioning Research*, 31(5),

---

pp. 1378–1386. doi:10.1519/JSC.0000000000001201.

Jørgensen, MLK *et al.* (2017). “Muscle strength and power in persons with multiple sclerosis - A systematic review and meta-analysis”. *Journal of the Neurological Sciences*, 376, pp. 225–241. doi:10.1016/J.JNS.2017.03.022.

Keating, C. J. *et al.* (2021). “Influence of Resistance Training on Gait & Balance Parameters in Older Adults: A Systematic Review”. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(4), pp. 1–13. doi:10.3390/IJERPH18041759.

King, M. T. (2011). “A point of minimal important difference (MID): a critique of terminology and methods”. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*, 11(2), pp. 171–184. doi:10.1586/ERP.11.9.

Kjølhede, T., Vissing, K. and Dalgas, U. (2012). “Multiple sclerosis and progressive resistance training: A systematic review”. *Multiple Sclerosis Journal*, 18(9), pp. 1215–1228. doi:10.1177/1352458512437418.

Kobelt, G. *et al.* (2017). “New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe”. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 23(8), p. 1123. doi:10.1177/1352458517694432.

López, P. *et al.* (2018). “Benefits of resistance training in physically frail elderly: a systematic review”. *Aging Clinical and Experimental Research*, 30(8), pp. 889–899. doi:10.1007/S40520-017-0863-Z.

McDonald, W.I. *et al.* (2001). “Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis”. *Annals of Neurology*, 50(1), pp. 121–127. doi:10.1002/ana.1032.

Medina-Perez, C. *et al.* (2016). “Effects of high-speed power training on muscle strength and power in patients with multiple sclerosis”. *Journal of Rehabilitation Research and Development*, 53(3), pp. 359–368. doi:10.1682/JRRD.2014.08.0186.

Nyberg, A. *et al.* (2021). “Effects of Low-Load/High-Repetition Resistance Training on Exercise Capacity, Health Status, and Limb Muscle Adaptation in Patients With Severe COPD: A Randomized Controlled Trial”. *Chest*, 159(5), pp. 1821–1832. doi:10.1016/J.CHEST.2020.12.005.

Padulo, J. *et al.* (2020). “Validity and Reliability of Isometric-Bench for Knee Isometric Assessment”. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(12), p. 4326. doi:10.3390/IJERPH17124326.

Park, J. and Hopkins, J. T. (2012). “Within- and Between-Session Reliability of the Maximal Voluntary Knee Extension Torque and Activation”. *International Journal of Neuroscience*, 123(1), pp. 55–59. doi:10.3109/00207454.2012.725117.

Pelliccia, A. *et al.* (2021). “ESC 2020 Guide on sports and exercise cardiology in patients with cardiovascular disease”. *Revista Española de Cardiología*, 74(6), pp. 545.e1-545.e73. doi:10.1016/J.RECESP.2020.11.026.

Pfeifer, L.O. *et al.* (2021). “Effects of a power training program in the functional capacity, on body balance and lower limb muscle strength of elderly with type 2 diabetes mellitus”. *The Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*, 61(11), pp. 1529–1537. doi:10.23736/S0022-4707.21.11880-8.

Pilutti, L.A. *et al.* (2014). “The safety of exercise training in multiple sclerosis: A systematic review”. *Journal of the Neurological Sciences*, 343(1), pp. 3–7. doi: 10.1016/J.JNS.2014.05.016.

Ramari, C. *et al.* (2020). “The importance of lower-extremity muscle strength for lower-limb functional capacity in multiple sclerosis: Systematic review”. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, 63(2), pp. 123–137. doi:10.1016/J.REHAB.2019.11.005.

Reynolds, E.R. *et al.* (2018). “Multiple Sclerosis and Exercise: A Literature Review”. *Current Sports Medicine Reports*, 17(1), pp. 31–35. doi:10.1249/JSR.0000000000000446.

Romero-Franco, N., Jiménez-Reyes, P. and Montaña-Munuera, JA (2017). “Validity and reliability of a low-cost digital dynamometer for measuring isometric strength of lower limb”. *Journal of Sports Sciences*, 35(22), pp. 2179–2184. doi:10.1080/02640414.2016.1260152.

Schlagheck, M.L. *et al.* (2021). “Systematic Review of Exercise Studies in Persons with Multiple Sclerosis: Exploring the Quality of Interventions According to the Principles of Exercise Training”. *Neurology and Therapy*, 10(2),

pp. 585–607. doi:10.1007/S40120-021-00274-Z.

de Souza-Teixeira, F. *et al.* (2009). “Effects of resistance training in multiple sclerosis”. *International Journal of Sports Medicine*, 30(4), pp. 245–250. doi:10.1055/S-0028-1105944.

Wang, D.X.M. *et al.* (2020). “Muscle mass, strength, and physical performance predicting activities of daily living: a meta-analysis”. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 11(1), pp. 3–25. doi:10.1002/JCSM.12502.

White, L.J. *et al.* (2004). “Resistance training improves strength and functional capacity in persons with multiple sclerosis”. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 10(6), pp. 668–674. doi:10.1191/1352458504MS1088OA.

Yuksel, E. *et al.* (2017). “Assessing Minimal Detectable Changes and Test-Retest Reliability of the Timed Up and Go Test and the 2-Minute Walk Test in Patients With Total Knee Arthroplasty”. *The Journal of Arthroplasty*, 32(2), pp. 426–430. doi:10.1016/J.ARTH.2016.07.031.

Zhuang, C. *et al.* (2021). “The effect of exercise training and physiotherapy on diastolic function, exercise capacity and quality of life in patients with heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis”. *Kardiologia Polska*, 79(10), pp. 1107–1115. doi:10.33963/KP.A2021.0101.

### 4.3 LAST CONCLUSIONS

Through this thesis and based on the objectives set, conclusions have been obtained that we believe can help in the work of prescribing lower limb strengthening exercise in people with MS.

The results obtained through the publications that make up this thesis based on the stated objectives, allow us to establish a series of final conclusions.

- **First conclusion:** the production of maximum dynamic strength or 1RM is not conditioned to the evolutionary type of MS, but to the degree of disability, in such a way that as this increases, the production of strength decreases. Furthermore, asymmetry is present in a high percentage of cases, specifically between 20 and 60% in the case of 1RM and between 56 and 79% in maximum isometric strength. In addition, those people with a higher degree of disability also have a greater degree of asymmetry between both legs.
- **Second conclusion:** although the values of maximum strength and muscle mass did not present statistically significant differences between groups based on developmental type, muscle quality was different, with better values in those with RRMS and those with mild EDSS.
- **Third conclusion:** in people with MS, the intra-subject repeatability of the maximum isometric strength is very good, so it is possible to estimate the 1RM for the exercise prescription based on the maximum isometric strength, with an estimation error of one approximately 12% in all cases.

# **BIBLIOGRAPHIC REFERENCES**



## 5 BIBLIOGRAPHIC REFERENCES

Abbaszadeh, S. *et al.* (2021). "Air pollution and multiple sclerosis: a comprehensive review". *Neurological Sciences*, 42(10), pp. 4063–4072. doi:10.1007/S10072-021-05508-4.

Adam, A. and De Luca, C. J. (2003). "Recruitment Order of Motor Units in Human Vastus Lateralis Muscle Is Maintained during Fatiguing Contractions". *Journal of Neurophysiology*, 90(5), pp. 2919–2927. doi:10.1152/JN.00179.2003.

Adamczyk-Sowa, M., Gębka-Kępińska, B. and Kępiński, M. (2020) "Multiple Sclerosis - Risk factors". *Wiadomości lekarskie*, 73(12 cz 1), pp. 2677–2682. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33577489/> (Accessed: October 17, 2022)

Adeel, M. *et al.* (2022). "Oxygen Consumption (VO<sub>2</sub>) and Surface Electromyography (sEMG) during Moderate-Strength Training Exercises". *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(4). doi:10.3390/IJERPH19042233.

Aidar, F. J. *et al.* (2018). "Effects of resistance training on the physical condition of people with multiple sclerosis". *The Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*, 58(7–8), pp. 1127–1134. doi:10.23736/S0022-4707.17.07621-6.

Alharthi, H. M. and Almurdi, M. M. (2023). "Association between cognitive impairment and motor dysfunction among patients with multiple sclerosis: a cross-sectional study". *European Journal of Medical Research*, 28(1), p. 110. doi:10.1186/S40001-023-01079-6.

Almuklass, A. M. *et al.* (2018). "Motor unit discharge characteristics and walking performance of individuals with multiple sclerosis". *Journal of Neurophysiology*, 119(4), p. 1273. doi:10.1152/JN.00598.2017.

Amatya, B., Khan, F. and Galea, M. (2019). "Rehabilitation for people with multiple sclerosis: an overview of Cochrane Reviews". *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 1(1). doi:10.1002/14651858.CD012732.PUB2.

American College of Sports Medicine (2020). *ACSM's Exercise Is Medicine®: A Clinician's Guide to Exercise Prescription*. Wolters Kluwer.

## BIBLIOGRAPHIC REFERENCES

---

Andreasen, A. K., Stenager, E. and Dalgas, U. (2011). "The effect of exercise therapy on fatigue in multiple sclerosis". *Multiple Sclerosis*, 17(9), pp. 1041–1054. doi:10.1177/1352458511401120.

Andreu-Caravaca, L. *et al.* (2021). "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. doi:10.1155/2021/2624860.

Andreu-Caravaca, L. *et al.* (2022). "10-Weeks of resistance training improves sleep quality and cardiac autonomic control in persons with multiple sclerosis". *Disability and Rehabilitation*, 44(18), pp. 5241–5249. doi:10.1080/09638288.2021.1934738.

Andreu, L. *et al.* (2020). "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*, 37. doi:10.1016/J.MSARD.2019.101454.

Armstrong, L. E. *et al.* (1983). "Using isokinetic dynamometry to test ambulatory patients with multiple sclerosis". *Physical Therapy*, 63(8), pp. 1274–1279. doi:10.1093/ptj/63.8.1274.

Ascherio, A. *et al.* (2014). "Vitamin D as an early predictor of multiple sclerosis activity and progression". *JAMA Neurology*, 71(3), pp. 306–314. doi:10.1001/JAMANEUROL.2013.5993.

Ascherio, A. and Munger, K. L. (2016). "Epidemiology of Multiple Sclerosis: From Risk Factors to Prevention-An Update". *Seminars in Neurology*, 36(2), pp. 103–114. doi:10.1055/S-0036-1579693.

Bäärnhielm, M., Olsson, T. and Alfredsson, L. (2014). "Fatty fish intake is associated with decreased occurrence of multiple sclerosis". *Multiple Sclerosis*, 20(6), pp. 726–732. doi:10.1177/1352458513509508.

Bailey, C. A. *et al.* (2015). "Force-production asymmetry in male and female athletes of differing strength levels". *International Journal of Sports Physiology and Performance*, 10(4), pp. 504–508. doi:10.1123/IJSP.2014-0379.

Balshaw, T. G. *et al.* (2017). "Changes in agonist neural drive, hypertrophy and pre-training strength all contribute to the individual strength

gains after resistance training”. *European Journal of Applied Physiology*, 117(4), pp. 631–640. doi:10.1007/S00421-017-3560-X.

Balshaw, T. G. *et al.* (2019). “Neural adaptations after 4 years vs 12 weeks of resistance training vs untrained”. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 29(3), pp. 348–359. doi:10.1111/SMS.13331.

Baltzopoulos, B. *et al.* (2012). “The bases expert statement on measurement of muscle strength with isokinetic dynamometry”. *Sport Exercise Science*, 31, pp. 12–13. Available at: [https://www.bases.org.uk/imgs/baltz12\\_13\\_isokinetic49.pdf](https://www.bases.org.uk/imgs/baltz12_13_isokinetic49.pdf) (Accessed: September 9, 2023)

Baranzini, S. E. and Oksenberg, J. R. (2017). “The genetics of multiple sclerosis: From 0 to 200 in 50 years”. *Trends in Genetics*, 33(12), p. 960. doi:10.1016/J.TIG.2017.09.004.

Barbat-Artigas, S. *et al.* (2013). “Muscle quantity is not synonymous with muscle quality”. *Journal of the American Medical Directors Association*, 14(11), pp. 852, e1-7. doi:10.1016/J.JAMDA.2013.06.003.

Bell, D. R. *et al.* (2014). “Lean mass asymmetry influences force and power asymmetry during jumping in collegiate athletes”. *Journal of Strength and Conditioning Research*, 28(4), pp. 884–89. doi:10.1519/JSC.0000000000000367.

Benfica, P. do A. *et al.* (2018). “Reference values for muscle strength: a systematic review with a descriptive meta-analysis”. *Brazilian Journal of Physical Therapy*, 22(5), p. 355. doi:10.1016/J.BJPT.2018.02.006.

Bernard, N. *et al.* (2008). *Essentials of strength training and conditioning*. Human kinetics.

Bethoux, F. (2013). “Gait disorders in multiple sclerosis”. *Continuum*, 19(4), pp. 1007–1022. doi:10.1212/01.CON.0000433286.92596.D5.

Bettis, T., Kim, B. J. and Hamrick, M. W. (2018). “Impact of muscle atrophy on bone metabolism and bone strength: Implications for muscle-bone crosstalk with aging and disuse”. *Osteoporosis International*, 29(8), p. 1713. doi:10.1007/S00198-018-4570-1.

Biernacki, T. *et al.* (2019). “Contributing factors to health-related quality

## BIBLIOGRAPHIC REFERENCES

---

of life in multiple sclerosis". *Brain and Behavior*, 9(12). doi:10.1002/BRB3.1466.

Bishop, C. *et al.* (2016). "Asymmetries of the Lower Limb: The Calculation Conundrum in Strength Training and Conditioning". *Strength and Conditioning Journal*, 38(6), pp. 27–32. doi:10.1519/SSC.0000000000000264.

Bishop, C. *et al.* (2017). "Considerations for Selecting Field-Based Strength and Power Fitness Tests to Measure Asymmetries". *Journal of Strength and Conditioning Research*, 31(9), pp. 2635–2644. doi:10.1519/JSC.00000000000002023.

Bishop, C. *et al.* (2019). "Using Unilateral Strength, Power and Reactive Strength Tests to Detect the Magnitude and Direction of Asymmetry: A Test-Retest Design". *Sports (Basel, Switzerland)*, 7(3). doi:10.3390/SPORTS7030058.

Bishop, C. (2021). "Interlimb Asymmetries: Are Thresholds a Usable Concept?". *Strength & Conditioning Journal*, 43(1), pp. 32–36. doi:10.1519/SSC.0000000000000554.

Bishop, C., Turner, A. and Read, P. (2018). "Effects of inter-limb asymmetries on physical and sports performance: a systematic review". *Journal of Sports Sciences*, 36(10), pp. 1135–1144. doi:10.1080/02640414.2017.1361894.

Bjornevik, K. *et al.* (2022). "Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis". *Science (New York, N.Y.)*, 375(6578), pp. 296–301. doi:10.1126/SCIENCE.ABJ8222.

Bjornevik, K. *et al.* (2023). "Epstein–Barr virus as a leading cause of multiple sclerosis: mechanisms and implications". *Nature Reviews Neurology*, 19(3), pp. 160–171. doi:10.1038/s41582-023-00775-5.

Bjørnevik, K. *et al.* (2014). "Sun exposure and multiple sclerosis risk in Norway and Italy: The EnvIMS study". *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 20(8), pp. 1042–1049. doi:10.1177/1352458513513968.

Block, M. L. and Calderón-Garcidueñas, L. (2009). "Air pollution: mechanisms of neuroinflammation and CNS disease". *Trends in Neurosciences*, 32(9), pp. 506–516. doi:10.1016/J.TINS.2009.05.009.

Bø, L. *et al.* (2003). "Intracortical multiple sclerosis lesions are not

associated with increased lymphocyte infiltration". *Multiple Sclerosis*, 9(4), pp. 323–331. doi:10.1191/1352458503MS917OA.

Boeckh-Behrens, W. U. and Buskies, W. (2004). *Entrenamiento de la fuerza*. Paidotribo.

Boeschoten, R. E. *et al.* (2017). "Prevalence of depression and anxiety in Multiple Sclerosis: A systematic review and meta-analysis". *Journal of the Neurological Sciences*, 372, pp. 331–341. doi:10.1016/J.JNS.2016.11.067.

Bohannon, R. W. *et al.* (2006). "Reference values for adult grip strength measured with a Jamar dynamometer: a descriptive meta-analysis". *Physiotherapy*, 92(1), pp. 11–15. doi:10.1016/J.PHYSIO.2005.05.003.

Bohannon, R. W. *et al.* (2012). "Grip and knee extension muscle strength reflect a common construct among adults". *Muscle & Nerve*, 46(4), pp. 555–558. doi:10.1002/MUS.23350.

Bohm, S., Mersmann, F. and Arampatzis, A. (2015). "Human tendon adaptation in response to mechanical loading: a systematic review and meta-analysis of exercise intervention studies on healthy adults". *Sports Medicine - Open*, 1(1), p. 7. doi:10.1186/s40798-015-0009-9.

Bompa, T. and Haff, G. (2018). *Periodization: Theory and Methodology of Training*. 6th ed. Human Kinetics.

Bond, C. W. *et al.* (2017). "Asymmetry of lower extremity force and muscle activation during knee extension and functional tasks". *Muscle & Nerve*, 56(3), pp. 495–504. doi:10.1002/MUS.25506.

Brain, W. R. (1930). "Critical Review: Disseminated Sclerosis". *QJM: An International Journal of Medicine*, 23(91), pp. 343–391. doi:10.1093/QJMED/OS-23.91.343.

Briggs, F. (2019). "Unraveling susceptibility to multiple sclerosis". *Science (New York, N.Y.)*, 365(6460), pp. 1383–1384. doi:10.1126/SCIENCE.AAY1439.

Broekmans, T. *et al.* (2013). "The relationship between upper leg muscle strength and walking capacity in persons with multiple sclerosis". *Multiple Sclerosis Journal*, 19(1), pp. 112–119. doi:10.1177/1352458512444497.

Brown, L. E. *et al.* (2003). "Recomendação de procedimentos da

## BIBLIOGRAPHIC REFERENCES

---

Sociedade Americana de Fisiologia do Exercício (ASEP) I: avaliação precisa da força e potência muscular”. *Revista Brasileira de Ciência e Movimento*, 11(4), pp. 95–110. Available at:

[https://www.researchgate.net/publication/255633379\\_Recomendacao\\_de\\_procedimentosda\\_Sociedade\\_Americana\\_de\\_Fisiologia\\_do\\_Exercicio\\_ASEP\\_I\\_avalicao\\_precisa\\_da\\_forca\\_e\\_potencia\\_muscular](https://www.researchgate.net/publication/255633379_Recomendacao_de_procedimentosda_Sociedade_Americana_de_Fisiologia_do_Exercicio_ASEP_I_avalicao_precisa_da_forca_e_potencia_muscular) (Accessed: October 14, 2022)

Browne, P. *et al.* (2014). “Atlas of Multiple Sclerosis 2013: A growing global problem with widespread inequity”. *Neurology*, 83(11), pp. 1022–1024. doi:10.1212/WNL.0000000000000768.

Burd, N. A. *et al.* (2010). “Low-load high volume resistance exercise stimulates muscle protein synthesis more than high-load low volume resistance exercise in young men”. *PloS One*, 5(8). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0012033.

Cadore, E. L. *et al.* (2013). “Effects of different exercise interventions on risk of falls, gait ability, and balance in physically frail older adults: a systematic review”. *Rejuvenation Research*, 16(2), pp. 105–114. doi:10.1089/REJ.2012.1397.

Callesen, J. *et al.* (2019). “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*, 26(11), pp. 1420–1432. doi:10.1177/1352458519865740.

Cameron, M. H. *et al.* (2013). “Predicting falls in people with multiple sclerosis: fall history is as accurate as more complex measures”. *Multiple Sclerosis International*, 2013, pp. 1–7. doi:10.1155/2013/496325.

Cameron, M. H. and Nilsagard, Y. (2018). “Balance, gait, and falls in multiple sclerosis”. *Handbook of Clinical Neurology*, 159, pp. 237–250. doi:10.1016/B978-0-444-63916-5.00015-X.

Cameron, M. H. and Wagner, J. M. (2011). “Gait abnormalities in multiple sclerosis: pathogenesis, evaluation, and advances in treatment”. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 11(5), pp. 507–515. doi:10.1007/S11910-011-0214-Y.

Campbell, E., Coulter, E. H. and Paul, L. (2018). “High intensity interval training for people with multiple sclerosis: A systematic review”. *Multiple*

*Sclerosis and Related Disorders*, 24, pp. 55–63.

doi:10.1016/J.MSARD.2018.06.005.

Carbone, S. *et al.* (2020). “Muscular Strength and Cardiovascular Disease: an update state of the art narrative review”. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention*, 40(5), pp. 302–309. doi:10.1097/HCR.0000000000000525.

Carroll, C. C. *et al.* (2005). “Skeletal muscle characteristics of people with multiple sclerosis”. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 86(2), pp. 224–229. doi:10.1016/J.APMR.2004.03.035.

Carroll, T. J., Riek, S. and Carson, R. G. (2001). “Neural adaptations to resistance training: implications for movement control”. *Sports Medicine (Auckland, N.Z.)*, 31(12), pp. 829–840. doi:10.2165/00007256-200131120-00001.

Caruso, F. R. *et al.* (2015). “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*, 51(3), pp. 281–289. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25384514/> (Accessed: July 31, 2023)

Ceroni, D. *et al.* (2012). “Bilateral and gender differences during single-legged vertical jump performance in healthy teenagers”. *Journal of Strength and Conditioning Research*, 26(2), pp. 452–457.

doi:10.1519/JSC.0B013E31822600C9.

Charcot, J.-M. (1868). *Histologie de la sclerose en plaques*. Paris: Gaz Hop.

Charcot, J.-M. (2011). *Leçons sur les maladies du système nerveux: faites à la Salpêtrière*. 2nd ed. Cambridge: Cambridge University Press. Available at: <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k98763k> (Accessed: September 9, 2023).

Chen, W. Y., Pierson, F. M. and Burnett, C. N. (1987). “Force-time measurements of knee muscle functions of subjects with multiple sclerosis”. *Physical Therapy*, 67(6), pp. 934–940. doi:10.1093/PTJ/67.6.934.

Chung, L. H. *et al.* (2008). “Leg power asymmetry and postural control in

## BIBLIOGRAPHIC REFERENCES

---

women with multiple sclerosis”. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 40(10), pp. 1717–1724. doi:10.1249/MSS.0B013E31817E32A3.

Ciolac, E. G. and Rodrigues-da-Silva, J. M. (2016). “Resistance Training as a Tool for Preventing and Treating Musculoskeletal Disorders”. *Sports Medicine (Auckland, N.Z.)*, 46(9), pp. 1239–1248. doi:10.1007/S40279-016-0507-Z.

Citaker, Seyit. *et al.* (2013). “Relationship between lower extremity isometric muscle strength and standing balance in patients with multiple sclerosis”. *NeuroRehabilitation*, 33(2), pp. 293–298. doi:10.3233/NRE-130958.

Cohen, D. *et al.* (2014). “Low muscle strength is associated with metabolic risk factors in Colombian children: the ACFIES study”. *PloS One*, 9(4). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0093150.

Cohen, J. A. *et al.* (2014). “The clinical meaning of walking speed as measured by the timed 25-foot walk in patients with multiple sclerosis”. *JAMA Neurology*, 71(11), pp. 1386–1393. doi:10.1001/JAMANEUROL.2014.1895.

Collins, C. D. E. *et al.* (2016). “A comparative analysis of Patient-Reported Expanded Disability Status Scale tools”. *Multiple Sclerosis*, 22(10), pp. 1349–1358. doi:10.1177/1352458515616205

Comabella, M. *et al.* (2023). “Increased cytomegalovirus immune responses at disease onset are protective in the long-term prognosis of patients with multiple sclerosis”. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 94(3), pp. 173–180. doi:10.1136/JNNP-2022-330205.

Comber, L. *et al.* (2018). “Postural control deficits in people with Multiple Sclerosis: A systematic review and meta-analysis”. *Gait & Posture*, 61, pp. 445–452. doi:10.1016/J.GAITPOST.2018.02.018.

Compston, A. and Coles, A. (2008). “Multiple sclerosis”. *The Lancet*, 372(9648), pp. 1502–1517. doi:10.1016/S0140-6736(08)61620-7.

Compston, A., Lassmann, H. and McDonald, I. (2006). “The natural history of multiple sclerosis”. In Compston, A. *et al.* (eds.) *McAlpine’s Multiple Sclerosis*. Philadelphia: Elsevier, pp. 3–68. doi:10.1016/B978-0-443-07271-0.50006-9.

Confavreux, C., Vukusic, S. and Adeleine, P. (2003). “Early clinical



predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process”. *Brain: a Journal of Neurology*, 126(4), pp. 770–782. doi:10.1093/BRAIN/AWG081.

Coote, S., Hogan, N. and Franklin, S. (2013). “Falls in people with multiple sclerosis who use a walking aid: prevalence, factors, and effect of strength and balance interventions”. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 94(4), pp. 616–621. doi:10.1016/J.APMR.2012.10.020.

Correa-de-Araujo, R. *et al.* (2017). “The Need for Standardized Assessment of Muscle Quality in Skeletal Muscle Function Deficit and Other Aging-Related Muscle Dysfunctions: A Symposium Report”. *Frontiers in Physiology*, 15(8), p. 87. doi:10.3389/FPHYS.2017.00087/BIBTEX.

Correale, J. and Gaitán, M. I. (2015). “Multiple sclerosis and environmental factors: the role of vitamin D, parasites, and Epstein-Barr virus infection”. *Acta Neurologica Scandinavica*, 132(199), pp. 46–55. doi:10.1111/ANE.12431.

Cortese, M. *et al.* (2016). “Preclinical disease activity in multiple sclerosis: A prospective study of cognitive performance prior to first symptom”. *Annals of Neurology*, 80(4), pp. 616–624. doi: 10.1002/ANA.24769.

Courtney, A. M. *et al.* (2009). “Multiple sclerosis”. *The Medical clinics of North America*, 93(2), pp. 451–476. doi: 10.1016/J.MCNA.2008.09.014.

Cronin, J. and Sleivert, G. (2005) “Challenges in understanding the influence of maximal power training on improving athletic performance”. *Sports Medicine (Auckland, N.Z.)*, 35(3), pp. 213–234. doi:10.2165/00007256-200535030-00003.

Cruickshank, T. M., Reyes, A. R. and Ziman, M. R. (2015). “A systematic review and meta-analysis of strength training in individuals with multiple sclerosis or parkinson disease”. *Medicine (United States)*, 94(4). doi:10.1097/MD.0000000000000411.

Cruz-Jentoft, A. J. *et al.* (2019). “Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis”. *Age and Ageing*, 48(1), pp. 16–31. doi:10.1093/AGEING/AFY169.

Dai, Boyi. *et al.* (2019). “Baseline Assessments of Strength and Balance

## BIBLIOGRAPHIC REFERENCES

---

Performance and Bilateral Asymmetries in Collegiate Athletes”. *Journal of Strength and Conditioning Research*, 33(11), pp. 3015–3029. doi:10.1519/JSC.0000000000002687.

Dalgas, U. *et al.* (2010). “Fatigue, mood and quality of life improve in MS patients after progressive resistance training”. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 16(4), pp. 480–490. doi:10.1177/1352458509360040.

Dalgas, U. *et al.* (2013). “Neural drive increases following resistance training in patients with multiple sclerosis”. *Journal of Neurology*, 260(7), pp. 1822–1832. doi:10.1007/S00415-013-6884-4.

Dalgas, U. *et al.* (2019). “Exercise as Medicine in Multiple Sclerosis-Time for a Paradigm Shift: Preventive, Symptomatic, and Disease-Modifying Aspects and Perspectives”. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 19(11). doi:10.1007/S11910-019-1002-3.

Damluji, A. A. *et al.* (2023). “Sarcopenia and Cardiovascular Diseases”. *Circulation*, 147(20), p. 1534. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.123.064071.

Davies, B. L. *et al.* (2017). “Errors in the ankle plantarflexor force production are related to the gait deficits of individuals with multiple sclerosis”. *Human Movement Science*, 51, pp. 91–98. doi:10.1016/J.HUMOV.2016.11.008.

Dideriksen, J. L. *et al.* (2012). “Motor unit recruitment strategies and muscle properties determine the influence of synaptic noise on force steadiness”. *Journal of Neurophysiology*, 107(12), pp. 3357–3369. doi:10.1152/JN.00938.2011.

Dideriksen, J. L., Vecchio, A. Del and Farina, D. (2020). “Neural and muscular determinants of maximal rate of force development”. *Journal of Neurophysiology*, 123(1), pp. 149–157. doi:10.1152/JN.00330.2019.

Didonna, A. and Okserberg, J. (2017). “The Genetics of Multiple Sclerosis”. In Zagon, I.S. & McLaughlin, P.J. (Eds.), *Multiple Sclerosis: Perspectives in Treatment and Pathogenesis*. Codon Publications. Chapter 1.

Dobson, R. and Giovannoni, G. (2019). “Multiple sclerosis - a review”. *European Journal of Neurology*, 26(1), pp. 27–40. doi:10.1111/ENE.13819.

Dos’Santos, T. *et al.* (2017). “Assessing Muscle-Strength Asymmetry via a Unilateral-Stance Isometric Midthigh Pull”. *International Journal of Sports*

*Physiology and Performance*, 12(4), pp. 505–511. doi:10.1123/IJSP.2016-0179.

Dos'Santos, T., Thomas, C. and Jones, P. A. (2021). "Assessing Interlimb Asymmetries: Are We Heading in the Right Direction?". *Strength & Conditioning Journal*, 43(3), pp. 91–100. doi:10.1519/SSC.0000000000000590.

Douglas, J., Pearson, S. and Ross, A. (2017). "Eccentric exercise: physiological characteristics and acute responses". *Springer*, 47(4), pp. 663–675. doi:10.1007/s40279-016-0624-8.

Eitzen, I. *et al.* (2010). "Anterior cruciate ligament-deficient potential copers and noncopers reveal different isokinetic quadriceps strength profiles in the early stage after injury". *The American Journal of Sports Medicine*, 38(3), pp. 586–593. doi:10.1177/0363546509349492.

Enoka, R. (2015). *Neuromechanics of human movement*. 5th ed. Human Kinetics.

Enoka, R. M. (1988). "Muscle strength and its development. New perspectives". *Sports Medicine (Auckland, N.Z.)*, 6(3), pp. 146–168. doi:10.2165/00007256-198806030-00003.

Enoka, R. M. and Duchateau, J. (2015). "Inappropriate interpretation of surface EMG signals and muscle fiber characteristics impedes understanding of the control of neuromuscular function". *Journal of Applied Physiology*, 119(12), pp. 1516–1518. doi:10.1152/JAPPLPHYSIOL.00280.2015.

Esmail Mousavi, S. *et al.* (2017). "Multiple sclerosis and air pollution exposure: Mechanisms toward brain autoimmunity". *Medical Hypotheses*, 100, pp. 23–30. doi:10.1016/J.MEHY.2017.01.003.

Fagnani, C. *et al.* (2015). "Twin studies in multiple sclerosis: A meta-estimation of heritability and environmentality". *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 21(11), pp. 1404–1413. doi:10.1177/1352458514564492.

Faigenbaum, A. D. *et al.* (2012). "Reliability of the one-repetition-maximum power clean test in adolescent athletes". *Journal of Strength and Conditioning Research*, 26(2), pp. 432–437. doi:10.1519/JSC.0B013E318220DB2C.

Farrell, J. W. *et al.* (2019). "Evaluation of Power Production Asymmetry

## BIBLIOGRAPHIC REFERENCES

---

during Cycling in Persons with Multiple Sclerosis”. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 16(18).

doi:10.3390/IJERPH16183445.

Farrell, J. W. *et al.* (2021). “Persons with Multiple Sclerosis Exhibit Strength Asymmetries in both Upper and Lower Extremities”. *Physiotherapy (United Kingdom)*, 111, pp. 83–91. doi:10.1016/j.physio.2020.07.006.

Faulkner, J. A. (2003). “Terminology for contractions of muscles during shortening, while isometric, and during lengthening”. *Journal of Applied Physiology*, 95(2), pp. 455–459. doi:10.1152/JAPPLPHYSIOL.00280.2003.

Filippi, M. *et al.* (2018). “Multiple sclerosis”. *Nature Reviews Disease Primers*, 4(1). doi:10.1038/S41572-018-0041-4.

Fimland, M. S. *et al.* (2010). “Enhanced neural drive after maximal strength training in multiple sclerosis patients”. *European Journal of Applied Physiology*, 110(2), pp. 435–443. doi:10.1007/S00421-010-1519-2.

Flachenecker, P. *et al.* (2002). “Fatigue in multiple sclerosis: a comparison of different rating scales and correlation to clinical parameters”. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 8(6), pp. 523–526. doi:10.1191/1352458502MS839OA.

Fleck, S. and Kraemer, W. (2014). *Designing Resistance Training Programs*. 4th ed. Human Kinetics.

Folland, J. P. and Williams, A. G. (2007). “The adaptations to strength training: morphological and neurological contributions to increased strength”. *Sports Medicine (Auckland, N.Z.)*, 37(2), pp. 145–168. doi:10.2165/00007256-200737020-00004.

Forbes, S. C. *et al.* (2019). “Changes in Fat Mass Following Creatine Supplementation and Resistance Training in Adults  $\geq 50$  Years of Age: A Meta-Analysis”. *Journal of Functional Morphology and Kinesiology*, 4(3). doi:10.3390/JFMK4030062.

Fragala, M. S. *et al.* (2019). “Resistance Training for Older Adults: Position Statement From the National Strength and Conditioning Association”. *Journal of Strength and Conditioning Research*, 33(8), pp. 2019–2052. doi:10.1519/JSC.0000000000003230.

Fragala, M. S., Kenny, A. M. and Kuchel, G. A. (2015). "Muscle quality in aging: a multi-dimensional approach to muscle functioning with applications for treatment". *Sports Medicine (Auckland, N.Z.)*, 45(5), pp. 641–658. doi:10.1007/S40279-015-0305-Z.

Franchi, M. V., Reeves, N. D. and Narici, M. V. (2017). "Skeletal Muscle Remodeling in Response to Eccentric vs. Concentric Loading: Morphological, Molecular, and Metabolic Adaptations". *Frontiers in Physiology*, 8(447). doi:10.3389/FPHYS.2017.00447.

Fraser, B. J. *et al.* (2022). "Muscular strength measured across the life-course and the metabolic syndrome". *Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases*, 32(5), pp. 1131–1137. doi:10.1016/J.NUMECD.2022.01.018.

Fritz, N. E., Cheek, F. M. and Nichols-Larsen, D. S. (2015). "Motor-Cognitive Dual-Task Training in Persons With Neurologic Disorders: A Systematic Review". *Journal of Neurologic Physical Therapy*, 39(3), pp. 142–153. doi:10.1097/NPT.0000000000000090.

Fucci, S., Benigni, M. and Fornasari, V. (2003). *Biomecánica del aparato locomotor aplicada al acondicionamiento muscular*. 4th ed. Madrid: Elsevier.

Fundació Esclerosi Múltiple (2016). *La enfermedad de las mil caras*. Available at: <https://www.fem.es/es/la-enfermedad-de-las-mil-caras/> (Accessed: September 11, 2023)

Fyfe, J. J., Hamilton, D. L. and Daly, R. M. (2022). "Minimal-Dose Resistance Training for Improving Muscle Mass, Strength, and Function: A Narrative Review of Current Evidence and Practical Considerations". *Sports Medicine (Auckland, N.Z.)*, 52(3), pp. 463–479. doi:10.1007/S40279-021-01605-8.

Gabriel, D. A., Kamen, G. and Frost, G. (2006). "Neural adaptations to resistive exercise: mechanisms and recommendations for training practices". *Sports Medicine (Auckland, N.Z.)*, 36(2), pp. 133–149. doi:10.2165/00007256-200636020-00004.

Gambassi, B. B. *et al.* (2019). "Dynamic Resistance Training Improves Cardiac Autonomic Modulation and Oxidative Stress Parameters in Chronic Stroke Survivors: A Randomized Controlled Trial". *Oxidative Medicine and*

## BIBLIOGRAPHIC REFERENCES

---

*Cellular Longevity*, 2019. doi:10.1155/2019/5382843.

García-Baró, Y. A. and Vaticón-Herreros, M. D. (2006). “Organización funcional del sistema motor”. In López-Chicharro, J. and Fernández-Vaquero, A. (eds.) *Fisiología del ejercicio*. 3th ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana, pp. 35–81.

Garner, D. J. P. and Widrick, J. J. (2003) “Cross-bridge mechanisms of muscle weakness in multiple sclerosis”. *Muscle and Nerve*, 27(4), pp. 456–464. doi:10.1002/mus.10346.

Gearhart, R. F. *et al.* (2011). “Safety of using the adult OMNI Resistance Exercise Scale to determine 1-RM in older men and women”. *Perceptual and Motor Skills*, 113(2), pp. 671–676. doi:10.2466/10.15.PMS.113.5.671-676.

Ghadirian, P. *et al.* (2001). “A case-control study of the association between socio-demographic, lifestyle and medical history factors and multiple sclerosis”. *Canadian Journal of Public Health*, 92(4), pp. 281–285. doi:10.1007/BF03404961.

Gianni, C. *et al.* (2014). “A systematic review of factors associated with accidental falls in people with multiple sclerosis: a meta-analytic approach”. *Clinical Rehabilitation*, 28(7), pp. 704–716. doi:10.1177/0269215513517575.

Gijón-Conde, T. *et al.* (2015) “Valores de referencia y puntos de corte de leptina para identificar anormalidad cardiometabólica en la población española”. *Revista Española de Cardiología*, 68(8), pp. 672–679. doi:10.1016/J.RECESP.2014.08.015.

Gobbi, E. and Carraro, A. (2016). “Effects of a combined aerobic and resistance exercise program in people with multiple sclerosis: a pilot study”. *Sport Sciences for Health*, 12(3), pp. 437–442. doi:10.1007/S11332-016-0310-0.

Goldschmidt, C. and McGinley, M. P. (2021). “Advances in the Treatment of Multiple Sclerosis”. *Neurologic clinics*, 39(1), pp. 21–33. doi:10.1016/J.NCL.2020.09.002.

González-Badillo, J. J. and Izquierdo Redín, M. (2006). “Fuerza muscular: concepto y tipos de acciones musculares”. En López Chicharro, J. (ed.) *Fisiología del ejercicio*. 3th ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana, pp. 98–131.

- González-Badillo, J. J. and Gorostiaga Ayestarán, E. (2002). *Fundamentos del entrenamiento de la fuerza. Aplicación al alto rendimiento deportivo*. INDE.
- González-Badillo, J. J. and Ribas-Serna, J. (2002). *Bases de la Programación del Entrenamiento de Fuerza*. 1th ed. Barcelona: INDE.
- Goodin, D. S. *et al.* (2021). “The nature of genetic and environmental susceptibility to multiple sclerosis”. *PLoS One*, 16(3). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0246157.
- Gouin, J. *et al.* (2013). “Heart rate variability predicts sleep efficiency”. *Sleep Medicine*, 14, p. e142. doi:10.1016/J.SLEEP.2013.11.321.
- Grazioli, E. *et al.* (2019). “The Effects of Concurrent Resistance and Aerobic Exercise Training on Functional Status in Patients with Multiple Sclerosis”. *Current Sports Medicine Reports*, 18(12), pp. 452–457. doi:10.1249/JSR.0000000000000661.
- Grontved, A. *et al.* (2015). “Muscle strength in youth and cardiovascular risk in young adulthood (the European Youth Heart Study)”. *British Journal of Sports Medicine*, 49(2), pp. 90–94. doi:10.1136/BJSPORTS-2012-091907.
- Guillem, C. M. *et al.* (2020). “The Effects of Resistance Training on Blood Pressure in Preadolescents and Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis”. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(21), pp. 1–12. doi:10.3390/IJERPH17217900.
- Güner, S. *et al.* (2015). “Knee muscle strength in multiple sclerosis: Relationship with gait characteristics”. *Journal of Physical Therapy Science*, 27(3), pp. 809–813. doi:10.1589/jpts.27.809.
- Gustavsen, S. *et al.* (2021). “The association of selected multiple sclerosis symptoms with disability and quality of life: a large Danish self-report survey”. *BMC Neurology*, 21(1). doi:10.1186/S12883-021-02344-Z.
- Gutiérrez-Cruz, C. *et al.* (2020). “Effect of a Combined Program of Strength and Dual Cognitive-Motor Tasks in Multiple Sclerosis Subjects”. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(17), pp. 1–12. doi:10.3390/IJERPH17176397.
- Haff, G. G. and Nimphius, S. (2012). “Training Principles for Power”.

## BIBLIOGRAPHIC REFERENCES

---

*Strength & Conditioning Journal*, 34(6), pp. 2–12.

doi:10.1519/SSC.0B013E31826DB467.

Haider, L. *et al.* (2014) “Research paper: Multiple sclerosis deep grey matter: the relation between demyelination, neurodegeneration, inflammation and iron”. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 85(12), p. 1386. doi:10.1136/JNNP-2014-307712.

Hairi, N. N. *et al.* (2010). “Loss of muscle strength, mass (sarcopenia), and quality (specific force) and its relationship with functional limitation and physical disability: the Concord Health and Ageing in Men Project”. *Journal of the American Geriatrics Society*, 58(11), pp. 2055–2062. doi:10.1111/J.1532-5415.2010.03145.X.

Handel, A. E. *et al.* (2011). “Smoking and multiple sclerosis: an updated meta-analysis”. *PloS one*, 6(1). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0016149.

Hanson, K. E. *et al.* (2016). “Preclinical Assessment of a Fully Automated Multiplex PCR Panel for Detection of Central Nervous System Pathogens”. *Journal of Clinical Microbiology*, 54(3), pp. 785–787. doi:10.1128/JCM.02850-15.

Hassan, B. H. *et al.* (2016). “Impact of resistance training on sarcopenia in nursing care facilities: A pilot study”. *Geriatric Nursing (New York, N.Y.)*, 37(2), pp. 116–121. doi:10.1016/J.GERINURSE.2015.11.001.

Hawkes, C. H. (2007). “Smoking is a risk factor for multiple sclerosis: a metanalysis”. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 13(5), pp. 610–615. doi:10.1177/1352458506073501.

Hedayatpour, N. and Falla, D. (2015). “Physiological and Neural Adaptations to Eccentric Exercise: Mechanisms and Considerations for Training”. *BioMed Research International*, 2015. doi:10.1155/2015/193741.

Hedström, A. K. *et al.* (2009). “Tobacco smoking, but not Swedish snuff use, increases the risk of multiple sclerosis”. *Neurology*, 73(9), pp. 696–701. doi:10.1212/WNL.0B013E3181B59C40.

Hedström, A. K. *et al.* (2011). “Exposure to environmental tobacco smoke is associated with increased risk for multiple sclerosis”. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 17(7), pp. 788–793. doi:10.1177/1352458511399610.



Hedström, A. K. *et al.* (2013). "Smoking and multiple sclerosis susceptibility". *European Journal of Epidemiology*, 28(11), pp. 867–874. doi:10.1007/S10654-013-9853-4.

Herzog, W. (2014). "Mechanisms of enhanced force production in lengthening (eccentric) muscle contractions". *Journal of Applied Physiology*, 116(11), pp. 1407–1417. doi:10.1152/JAPPLPHYSIOL.00069.2013.

Hoang, P. *et al.* (2016). "Effects of a home-based step training programme on balance, stepping, cognition and functional performance in people with multiple sclerosis - A randomized controlled trial". *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 22(1), pp. 94–103. doi:10.1177/1352458515579442.

Hoang, P. D. *et al.* (2014). "Neuropsychological, balance, and mobility risk factors for falls in people with multiple sclerosis: a prospective cohort study". *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 95(3), pp. 480–486. doi:10.1016/J.APMR.2013.09.017.

Hody, S. *et al.* (2019). "Eccentric Muscle Contractions: Risks and Benefits". *Frontiers in Physiology*, 10(MAY). doi:10.3389/FPHYS.2019.00536.

Van Der Horst, N. *et al.* (2017). "Return to play after hamstring injuries in football (soccer): a worldwide Delphi procedure regarding definition, medical criteria and decision-making". *British Journal of Sports Medicine*, 51(22), pp. 1583–1591. doi:10.1136/BJSPORTS-2016-097206.

Howard, G., Knuttgen, H. and Komi, P. (2003). "Basic Considerations for Exercise". In Komi, P. (ed.) *Strength and Power in Sport*.

Hurst, C. *et al.* (2022). "Resistance exercise as a treatment for sarcopenia: prescription and delivery". *Age and Ageing*, 51(2), pp. 1–10. doi:10.1093/AGEING/AFAC003.

Impellizzeri, F. M. *et al.* (2007). "A vertical jump force test for assessing bilateral strength asymmetry in athletes". *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 39(11), pp. 2044–2050. doi:10.1249/MSS.0B013E31814FB55C.

Inder, J. D. *et al.* (2016). "Isometric exercise training for blood pressure management: a systematic review and meta-analysis to optimize benefit". *Hypertension Research*, 39(2), pp. 89–94. doi:10.1038/HR.2015.111.

## BIBLIOGRAPHIC REFERENCES

---

Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) (2017). *Global Burden of Disease Collaborative Network. Global Burden of Disease Study*. Available at: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>] (Accessed: September 14, 2023)

Ithurburn, M. P. *et al.* (2015). “Young Athletes With Quadriceps Femoris Strength Asymmetry at Return to Sport After Anterior Cruciate Ligament Reconstruction Demonstrate Asymmetric Single-Leg Drop-Landing Mechanics”. *The American Journal of Sports Medicine*, 43(11), pp. 2727–2737. doi:10.1177/0363546515602016.

Izquierdo, M. *et al.* (2001). “Maximal strength and power, endurance performance, and serum hormones in middle-aged and elderly men”. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 33(9), pp. 1577–1587. doi:10.1097/00005768-200109000-00022.

Jadczak, A. D. *et al.* (2018). “Effectiveness of exercise interventions on physical function in community-dwelling frail older people: an umbrella review of systematic reviews”. *JBI Database of Systematic Reviews and Implementation Reports*, 16(3), pp. 752–775. doi:10.11124/JBISRIR-2017-003551.

Jeng, B., Sandroff, B. M. and Motl, R. W. (2018). “Energetic cost of walking and spasticity in persons with multiple sclerosis with moderate disability”. *NeuroRehabilitation*, 43(4), pp. 483–489. doi:10.3233/NRE-182498.

Jones, E. *et al.* (2016). “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*, 16(1). doi:10.1186/S12913-016-1532-1.

Jones, P. A. and Bampouras, T. M. (2010). “A comparison of isokinetic and functional methods of assessing bilateral strength imbalance”. *Journal of Strength and Conditioning Research*, 24(6), pp. 1553–1558. doi:10.1519/JSC.0B013E3181DC4392.

Jørgensen, M. L. K. *et al.* (2017). “Muscle strength and power in persons with multiple sclerosis – A systematic review and meta-analysis”. *Journal of the Neurological Sciences*, 376, pp. 225–241. doi:10.1016/j.jns.2017.03.022.

Jørgensen, M. L. K. *et al.* (2019). “Plasma brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and sphingosine-1-phosphat (S1P) are not the main mediators of

neuroprotection induced by resistance training in persons with multiple sclerosis—A randomized controlled trial”. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 31, pp. 106–111. doi:10.1016/J.MSARD.2019.03.029.

Kalb, R. *et al.* (2020). “Exercise and lifestyle physical activity recommendations for people with multiple sclerosis throughout the disease course”. *Multiple Sclerosis Journal*, 26(12), pp. 1459–1469. doi:10.1177/1352458520915629.

Kalron, A. *et al.* (2016). “The effect of balance training on postural control in people with multiple sclerosis using the CAREN virtual reality system: a pilot randomized controlled trial”. *Journal of Neuroengineering and Rehabilitation*, 13(1). doi:10.1186/S12984-016-0124-Y.

Kalron, A. *et al.* (2017). “Pilates exercise training vs. physical therapy for improving walking and balance in people with multiple sclerosis: a randomized controlled trial”. *Clinical Rehabilitation*, 31(3), pp. 319–328. doi:10.1177/0269215516637202.

Kalron, A., Achiron, A. and Dvir, Z. (2011). “Muscular and gait abnormalities in persons with early onset multiple sclerosis”. *Journal of Neurologic Physical Therapy*, 35(4), pp. 164–169. doi:10.1097/NPT.0B013E31823801F4.

Karpatkin, H. I. *et al.* (2016). “The Effect of Maximal Strength Training on Strength, Walking, and Balance in People with Multiple Sclerosis: A Pilot Study”. *Multiple Sclerosis International*, pp. 1–6. doi:10.1155/2016/5235971.

Kelley, G. A., Kelley, K. S. and Kohrt, W. M. (2013). “Exercise and Bone Mineral Density in Premenopausal Women: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials”. *International Journal of Endocrinology*, p. 16. doi:10.1155/2013/741639.

Kennis, E. *et al.* (2014). “Longitudinal impact of aging on muscle quality in middle-aged men”. *AGE*, 36(4), pp. 1–12. doi:10.1007/S11357-014-9689-1.

Keser, I. *et al.* (2013). “Comparing routine neurorehabilitation program with trunk exercises based on Bobath concept in multiple sclerosis: pilot study”. *Journal of Rehabilitation Research and Development*, 50(1), pp. 133–140. doi:10.1682/JRRD.2011.12.0231.

## BIBLIOGRAPHIC REFERENCES

---

Ketelhut, N. B. *et al.* (2015). "Core muscle characteristics during walking of patients with multiple sclerosis". *Journal of Rehabilitation Research and Development*, 52(6), pp. 713–724. doi:10.1682/JRRD.2015.01.0006.

Khalid, Z. *et al.* (2019). "Effectiveness of resistance interval training versus aerobic interval training on peak oxygen uptake in patients with myocardial infarction". *Journal of the Pakistan Medical Association*, 69(8), pp. 1194–1198. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31431779/> (Accessed: March 22, 2023)

Kierkegaard, M. *et al.* (2016). "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*, 362, pp. 251–257. doi:10.1016/J.JNS.2016.01.063.

Kim, Y. *et al.* (2019). "Exercise Training Guidelines for Multiple Sclerosis, Stroke, and Parkinson Disease: Rapid Review and Synthesis". *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, 98(7), pp. 613–621. doi:10.1097/PHM.0000000000001174.

Kirmaci, Z. İ. K. *et al.* (2021). "Muscle architecture and its relationship with lower extremity muscle strength in multiple sclerosis". *Acta Neurologica Belgica*. doi:10.1007/S13760-021-01768-1.

Kjølhede, Tue. *et al.* (2015). "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 (Houndmills, Basingstoke, England)*, 21(5), pp. 599–611. doi:10.1177/1352458514549402.

Kjølhede, Tue *et al.* (2015). "Relationship between muscle strength parameters and functional capacity in persons with mild to moderate degree multiple sclerosis". *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 4(2), pp. 151–158. doi:10.1016/j.msard.2015.01.002.

Kjølhede, T., Vissing, K. and Dalgas, U. (2012). "Multiple sclerosis and progressive resistance training: A systematic review". *Multiple Sclerosis Journal*, 18(9), pp. 1215–1228. doi:10.1177/1352458512437418.

Klineova, S. and Lublin, F. D. (2018). "Clinical Course of Multiple Sclerosis". *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 8(9). doi:10.1101/CSHPERSPECT.A028928.

Knuttgen, H. G. and Komi, P. V. (2003). "Basic considerations for exercise". In sport, P. K. S. and power in (ed.) *Strength and Power in Sport*. Oxford: Blackwell scientific publications, pp. 3–7.

Kobelt, G. *et al.* (2017). "New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe". *Multiple Sclerosis*, 23(8), pp. 1123–1136. doi:10.1177/1352458517694432.

Komi, P. (2003). *Strength and Power in Sport*. doi:10.1002/9780470757215.

Korn, T. (2008). "Pathophysiology of multiple sclerosis". *Journal of Neurology*, 255 (6), pp. 2–6. doi:10.1007/S00415-008-6001-2.

Kraemer, W. J. and Ratamess, N. A. (2004). "Fundamentals of resistance training: progression and exercise prescription". *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 36(4), pp. 674–688. doi:10.1249/01.MSS.0000121945.36635.61.

Kurtzke, J. F. (1983). "Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS)". *Neurology*, 33(11), pp. 1444–1452. doi:10.1212/WNL.33.11.1444.

Kuschel, L. B., Sonnenburg, D. and Engel, T. (2022). "Factors of Muscle Quality and Determinants of Muscle Strength: A Systematic Literature Review". *Healthcare*, 10(10). doi:10.3390/HEALTHCARE10101937.

Kutzelnigg, A. *et al.* (2005). "Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis". *Brain: a Journal of Neurology*, 128(11), pp. 2705–2712. doi:10.1093/BRAIN/AWH641.

Lambert, C. P., Archer, R. L. and Evans, W. J. (2001). "Muscle strength and fatigue during isokinetic exercise in individuals with multiple sclerosis". *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 33(10), pp. 1613–1619. doi:10.1097/00005768-200110000-00001.

Larocca, N. G. (2011). "Impact of walking impairment in multiple sclerosis: perspectives of patients and care partners". *The Patient*, 4(3), pp.

## BIBLIOGRAPHIC REFERENCES

---

189–201. doi:10.2165/11591150-000000000-00000.

Laroche, D. P., Cook, S. B. and MacKala, K. (2012). “Strength asymmetry increases gait asymmetry and variability in older women”. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 44(11), pp. 2172–2181.

doi:10.1249/MSS.0B013E31825E1D31.

Larson, R. D. *et al.* (2013). “Bilateral differences in lower-limb performance in individuals with multiple sclerosis”. *Journal of Rehabilitation Research and Development*, 50(2), pp. 215–222.

doi:10.1682/JRRD.2011.10.0189.

Larson, R. D. *et al.* (2014). “Lower-limb performance disparities: implications for exercise prescription in multiple sclerosis”. *Journal of Rehabilitation Research and Development*, 51(10), pp. 1537–1544.

doi:10.1682/JRRD.2013.09.0191.

Lassmann, H. and van Horsen, J. (2016). “Oxidative stress and its impact on neurons and glia in multiple sclerosis lesions”. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1862(3), pp. 506–510. doi:10.1016/J.BBADIS.2015.09.018.

Lavie, C. J. *et al.* (2019). “Effects of Physical Activity, Exercise, and Fitness on Obesity-Related Morbidity and Mortality”. *Current Sports Medicine Reports*, 18(8), pp. 292–298. doi:10.1249/JSR.0000000000000623.

Learmonth, Y. C. *et al.* (2021). “Safety of exercise training in multiple sclerosis: a protocol for an updated systematic review and meta-analysis”. *Systematic Reviews*, 10(1). doi:10.1186/S13643-021-01751-0.

Learmonth, Y. C. and Motl, R. W. (2021). “Exercise Training for Multiple Sclerosis: A Narrative Review of History, Benefits, Safety, Guidelines, and Promotion”. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(24). doi:10.3390/IJERPH182413245.

Leister, I. *et al.* (2018). “Reference values for fatigued versus non-fatigued limb symmetry index measured by a newly designed single-leg hop test battery in healthy subjects: a pilot study”. *Sport Sciences for Health*, 14(1), pp. 105–113. doi:10.1007/S11332-017-0410-5.

Lemes, Í. R. *et al.* (2016). “Resistance training reduces systolic blood pressure in metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of

randomised controlled trials”. *British Journal of Sports Medicine*, 50(23), pp. 1438–1442. doi:10.1136/BJSPORTS-2015-094715.

Leong, D. P. *et al.* (2015). “Prognostic value of grip strength: findings from the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study”. *Lancet (London, England)*, 386(9990), pp. 266–273. doi:10.1016/S0140-6736(14)62000-6.

Li, H. *et al.* (2020). “Comparative efficacy and acceptability of disease-modifying therapies in patients with relapsing–remitting multiple sclerosis: a systematic review and network meta-analysis”. *Journal of Neurology*, 267(12), pp. 3489–3498. doi:10.1007/S00415-019-09395-W/TABLES/3.

Li, R. *et al.* (2018). “Associations of Muscle Mass and Strength with All-Cause Mortality among US Older Adults”. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 50(3), pp. 458–467. doi:10.1249/MSS.0000000000001448.

Lichtenberg, T. *et al.* (2019). “The Favorable Effects of a High-Intensity Resistance Training on Sarcopenia in Older Community-Dwelling Men with Osteosarcopenia: The Randomized Controlled FrOST Study”. *Clinical Interventions in Aging*, 14, pp. 2173–2186. doi:10.2147/CIA.S225618.

De Lima, T. R. *et al.* (2020). “Association between muscle strength and risk factors for metabolic syndrome in children and adolescents: a systematic review”. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism*, 34(1), pp. 1–12. doi:10.1515/JPEM-2020-0135.

Loenneke, J. P. *et al.* (2019). “Is muscle growth a mechanism for increasing strength?”. *Medical Hypotheses*, 125, pp. 51–56. doi:10.1016/J.MEHY.2019.02.030.

Lopez-Jaramillo, P. *et al.* (2022). “Muscular Strength in Risk Factors for Cardiovascular Disease and Mortality: A Narrative Review”. *Anatolian Journal of Cardiology*, 26(8), p. 598. doi:10.5152/ANATOLJCARDIOL.2022.1586.

Lopez, P. *et al.* (2018). “Benefits of resistance training in physically frail elderly: a systematic review”. *Aging Clinical and Experimental Research*, 30(8), pp. 889–899. doi:10.1007/S40520-017-0863-Z.

Lopez, P. *et al.* (2022). “Resistance training effectiveness on body composition and body weight outcomes in individuals with overweight and obesity across the lifespan: A systematic review and meta-analysis”. *Obesity*

## BIBLIOGRAPHIC REFERENCES

---

*Reviews*, 23(5). doi:10.1111/OBR.13428.

Lublin, F. D. *et al.* (2014). "Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions". *Neurology*, 83(3), pp. 278–286. doi:10.1212/WNL.0000000000000560.

Lublin, F. D. and Reingold, S. C. (1996). "Defining the clinical course of multiple sclerosis: Results of an international survey". *Neurology*, pp. 907–911. doi:10.1212/WNL.46.4.907.

de Luca, C. J. and Contessa, P. (2012). "Hierarchical control of motor units in voluntary contractions". *Journal of Neurophysiology*, 107(1), pp. 178–195. doi:10.1152/JN.00961.2010.

De Luca, C. J. and Contessa, P. (2015). "Biomechanical benefits of the Onion-Skin motor unit control scheme". *Journal of Biomechanics*, 48(2), pp. 195–203. doi:10.1016/J.JBIOMECH.2014.12.003.

Lucas, R. M. *et al.* (2015). "Ultraviolet radiation, vitamin D and multiple sclerosis". *Neurodegenerative Disease Management*, 5(5), pp. 413–424. doi:10.2217/NMT.15.33.

Lum, D. and Barbosa, T. M. (2019). "Effects of Strength Training on Olympic Time-Based Sport Performance: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials". *International Journal of Sports Physiology and Performance*, 14(10), pp. 1318–1330. doi:10.1123/IJSPP.2019-0329.

Lynch, N. A. *et al.* (1999). "Muscle quality. I. Age-associated differences between arm and leg muscle groups". *Journal of Applied Physiology*, 86(1), pp. 188–194. doi:10.1152/JAPPL.1999.86.1.188

Tsiros, M.D. *et al.* (2011). "Test-retest reliability of the Biodex System 4 Isokinetic Dynamometer for knee strength assessment in paediatric populations". *Journal of Allied Health*, 40(3), pp. 115–119. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21927776/> (Accessed: April 15, 2023)

Maffiuletti, N. A. *et al.* (2016). "Rate of force development: physiological and methodological considerations". *European Journal of Applied Physiology*, 116(6), pp. 1091–1116. doi:10.1007/S00421-016-3346-6.

Mañago, M. M. *et al.* (2019). "Strength Training to Improve Gait in People



with Multiple Sclerosis: A Critical Review of Exercise Parameters and Intervention Approaches”. *International Journal of MS Care*, 21(2), pp. 47–56. doi:10.7224/1537-2073.2017-079.

Mañago, M. M. *et al.* (2020). “Does disability level impact the relationship of muscle strength to walking performance in people with multiple sclerosis? a cross-sectional analysis”. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 42, p. 102052. doi:10.1016/j.msard.2020.102052.

Manca, A. *et al.* (2017). “Resistance Training for Muscle Weakness in Multiple Sclerosis: Direct Versus Contralateral Approach in Individuals With Ankle Dorsiflexors’ Disparity in Strength”. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 98(7), pp. 1348-1356.e1. doi:10.1016/J.APMR.2017.02.019.

Manjaly, Z. M. *et al.* (2019). “Pathophysiological and cognitive mechanisms of fatigue in multiple sclerosis”. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 90(6), pp. 642–651. doi:10.1136/JNNP-2018-320050.

Mata Zubillaga, D. *et al.* (2015). “Valoración de fuerza isométrica en extremidades inferiores y composición corporal en prematuros”. *Anales de Pediatría (English Edition)*, 83(4), pp. 229–235. doi:10.1016/J.ANPEDI.2014.12.011.

Maughan, R. and Gleeson, M. (2010). *The biochemical basis of sports performance*. Oxford: Oxford University Press.

Maulder, P. and Cronin, J. (2005). “Horizontal and vertical jump assessment: reliability, symmetry, discriminative and predictive ability”. *Physical Therapy in Sport*, 6(2), pp. 74–82. doi:10.1016/J.PTSP.2005.01.001.

Mazumder, R. *et al.* (2014). “Falls in people with multiple sclerosis compared with falls in healthy controls”. *PloS One*, 9(9). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0107620.

McGinley, M. P., Goldschmidt, C. H. and Rae-Grant, A. D. (2021). “Diagnosis and Treatment of Multiple Sclerosis: A Review”. *Journal of American Medical Association*, 325(8), pp. 765–779. doi:10.1001/JAMA.2020.26858.

McGregor, R. A., Cameron-Smith, D. and Poppitt, S. D. (2014). “It is not just muscle mass: A review of muscle quality, composition and metabolism

## BIBLIOGRAPHIC REFERENCES

---

during ageing as determinants of muscle function and mobility in later life”. *Longevity and Healthspan*, 3(1). doi:10.1186/2046-2395-3-9.

Meylan, C. M. P. *et al.* (2015). “The reliability of isoinertial force-velocity-power profiling and maximal strength assessment in youth”. *Sports Biomechanics*, 14(1), pp. 68–80. doi:10.1080/14763141.2014.982696.

Milo, R. and Miller, A. (2014). “Revised diagnostic criteria of multiple sclerosis”. *Autoimmunity Reviews*, 13(4–5), pp. 518–524. doi:10.1016/J.AUTREV.2014.01.012.

Misic, M. M. *et al.* (2007). “Muscle quality, aerobic fitness and fat mass predict lower-extremity physical function in community-dwelling older adults”. *Gerontology*, 53(5), pp. 260–266. doi:10.1159/000101826.

Mitrovič, M. *et al.* (2018). “Low-Frequency and Rare-Coding Variation Contributes to Multiple Sclerosis Risk”. *Cell*, 175(6), pp. 1679-1687.e7. doi:10.1016/J.CELL.2018.09.049.

Miyaguchi, K. and Demura, S. (2008). “Relationships between stretch-shortening cycle performance and maximum muscle strength”. *Journal of Strength and Conditioning Research*, 22(1), pp. 19–24. doi:10.1519/JSC.0B013E31815F2F94.

Moghaddam, V. K. *et al.* (2021). “Socioeconomic determinants of global distribution of multiple sclerosis: an ecological investigation based on Global Burden of Disease data”. *BMC Neurology*, 21(1). doi:10.1186/S12883-021-02170-3.

Momsen, A. M. H., Ørtenblad, L. and Maribo, T. (2022). “Effective rehabilitation interventions and participation among people with multiple sclerosis: An overview of reviews”. *Annals of physical and rehabilitation medicine*, 65(1).doi: 10.1016/J.REHAB.2021.101529.

Moore, A. Z. *et al.* (2014). “Difference in muscle quality over the adult life span and biological correlates in the Baltimore Longitudinal Study of Aging”. *Journal of the American Geriatrics Society*, 62(2), pp. 230–236. doi:10.1111/JGS.12653.

Moradi, M. *et al.* (2015). “Effects of eight-week resistance training program in men with multiple sclerosis”. *Asian Journal of Sports Medicine*, 6(2),

pp. 1–7. doi:10.5812/asjms.6(2)2015.22838.

Morán Bermejo, M. (2006). “Tipos de fibras musculares”. In Chicharro, López and Fernández Vaquero (eds.) *Fisiología del ejercicio*. Editorial. Madrid, pp. 91–97.

Moreira M.A. *et al.* (2002). “Historical aspects of multiple sclerosis”. *Revista de Neurología*, 34(4), pp. 379–383. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12022056/> (Accessed: July 8, 2023)

Motl, R. W. (2020). “Exercise and Multiple Sclerosis”. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1228, pp. 333–343. doi:10.1007/978-981-15-1792-1\_22.

Motl, R. W. and Gosney, J. L. (2008). “Effect of exercise training on quality of life in multiple sclerosis: a meta-analysis”. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 14(1), pp. 129–135. doi:10.1177/1352458507080464.

Mowry, E. M. *et al.* (2012). “Vitamin D status predicts new brain magnetic resonance imaging activity in multiple sclerosis”. *Annals of Neurology*, 72(2), pp. 234–240. doi:10.1002/ANA.23591.

Mutukula, N. *et al.* (2021). “Generation of RRMS and PPMS specific iPSCs as a platform for modeling Multiple Sclerosis”. *Stem Cell Research*, 53. doi:10.1016/J.SCR.2021.102319.

Naclerio, F. (2000). *Entrenamiento de Fuerza y Potencia en Niños*. *Journal publice*.

Nagaraju, K. *et al.* (2006). “Virus-mediated autoimmunity in Multiple Sclerosis”. *Journal of Autoimmune Diseases*, 3, pp. 1–8. doi:10.1186/1740-2557-3-1.

Neil-Sztramko, S. E. *et al.* (2019). “Updated systematic review of exercise studies in breast cancer survivors: attention to the principles of exercise training”. *British Journal of Sports Medicine*, 53(8), pp. 504–512. doi:10.1136/BJSPORTS-2017-098389.

Neira, V. E., Niemietz, T. D. and Farrell III, J. W. (2022). “The effects of exercise training on upper extremity function for persons with multiple sclerosis: a systematic review”. *Journal of Rehabilitation Medicine*, 5, p. jrmcc00087.

## BIBLIOGRAPHIC REFERENCES

---

doi:10.2340/JRMCC.V5.2306.

Nelson, M. E. *et al.* (2007). "Physical activity and public health in older adults: recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association". *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 39(8), pp. 1435–1445. doi:10.1249/MSS.0B013E3180616AA2.

Ng, A. V. *et al.* (2004). "Functional relationships of central and peripheral muscle alterations in multiple sclerosis". *Muscle & Nerve*, 29(6), pp. 843–852. doi:10.1002/MUS.20038.

Niederer, D. *et al.* (2018). "Return to Play After Injuries: A Survey on the Helpfulness of Various Forms of Assistance in the Shared Decision-Making Process in Semiprofessional Athletes in Germany". *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 99(4), pp. 690–698. doi:10.1016/J.APMR.2017.10.019.

Niewiadomski, W. *et al.* (2008). "Determination and Prediction of One Repetition Maximum (1RM): Safety Considerations". *Journal of Human Kinetics*, 19, pp. 109–120. doi:10.2478/V10078-008-0008-8.

Noorimotlagh, Z. *et al.* (2021). "Association between air pollution and Multiple Sclerosis: A systematic review". *Environmental Research*, 196. doi:10.1016/J.ENVRES.2020.110386.

Oh, J., Vidal-Jordana, A. and Montalban, X. (2018). "Multiple sclerosis: clinical aspects". *Current Opinion in Neurology*, 31(6), pp. 752–759. doi:10.1097/WCO.0000000000000622.

Organization, W. H. (2022). *Physical activity and sedentary behaviour: a brief to support older people*. World Health Organization. Available at: <https://books.google.es/books?hl=es&lr=&id=dT-hEAAQBAJ&oi=fnd&pg=PA2&dq=Guidelines+on+Physical+Activity+and+Sedentary+Behaviour+2022&ots=FydJ3pqfXJ&sig=yLWFQ4U2hEihPqSnYPsaLQN TJbc> (Accessed: September 4, 2023).

Ostman, C. *et al.* (2017). "The effect of exercise training on clinical outcomes in patients with the metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis". *Cardiovascular Diabetology*, 16(1). doi:10.1186/S12933-017-0590-Y.

Ozarda, Y. (2016). "Reference intervals: current status, recent developments and future considerations". *Biochemia Medica (Zagreb)*, 26(1), pp. 5–16. doi:10.11613/BM.2016.001.

Ozarda, Y., Higgins, V. and Adeli, K. (2018). "Verification of reference intervals in routine clinical laboratories: practical challenges and recommendations". *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 57(1), pp. 30–37. doi:10.1515/CCLM-2018-0059.

Ozkul, C. *et al.* (2022). "Functional Performance, Leg Muscle Strength, and Core Muscle Endurance in Multiple Sclerosis Patients With Mild Disability: A Cross-Sectional Study". *Motor Control*, 26(4), pp. 729–747. doi:10.1123/MC.2021-0129.

Padilha, C. S. *et al.* (2017). "Evaluation of resistance training to improve muscular strength and body composition in cancer patients undergoing neoadjuvant and adjuvant therapy: a meta-analysis". *Journal of Cancer Survivorship: Research and Practice*, 11(3), pp. 339–349. doi:10.1007/S11764-016-0592-X.

Palmieri-Smith, R. M. and Lepley, L. K. (2015). "Quadriceps Strength Asymmetry After Anterior Cruciate Ligament Reconstruction Alters Knee Joint Biomechanics and Functional Performance at Time of Return to Activity". *The American Journal of Sports Medicine*, 43(7), pp. 1662–1669. doi:10.1177/0363546515578252.

Parkinson, A. O. *et al.* (2021). "The Calculation, Thresholds and Reporting of Inter-Limb Strength Asymmetry: A Systematic Review". *Journal of Sports Science & Medicine*, 20(4), p. 594. doi:10.52082/JSSM.2021.594.

Patsopoulos, N. A. (2018). "Genetics of Multiple Sclerosis: An Overview and New Directions". *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 8(7). doi:10.1101/CSHPERSPECT.A028951.

Patsopoulos, N. A. *et al.* (2019). "Multiple sclerosis genomic map implicates peripheral immune cells and microglia in susceptibility". *Science (New York, N.Y.)*, 365(6460). doi:10.1126/SCIENCE.AAV7188.

Pérez-Carmona, N., Fernández-Jover, E. and Sempere, Á. P. (2019). "Epidemiology of multiple sclerosis in Spain". *Revista de Neurología*, 69(1), pp.

## BIBLIOGRAPHIC REFERENCES

---

32–38. doi:10.33588/RN.6901.2018477.

Pérez-Castilla, A., Boullosa, D. and García-Ramos, A. (2021). “Reliability and Validity of the iLOAD Application for Monitoring the Mean Set Velocity During the Back Squat and Bench Press Exercises Performed Against Different Loads”. *Journal of Strength and Conditioning Research*, 35(Suppl 1), pp. S57–S65. doi:10.1519/JSC.0000000000003739.

Petajan, J. H. *et al.* (1996). “Impact of aerobic training on fitness and quality of life in multiple sclerosis”. *Annals of Neurology*, 39(4), pp. 432–441. doi:10.1002/ANA.410390405.

Peterson, M. D. *et al.* (2010). “Resistance exercise for muscular strength in older adults: a meta-analysis”. *Ageing Research Reviews*, 9(3), pp. 226–237. doi:10.1016/J.ARR.2010.03.004.

Peterson, M. D., Sen, A. and Gordon, P. M. (2011a). “Influence of resistance exercise on lean body mass in aging adults: a meta-analysis”. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 43(2), pp. 249–258. doi:10.1249/MSS.0B013E3181EB6265.

Petrella, J. K. *et al.* (2005). “Age differences in knee extension power, contractile velocity, and fatigability”. *Journal of Applied Physiology*, 98(1), pp. 211–220. doi:10.1152/JAPPLPHYSIOL.00294.2004.

Pilutti, L. A. *et al.* (2014). “The safety of exercise training in multiple sclerosis: A systematic review”. *Journal of the Neurological Sciences*, 343(1), pp. 3–7. doi:10.1016/J.JNS.2014.05.016.

Pilutti, L. A. and Motl, R. W. (2016). “Body Mass Index Underestimates Adiposity in Persons With Multiple Sclerosis”. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 97(3), pp. 405–412. doi:10.1016/J.APMR.2015.09.014.

Pina, F. L. C. *et al.* (2019). “Similar Effects of 24 Weeks of Resistance Training Performed with Different Frequencies on Muscle Strength, Muscle Mass, and Muscle Quality in Older Women”. *International Journal of Exercise Science*. Western Kentucky University, 12(6), pp. 623–635. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31156757> (Accessed: March 22, 2021).

Pittock, S. J. and Lucchinetti, C. F. (2007). “The pathology of MS: new insights and potential clinical applications”. *The Neurologist*, 13(2), pp. 45–56.

doi:10.1097/01.NRL.0000253065.31662.37.

Platta, M. E. *et al.* (2016). "Effect of Exercise Training on Fitness in Multiple Sclerosis: A Meta-Analysis". *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 97(9), pp. 1564–1572. doi:10.1016/J.APMR.2016.01.023.

du Plessis, R., Dembskey, N. and Bassett, S. H. (2023). "Effects of an isometric exercise training program on muscular strength, ankle mobility, and balance in patients with diabetic peripheral neuropathy in the lower legs in South Africa". *International Journal of Diabetes in Developing Countries*, 43(2), p. 252. doi:10.1007/S13410-022-01068-1.

Plotkin, D. L. *et al.* (2021). "Muscle Fiber Type Transitions with Exercise Training: Shifting Perspectives". *Sports*, 9(9). doi:10.3390/SPORTS9090127.

Ponichtera, J. A. *et al.* (1992). "Concentric and eccentric isokinetic lower extremity strength in persons with multiple sclerosis". *The Journal of Orthopaedic and Sports Physical Therapy*, 16(3), pp. 114–122. doi:10.2519/JOSPT.1992.16.3.114.

Potvin, J. R. and Fuglevand, A. J. (2017). "A motor unit-based model of muscle fatigue". *PLoS Computational Biology*, 13(6). doi:10.1371/JOURNAL.PCBI.1005581.

Proessl, F., Ketelhut, N. B. and Rudroff, T. (2018). "No association of leg strength asymmetry with walking ability, fatigability, and fatigue in multiple sclerosis". *International Journal of Rehabilitation Research*, 41(3), pp. 267–269. doi:10.1097/MRR.0000000000000278.

Proske, U. and Morgan, D. L. (2001). "Muscle damage from eccentric exercise: mechanism, mechanical signs, adaptation and clinical applications". *The Journal of Physiology*, 537(2), pp. 333–345. doi:10.1111/J.1469-7793.2001.00333.X.

Pugliatti, M., Sotgiu, S. and Rosati, G. (2002). "The worldwide prevalence of multiple sclerosis". *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 104(3), pp. 182–191. doi:10.1016/S0303-8467(02)00036-7.

Ramari, C. *et al.* (2020). "The importance of lower-extremity muscle strength for lower-limb functional capacity in multiple sclerosis: Systematic review". *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, 63(2), pp. 123–137.

## BIBLIOGRAPHIC REFERENCES

---

doi:10.1016/J.REHAB.2019.11.005.

Ransohoff, R. M., Hafler, D. A. and Lucchinetti, C. F. (2015). "Multiple sclerosis - A quiet revolution". *Nature Reviews Neurology*, pp. 134–142. doi:10.1038/nrneurol.2015.14.

Ratamess, N. A. (2012). *ACSM's foundations of strength training and conditioning*. Edited by Wolters Kluwer Health. Lippincott Williams & Wilkins.

Read, P. J. *et al.* (2021). "Asymmetry Thresholds for Common Screening Tests and Their Effects on Jump Performance in Professional Soccer Players". *Journal of Athletic Training*, 56(1), pp. 46–53. doi:10.4085/1062-6050-0013.20.

Robinson, W. H. and Steinman, L. (2022). "Epstein-Barr virus and multiple sclerosis". *Science (New York, N.Y.)*, 375(6578), pp. 264–265. doi:10.1126/SCIENCE.ABM7930.

Roeder, L. *et al.* (2015). "Effects of Resistance Training on Measures of Muscular Strength in People with Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis". *PloS One*, 10(7). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0132135.

Rojas, J. I. *et al.* (2016). "Structural sex differences at disease onset in multiple sclerosis patients". *The Neuroradiology Journal*, 29(5), pp. 368–371. doi:10.1177/1971400916666560.

Rotstein, D. and Montalban, X. (2019). "Reaching an evidence-based prognosis for personalized treatment of multiple sclerosis". *Nature Reviews. Neurology*, 15(5), pp. 287–300. doi:10.1038/S41582-019-0170-8.

Rovaris, M. *et al.* (2006). "Secondary progressive multiple sclerosis: Current knowledge and future challenges". *Lancet Neurology*, pp. 343–354. doi:10.1016/S1474-4422(06)70410-0.

Rudroff, T. *et al.* (2014). "Asymmetric glucose uptake in leg muscles of patients with Multiple Sclerosis during walking detected by [18F]-FDG PET/CT". *NeuroRehabilitation*, 35(4), pp. 813–823. doi:10.3233/NRE-141179.

Rudroff, T. and Proessl, F. (2018). "Effects of muscle function and limb loading asymmetries on gait and balance in people with multiple sclerosis". *Frontiers in Physiology*, 9, pp. 1–6. doi:10.3389/fphys.2018.00531.

Sabapathy, N. M. *et al.* (2011). "Comparing endurance- and resistance-exercise training in people with multiple sclerosis: a randomized pilot study".



*Clinical Rehabilitation*, 25(1), pp. 14–24. doi:10.1177/0269215510375908.

Sandroff, B. M., Sosnoff, J. J. and Motl, R. W. (2013). “Physical fitness, walking performance, and gait in multiple sclerosis”. *Journal of the Neurological Sciences*, 328(1–2), pp. 70–76. doi:10.1016/J.JNS.2013.02.021.

Schiaffino, S. and Reggiani, C. (2011). “Fiber types in mammalian skeletal muscles”. *Physiological Reviews*, 91(4), pp. 1447–1531. doi:10.1152/PHYSREV.00031.2010.

Schmitt, L. C. *et al.* (2015). “Strength Asymmetry and Landing Mechanics at Return to Sport after Anterior Cruciate Ligament Reconstruction”. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 47(7), pp. 1426–1434. doi:10.1249/MSS.0000000000000560.

Scholz, M. *et al.* (2021). “Fear of falling and falls in people with multiple sclerosis: A literature review”. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 47. doi:10.1016/J.MSARD.2020.102609.

Seynnes, O. R. *et al.* (2015). “Ultrasound-based testing of tendon mechanical properties: a critical evaluation”. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 118(2), pp. 133–141. doi:10.1152/JAPPLPHYSIOL.00849.2014.

Siddique, U. *et al.* (2020). “Determining the Sites of Neural Adaptations to Resistance Training: A Systematic Review and Meta-analysis”. *Sports Medicine (Auckland, N.Z.)*, 50(6), pp. 1107–1128. doi:10.1007/S40279-020-01258-Z.

Sikaris, K. A. and Sikaris, K. (2014). “Physiology and its Importance for Reference Intervals”. *The Clinical Biochemist Reviews*, 35(1), p. 3. Available at: /pmc/articles/PMC3961997/ (Accessed: September 5, 2023)

De Silva, R. *et al.* (2019). “Guidelines on the diagnosis and management of the progressive ataxias”. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 14(1). doi:10.1186/S13023-019-1013-9.

Smith, R. M. *et al.* (2006). “Symptom change with exercise is a temporary phenomenon for people with multiple sclerosis”. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 87(5), pp. 723–727. doi:10.1016/J.APMR.2006.01.015.

## BIBLIOGRAPHIC REFERENCES

---

Snook, E. M. and Motl, R. W. (2009). "Effect of exercise training on walking mobility in multiple sclerosis: a meta-analysis". *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 23(2), pp. 108–116. doi:10.1177/1545968308320641.

Sosnoff, J. J. *et al.* (2011). "Mobility, balance and falls in persons with multiple sclerosis". *PloS One*, 6(11). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0028021.

de Souza-Teixeira, F. *et al.* (2009). "Effects of resistance training in multiple sclerosis". *International Journal of Sports Medicine* 30(4), pp. 245–250. doi:10.1055/S-0028-1105944

Srikanthan, P. and Karlamangla, A. S. (2014). "Muscle mass index as a predictor of longevity in older adults". *American Journal of Medicine*, 127(6), pp. 547–553. doi:10.1016/j.amjmed.2014.02.007.

Stadnyk, M. *et al.* (2023). "Quantifying Asymmetry and Performance of Lower Limb Mechanical Muscle Function in Varsity Athletes-Using Non-Counter-movement Jumps". *Journal of Strength and Conditioning Research*, 37(1), pp. 98–106. doi:10.1519/JSC.0000000000004215.

Stein, P. K. and Pu, Y. (2012). "Heart rate variability, sleep and sleep disorders". *Sleep Medicine Reviews*, 16(1), pp. 47–66. doi:10.1016/J.SMRV.2011.02.005.

Stevens, J. A. and Lee, R. (2018). "The Potential to Reduce Falls and Avert Costs by Clinically Managing Fall Risk". *American Journal of Preventive Medicine*, 55(3), pp. 290–297. doi:10.1016/J.AMEPRE.2018.04.035.

Stevens, V. *et al.* (2013). "Gait impairment and optimizing mobility in multiple sclerosis". *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*, 24(4), pp. 573–592. doi:10.1016/J.PMR.2013.07.002.

Straight, C. R., Brady, A. O. and Evans, E. (2015). "Sex-specific relationships of physical activity, body composition, and muscle quality with lower-extremity physical function in older men and women". *Menopause (New York, N.Y.)*, 22(3), pp. 297–303. doi:10.1097/GME.0000000000000313.

Suchomel, T. J., Nimphius, S. and Stone, M. H. (2016). "The Importance of Muscular Strength in Athletic Performance". *Sports Medicine (Auckland, N.Z.)*, 46(10), pp. 1419–1449. doi:10.1007/S40279-016-0486-0.

Suchomel, T. J. and Stone, M. H. (2017). "The Relationships between Hip

and Knee Extensor Cross-Sectional Area, Strength, Power, and Potentiation Characteristics". *Sports (Basel, Switzerland)*, 5(3). doi:10.3390/SPORTS5030066.

Sutherland, G. and Sndersen, M. B. (2001). "Exercise and multiple sclerosis: physiological, psychological, and quality of life issues". *Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*, 41(4), pp. 421–432. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11687760/> (Accessed: April 22, 2023)

Taber, C. B. *et al.* (2019). "Exercise-Induced Myofibrillar Hypertrophy is a Contributory Cause of Gains in Muscle Strength". *Sports Medicine (Auckland, N.Z.)*, 49(7), pp. 993–997. doi:10.1007/S40279-019-01107-8.

Tarlinton, R. E. *et al.* (2020). "Role of Viruses in the Pathogenesis of Multiple Sclerosis". *Viruses*, 12(6). doi:10.3390/V12060643.

Thomas, P. W. *et al.* (2014). "One year follow-up of a pragmatic multi-centre randomised controlled trial of a group-based fatigue management programme (FACETS) for people with multiple sclerosis". *BMC Neurology*, 14(1). doi:10.1186/1471-2377-14-109.

Thompson, A. J. *et al.* (2018). "Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria". *The Lancet Neurology*, 17(2), pp. 162–173. doi:10.1016/S1474-4422(17)30470-2.

Thoumie, P. *et al.* (2005). "Motor determinants of gait in 100 ambulatory patients with multiple sclerosis". *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 11(4), pp. 485–491. doi:10.1191/1352458505MS1176OA.

Varahra, A. *et al.* (2018). "Exercise to improve functional outcomes in persons with osteoporosis: a systematic review and meta-analysis". *Osteoporosis International*, 29(2), pp. 265–286. doi:10.1007/S00198-017-4339-Y.

Vaughn, C. B. *et al.* (2019). "Epidemiology and treatment of multiple sclerosis in elderly populations". *Nature Reviews Neurology*, 15(6), pp. 329–342. doi:10.1038/S41582-019-0183-3.

Del Vecchio, Alessandro. *et al.* (2019). "The increase in muscle force after 4 weeks of strength training is mediated by adaptations in motor unit recruitment and rate coding". *Journal of Physiology*, 597(7), pp. 1873–1887. doi:10.1113/JP277250.

Del Vecchio, Alessandro *et al.* (2019). "You are as fast as your motor

## BIBLIOGRAPHIC REFERENCES

---

neurons: speed of recruitment and maximal discharge of motor neurons determine the maximal rate of force development in humans”. *The Journal of Physiology*, 597(9), pp. 2445–2456. doi:10.1113/JP277396.

Verschueren, S. *et al.* (2013). “Sarcopenia and its relationship with bone mineral density in middle-aged and elderly European men”. *Osteoporosis International*, 24(1), pp. 87–98. doi:10.1007/S00198-012-2057-Z.

Viecelli, C. and Aguayo, D. (2021). “May the Force and Mass Be With You—Evidence-Based Contribution of Mechano-Biological Descriptors of Resistance Exercise”. *Frontiers in Physiology*, 12, p. 686119. doi:10.3389/FPHYS.2021.686119.

Virani, N. (2011). “Reference curves and cut-off values for anthropometric indices of adiposity of affluent Asian Indian children aged 3-18 years”. *Annals of Human Biology*, 38(2), pp. 165–174. doi:10.3109/03014460.2010.504194.

Vollmer, T. L. *et al.* (2012). “Exercise as prescriptive therapy in multiple sclerosis: A consensus conference white paper”. *International Journal of MS Care*, 14(SUPPL.3), pp. 2–16. doi:10.7224/1537-2073-14.1.2.

Wagner, J. M. *et al.* (2014). “Plantarflexor weakness negatively impacts walking in persons with multiple sclerosis more than plantarflexor spasticity”. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 95(7), pp. 1358–1365. doi:10.1016/J.APMR.2014.01.030.

Ward, M. and Goldman, M. (2022). “Epidemiology and Pathophysiology of Multiple Sclerosis”. *Continuum*, 28(4), pp. 998–1005. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35938654/> (Accessed: June 5, 2023)

Weideman, A. M. *et al.* (2017) “Meta-analysis of the Age-Dependent Efficacy of Multiple Sclerosis Treatments”. *Frontiers in Neurology*, 8. doi:10.3389/FNEUR.2017.00577.

Wens, I *et al.* (2014). “Multiple sclerosis affects skeletal muscle characteristics”. *PLoS One*, 9(9). doi:10.1371/journal.pone.0108158.

Wens, I. *et al.* (2015). “High Intensity Exercise in Multiple Sclerosis: Effects on Muscle Contractile Characteristics and Exercise Capacity, a Randomised Controlled Trial”. *PLoS One*, 10(9).

doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0133697.

Westcott, W. L. (2012). "Resistance training is medicine: effects of strength training on health". *Current Sports Medicine Reports*, 11(4), pp. 209–216. doi:10.1249/JSR.0B013E31825DABB8.

White, L. J. *et al.* (2004). "Resistance training improves strength and functional capacity in persons with multiple sclerosis". *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 10(6), pp. 668–674.

doi:10.1191/1352458504MS1088OA.

White, L. J. and Dressendorfer, R. H. (2004) "Exercise and multiple sclerosis". *Sports Medicine (Auckland, N.Z.)*, 34(15), pp. 1077–1100.

doi:10.2165/00007256-200434150-00005.

Wiesinger, H. P. *et al.* (2015). "Effects of Increased Loading on In Vivo Tendon Properties: A Systematic Review". *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 47(9), pp. 1885–1895. doi:10.1249/MSS.0000000000000603.

Wingo, B. C., Young, H. J. and Motl, R. W. (2018). "Body composition differences between adults with multiple sclerosis and BMI-matched controls without MS". *Disability and Health Journal*, 11(2), pp. 243–248.

doi:10.1016/j.dhjo.2017.10.003.

World Health Organization (2020). *Directrices de la OMS Sobre Actividad Física y Hábitos Sedentarios: De un Vistazo*. Available at: <https://www.who.int/es/publications/i/item/9789240014886> (Accessed: September 11, 2023).

Xu, X., Ha, S. U. and Basnet, R. (2016). "A Review of Epidemiological Research on Adverse Neurological Effects of Exposure to Ambient Air Pollution". *Frontiers in Public Health*, 4. doi:10.3389/FPUBH.2016.00157.

Yang, F. *et al.* (2019). "Adaptation to repeated gait-slip perturbations among individuals with multiple sclerosis". *Multiple Sclerosis and Related disorders*, 35, pp. 135–141. doi:10.1016/J.MSARD.2019.07.019.

Ysraelit, M. C. *et al.* (2018). "Quality of Life Assessment in Multiple Sclerosis: Different Perception between Patients and Neurologists". *Frontiers in Neurology*, 8. doi: 10.3389/FNEUR.2017.00729.

Yu, R., Leung, J. and Woo, J. (2013). "Housework Reduces All-Cause

## BIBLIOGRAPHIC REFERENCES

---

and Cancer Mortality in Chinese Men”. *PLoS One*, 8(5), p. e61529.

doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0061529.

Yusuf, S. *et al.* (2020). “Modifiable risk factors, cardiovascular disease, and mortality in 155 722 individuals from 21 high-income, middle-income, and low-income countries (PURE): a prospective cohort study”. *Lancet (London, England)*, pp. 795–808. doi:10.1016/S0140-6736(19)32008-2.

Zatsiorsky, V. and Seluyanov, V. (1985). “Estimation of the mass and inertia characteristics of the human body by means of the best predictive regressions equations”. In Winter, D. (ed.) *Biomechanics IX-B*. Champaign, IL: Human Kinetics, pp. 233–239.

Zhao, R., Zhao, M. and Xu, Z. (2015). “The effects of differing resistance training modes on the preservation of bone mineral density in postmenopausal women: a meta-analysis”. *Osteoporosis International*, 26(5), pp. 1605–1618. doi:10.1007/S00198-015-3034-0.