

## Revisión narrativa

# Rehabilitación basada en ejercicio físico en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica

## Exercise-based rehabilitation in patients with amyotrophic lateral sclerosis

👤 Sergio Augusto Gaitán Caicedo<sup>1</sup>, 👤 Diego Mauricio Chaustre Ruiz<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Residente de Medicina física y rehabilitación. Departamento de Medicina Física y Rehabilitación, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá D.C. Colombia.

<sup>2</sup> Médico fisiatra. Docente del Departamento de Medicina Física y Rehabilitación, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá D.C. Colombia.

## Resumen

**Introducción.** La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad degenerativa del sistema nervioso en la cual las neuronas motoras se desgastan y mueren, lo que se manifiesta con la aparición de debilidad muscular progresiva, espasmos e incapacidad para mover los brazos, las piernas y, finalmente, todo el cuerpo. Los estándares de cuidado para pacientes con ELA recomiendan atención multidisciplinaria que incluya intervenciones de rehabilitación. El ejercicio físico ha sido utilizado para su tratamiento; sin embargo, existen pocas recomendaciones específicas respecto a su prescripción.

**Desarrollo.** Se realizó una revisión de la literatura disponible respecto a la rehabilitación basada en ejercicio físico en pacientes con ELA. Se describen los efectos de los diferentes tipos de ejercicio, los parámetros de prescripción, los aspectos de seguridad de la intervención y las recomendaciones específicas de las guías de práctica clínica y los documentos de consenso. La mejor evidencia disponible indica que el ejercicio físico terapéutico en sus diferentes modalidades produce efectos positivos o neutros en las medidas de desenlace y no se asocia a eventos adversos serios.

**Conclusión.** La rehabilitación basada en ejercicio físico puede ser una intervención factible, tolerable, segura y efectiva para disminuir el deterioro de la funcionalidad y la calidad de vida en pacientes con ELA.

**Palabras clave.** Esclerosis lateral amiotrófica, ejercicio físico, rehabilitación.



## Abstract

**Introduction.** Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a degenerative disease of the nervous system in which motor neurons wear out and die, that manifests itself by the presence of progressive muscle weakness, spasms, and inability to move the arms, the legs, and eventually the entire body. The standards of care for patients with ALS recommend multidisciplinary care that includes rehabilitation interventions. Physical exercise has been used for its treatment; however, there are few specific recommendations regarding its prescription.

**Development.** It was conducted a review of the available literature regarding exercise-based rehabilitation in patients with ALS. The effects of the different types of exercise, prescription parameters, safety aspects of the intervention, and specific recommendations from the clinical practice guidelines and consensus documents are described. The best available evidence indicates that therapeutic physical exercise in its different modalities produces positive or neutral effects on the outcome measures and is not associated with serious adverse events.

**Conclusion.** Rehabilitation based on physical exercise can be a feasible, tolerable, safe, and effective intervention to reduce the deterioration of functionality and quality of life in patients with ALS.

**Keywords.** Amyotrophic lateral sclerosis, physical exercise, rehabilitation.



**Citación:** Gaitán Caicedo SA, Chaustre Ruiz DM. Rehabilitación basada en ejercicio físico en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica. Rev Col Med Fis Rehab. 2024;34(1), e413. <http://doi.org/10.28957/rcmfr.413>

**Correspondencia.** Sergio Augusto Gaitán Caicedo. Correo electrónico: [seagaitanca@unal.edu.co](mailto:seagaitanca@unal.edu.co).

Recibido. 11.11.23. - Aceptado. 10-04.24. Publicado: 10.05.24.

ISSN impreso. 0121-0041. ISSN electrónico. 2256-5655.

## Introducción

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA), también conocida como enfermedad de Lou Gehrig, es una enfermedad neurodegenerativa que se caracteriza por la pérdida progresiva de neuronas motoras, tanto superiores como inferiores, y produce debilidad, parálisis y, eventualmente, la muerte<sup>1</sup>. Según Longinetti & Fang<sup>2</sup>, estudios recientes han reportado que la ELA se presenta con una incidencia de entre 0,6 y 3,8 casos por cada 100.000 personas al año y una prevalencia de entre 4,1 y 8,4 casos por cada 100.000 personas, con una edad de inicio promedio que se sitúa entre los 51 y los 66 años y una supervivencia promedio de 24 a 50 meses<sup>2</sup>. En Colombia la prevalencia reportada está dentro del rango descrito a nivel mundial: Zapata-Zapata *et al.*<sup>3</sup>, en un estudio realizado entre 2010 y 2014 en el departamento de Antioquia, indicaron que es de 4,9 casos por cada 100.000 habitantes y Pinilla-Monsalve *et al.*<sup>4</sup>, en un estudio realizado entre 2015 y 2017 a nivel nacional, informaron que es de 6 casos por cada 100.000 habitantes.

En la mayoría de los casos (90%) la ELA se presenta de manera esporádica y solo en un bajo porcentaje (10%) los antecedentes familiares sugieren un patrón de herencia autosómico dominante<sup>5</sup>. Aunque su causa exacta aún no es clara, se considera que este es un trastorno genéticamente complejo en el que intervienen variantes genéticas de riesgo y factores ambientales, siendo la expansión del gen C9ORF72 la mutación encontrada con mayor frecuencia en estos pacientes<sup>5,6</sup>.

Los factores de riesgo para el desarrollo de ELA incluyen envejecimiento; sexo masculino; historia familiar de ELA; mutaciones en los genes *SOD1*, *TARDBP*, *FUS*, *OPTN*, *VCP*, *UBQLN2*, *C9ORF72* y *TBK1*; factores ambientales como la exposición a metales pesados, pesticidas y campos electromagnéticos; trauma craneoencefálico; índice de masa corporal alto, y actividad física intensa<sup>2,7,8</sup>.

Una de las preocupaciones de los pacientes con ELA es el pronóstico vital y funcional. Los factores relacionados a un mejor pronóstico de supervivencia en ELA son la progresión lenta (medida según el puntaje en la escala ALSFRS cada mes), la edad de inicio más temprana, los parámetros espirométricos

más cercanos a la normalidad, el inicio no bulbar, la presencia de expansión en el gen C9ORF72 y la ausencia de diagnóstico definitivo de ELA o de demencia frontotemporal<sup>9,10</sup>.

## Rehabilitación en pacientes con ELA

Los estándares de cuidado para los pacientes con ELA establecidos por las principales sociedades científicas sugieren realizar una atención clínica multidisciplinaria especializada y establecen recomendaciones enfocadas en terapias modificadoras de la enfermedad y tratamientos sintomáticos para la sialorrea, secreciones bronquiales, afectación pseudobulbar, calambres, espasticidad, depresión, ansiedad, insomnio, fatiga, tromboembolismo venoso, alteraciones cognitivas, alteraciones de la comunicación, dolor, disnea, disfagia, deterioro nutricional e insuficiencia respiratoria<sup>11-14</sup>.

Las estrategias de rehabilitación en ELA se utilizan para mejorar la independencia, la funcionalidad y la calidad de vida de los pacientes mientras se reducen los síntomas de la enfermedad. Las intervenciones que se pueden realizar desde el campo de la rehabilitación, además del manejo sintomático, incluyen la prescripción de ortesis, equipo adaptativo para actividades de la vida diaria, dispositivos de asistencia para la deambulacion, sillas de ruedas y ejercicio físico<sup>15,16</sup>.

## Efectos del ejercicio físico en las neuronas motoras

En un estudio realizado en modelos murinos transgénicos SOD1 G93A, Carreras *et al.*<sup>17</sup> hallaron que el ejercicio físico de moderada intensidad en caminadora reduce la pérdida de neuronas motoras en el asta ventral de la médula espinal lumbar y el deterioro del rendimiento motor comparado con ratones SOD1 G93A sedentarios. Al respecto, Gillon *et al.*<sup>18</sup> encontraron resultados similares en un estudio en el que evaluaron los efectos inhibitorios del ejercicio en la muerte de neuronas motoras asociada al envejecimiento, pues establecieron una asociación entre la preservación de proteínas de transporte nucleocitoplasmático y la mejora de la morfología de la unión neuromuscular.

## Capacidad de ejercicio en pacientes con ELA

La ELA genera deterioro motor progresivo limitando la capacidad de ejercicio en los pacientes. Sin embargo, este no es el único factor que contribuye al deterioro de la capacidad de ejercicio en pacientes con esta enfermedad. Al respecto, Sassani *et al.*<sup>19</sup> demostraron la presencia de disfunción mitocondrial en el músculo esquelético de pacientes con ELA por medio de espectroscopía por resonancia magnética. Además, los estudios basados en pruebas de ejercicio cardiopulmonar han evidenciado la alteración de la fisiología del ejercicio en esta patología y que los sujetos con esta enfermedad presentan un deterioro del metabolismo oxidativo evidenciado por un decremento en el consumo pico de oxígeno (VO<sub>2</sub> pico) y la frecuencia cardíaca pico durante el ejercicio, asociada a un aumento de la producción de lactato en comparación con controles<sup>20,23</sup>. Por otro lado, la respuesta metabólica de los ácidos grasos al ejercicio prolongado se ha encontrado significativamente retardada en pacientes con ELA<sup>21</sup>.

De este modo, se puede decir que existen una serie de factores metabólicos que contribuyen al deterioro de la capacidad de ejercicio en pacientes con ELA, más allá de la debilidad muscular.

## Efectos del ejercicio físico en pacientes con ELA

Meng *et al.*<sup>24</sup>, en una revisión sistemática y metaanálisis en la que evaluaron los efectos del ejercicio físico en pacientes con ELA e incluyeron todos los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) registrados en ocho bases de datos, para un total de 322 pacientes, encontraron que el ejercicio físico se asoció con mayores puntajes funcionales y un porcentaje más alto del predicho de la capacidad vital forzada (CVF) comparado con los grupos de no ejercicio o cuidado usual, sin producir empeoramiento de la fatiga o eventos adversos. En ese estudio los autores también encontraron que el ejercicio aeróbico o de resistencia cardiorrespiratoria fue el más apropiado para mejorar los puntajes en las escalas ALSFRS/ALSFRS-R en comparación con el ejercicio de resistencia muscular<sup>24</sup>.

Ortega-Hombrados *et al.*<sup>25</sup>, en una revisión sistemática que incluyó 10 ensayos clínicos que

evaluaban el efecto del ejercicio físico en los puntajes de la escala ALSFRS-R y algunas pruebas funcionales en pacientes con ELA, reportaron una disminución en el deterioro funcional, un aumento de la CVF y una mejoría en la calidad de vida de los pacientes en el grupo de intervención comparado con el grupo control, sin identificar modificación de la supervivencia. Los autores de dicho estudio concluyeron que la mejor opción de prescripción para el tratamiento de estos pacientes es una combinación de ejercicios de resistencia aeróbica y muscular de moderada intensidad dos veces a la semana<sup>25</sup>.

Park *et al.*<sup>26</sup>, en un metaanálisis que evaluó 253 pacientes con ELA (94 del grupo de intervención de ejercicio y 159 del grupo control) reportaron resultados similares de reducción de la disminución de puntajes en las escalas ALSFRS, ALSFRS-R total y ALSFRS-R respiratorio. Sin embargo, en dicho estudio no se reportaron diferencias significativas en el puntaje de la escala ALSFRS-R de extremidades.

Zhu *et al.*<sup>27</sup>, en una revisión sistemática y metaanálisis en red que incluyó 10 ECA y evaluó el efecto de diferentes intervenciones de ejercicio físico en cuanto a función, parámetros respiratorios, fatiga y calidad de vida, encontraron que las intervenciones en distintas combinaciones fueron las mejores para optimizar resultados específicos: para mejorar la calidad de vida y la fatiga, la mejor opción podría ser una combinación de ejercicio aeróbico, entrenamiento de resistencia muscular y rehabilitación estándar, mientras que para mejorar la función física general, un programa de ejercicio aeróbico y de resistencia muscular podría ser la combinación más apropiada. Un hallazgo para destacar de este estudio es la ausencia de beneficio de la actividad diaria para el alivio de la fatiga y la mejoría de la calidad de vida, lo que indica que la falta de intervención limita la adquisición de estos efectos positivos.

A pesar de que la mayoría de estudios reportados identificaron mejoras relacionadas con el entrenamiento de ejercicio físico, la evidencia aún puede considerarse controversial, ya que existen reportes que contradicen estos beneficios<sup>28,30</sup>. Su *et al.*<sup>29</sup> realizaron un metaanálisis que incluyó 10 ECA (dos dirigidos al entrenamiento respiratorio y ocho al entrenamiento de ejercicio aeróbico y/o de resistencia muscular) con el fin de estudiar los efectos de un programa de rehabilitación pulmonar en pacientes con ELA y reportaron ausencia

de diferencias significativas en el puntaje de la escala ALSFRS-R y el porcentaje de la CVF. Uno de los estudios incluidos en este metaanálisis estudió el efecto de los programas de ejercicio físico estrictamente monitoreados reportando una puntuación en la escala ALSFRS-R significativamente más alta en el grupo de intervención con ejercicios activos de resistencia muscular y entrenamiento en cicloergómetro a los 6 y 12 meses de seguimiento, aunque no demostró cambios en la CVF, en la supervivencia ni en la calidad de vida<sup>31</sup>.

Rahmati *et al.*<sup>30</sup>, quienes realizaron una revisión sistemática y metaanálisis (16 ECA para la primera, con un total de 532 pacientes, y ocho de estos para el segundo) para evaluar el efecto del entrenamiento aeróbico, de resistencia y de ejercicios combinados en pacientes con ELA, encontraron evidencia de mejora en la capacidad funcional, la calidad de vida y el VO<sub>2</sub> pico en el grupo de intervención con ejercicio físico. En este estudio no se encontraron diferencias significativas en la función respiratoria, la fatiga, el dolor ni la fuerza muscular. Además, cuando se hizo un análisis omitiendo estudios con alto riesgo de sesgos, las mejoras encontradas en los parámetros en el análisis inicial no fueron significativas.

### **Entrenamiento de resistencia cardiorrespiratoria (aeróbico)**

Se ha evidenciado que el ejercicio de resistencia cardiorrespiratoria disminuye el deterioro del rendimiento motor y la pérdida de neuronas motoras<sup>17</sup>, pero además en modelos murinos SOD1 G93A también se ha demostrado que aumenta la esperanza de vida<sup>32,33</sup>. Los estudios realizados en humanos han identificado disminución en el deterioro respiratorio y mejoría de la movilidad funcional, el puntaje en la escala ALSFRS, la calidad de vida, la velocidad de la marcha y la distancia recorrida en la prueba de caminata de 6 minutos (6MWT)<sup>34-37</sup>. Sin embargo, hasta el momento no se ha demostrado un aumento en la esperanza de vida en estudios clínicos de ELA en humanos<sup>34,35</sup>.

### **Entrenamiento de resistencia muscular (fortalecimiento)**

Los estudios en modelos murinos se enfocan principalmente en entrenamiento de resistencia

cardiorrespiratoria y no evalúan la resistencia muscular. En múltiples revisiones de estudios clínicos se han reportado efectos positivos en la fuerza muscular, la funcionalidad, la espasticidad y la calidad de vida de los pacientes con ELA que practican este tipo de entrenamiento; sin embargo, existen algunos reportes contradictorios<sup>34-38</sup>. Debido a la variabilidad fenotípica de los pacientes con ELA, se requiere una evaluación y prescripción individualizada del ejercicio de resistencia muscular<sup>38</sup>.

### **Entrenamiento de resistencia cardiorrespiratoria y muscular simultáneo**

La combinación de entrenamientos de resistencia cardiorrespiratoria y muscular en pacientes con ELA puede reducir el deterioro motor y mejorar la independencia funcional, la fatiga y la fuerza muscular<sup>25,34,35</sup>.

### **Entrenamiento de flexibilidad (estiramiento)**

Los ejercicios de flexibilidad son una intervención generalmente aceptada en pacientes con ELA y otras enfermedades neuromusculares, ya que el desbalance muscular y las posiciones estáticas prolongadas predisponen al desarrollo de contracturas<sup>28,36,39,40</sup>; así, dado que tales intervenciones ayudan a mejorar estas condiciones, dichos ejercicios deberían ser parte de la prescripción de un programa de ejercicio en todos los pacientes. Sin embargo, estos suelen ser utilizados en combinación con ejercicios de resistencia muscular o como control en estudios clínicos, por lo que sus efectos específicos no se han evaluado en los ensayos clínicos publicados.

### **Efectos del ejercicio de los músculos respiratorios**

El entrenamiento de los músculos respiratorios se ha evaluado en ensayos clínicos en los que se ha evidenciado una mejoría en la presión inspiratoria máxima (PIM), la presión espiratoria máxima (PEM) y la tasa de flujo espiratorio pico, sin cambios en la CVF y con resultados contradictorios en algunos estudios que reportan ausencia de cambios significativos<sup>38</sup>.

## Mecanismo de acción del ejercicio físico en pacientes con ELA

El ejercicio físico aumenta los niveles de los factores neurotróficos derivados del cerebro (BDNF) y de la glía (GDNF), los cuales promueven la supervivencia de las células de la médula espinal, la remodelación sináptica y la innervación de las uniones neuromusculares, y además inducen la activación de células satélite y la remodelación de miofibrillas<sup>34</sup>.

Una de las mutaciones asociadas al desarrollo de ELA es la del gen SOD1, el cual codifica la enzima superóxido dismutasa 1 que media la capacidad antioxidante del organismo; al alterarse la función de esta enzima, se produce un estado oxidativo persistente. En este sentido, la disminución del nivel de estrés oxidativo inducida por el ejercicio físico de moderada intensidad se ha propuesto como un mecanismo de acción para el efecto benéfico del ejercicio físico en pacientes con ELA<sup>34,36</sup>.

## Pruebas de seguimiento relacionadas al ejercicio físico en pacientes con ELA

Las pruebas funcionales permiten hacer una evaluación más precisa del estado del paciente y un seguimiento con cuantificación de los cambios identificados. Los instrumentos que se utilizan con mayor frecuencia en la práctica médica y en los ensayos clínicos son la escala ALSFRS-R, la 6MWT, la dinamometría, la escala de severidad de la fatiga (FSS) y la CVF<sup>24,25,27</sup>. La escala ALSFRS-R es un puntaje

de evaluación funcional de fácil aplicación que se encuentra validado y es ampliamente utilizado<sup>41,42</sup>. La 6MWT ha sido validada para su utilización en pacientes con ELA como medida independiente de la capacidad de deambulaci3n<sup>43</sup>.

La CVF y otros parámetros de función respiratoria como la PIM, la PEM, la presión de olfateo nasal (SNIP, por su sigla en inglés) y el pico flujo de tos (PCF, por su sigla en inglés) han sido utilizados en ensayos clínicos que evalúan los efectos de los ejercicios respiratorios y han mostrado utilidad en el seguimiento de la severidad de la enfermedad y en el pronóstico de supervivencia<sup>44-47</sup>.

Por otro lado, también se ha sugerido que biomarcadores como el microARN muscular (miomiARN) y el dominio extracelular del receptor de neurotrofinas p75 urinario (p75ECD) tienen potencial como marcadores de respuesta al ejercicio físico<sup>35,48</sup>.

## Método FITT en pacientes con ELA

Para la prescripción del ejercicio físico de forma estructurada se recomienda el uso del método FITT (frecuencia, intensidad, tiempo y tipo de entrenamiento), cuyos parámetros han sido aplicados en ensayos clínicos con resultados favorables y se resumen a continuación. En la Tabla 1 se presentan los rangos incluidos en múltiples estudios para cada parámetro FITT y en la Tabla 2 se describen los estudios clínicos realizados evaluando las intervenciones de ejercicio en pacientes con ELA, utilizando el método FITT, de manera individual.

**Tabla 1.** Resumen de rangos de parámetros FITT.

<b>Consideraciones y precauciones generales</b>	<i>Frecuencia:</i> la evidencia disponible actualmente sugiere que una frecuencia de entrenamiento de 5 sesiones/semana no es superior a 2 sesiones/semana y puede aumentar la fatiga <sup>25,49</sup> .
	<i>Intensidad:</i> el ejercicio de resistencia muscular a 80% de 1RM puede empeorar la fatiga medida por FSS <sup>25</sup> .
	<i>Tiempo de entrenamiento:</i> en los estudios reportados se utilizan duraciones de entre 15 y 60 minutos <sup>25,27</sup> .
	<i>Tipo:</i> las revisiones publicadas indican que el entrenamiento de resistencia cardiorrespiratoria (aeróbico) solo o en conjunto con entrenamiento de resistencia muscular puede ser la mejor opción para optimizar los desenlaces en pacientes con ELA <sup>25,35</sup> .

<b>Resistencia cardiorrespiratoria/aeróbica</b> <sup>31,34,35,50-56</sup>	<p><i>Frecuencia:</i> 1 día/semana - diario.</p> <p><i>Intensidad:</i> moderada. 40-75% de frecuencia cardíaca de reserva, 11-15 en escala de Borg, progresiva hasta el umbral anaeróbico, 80% del umbral anaeróbico.</p> <p><i>Tiempo de entrenamiento:</i> 15-35 minutos.</p> <p><i>Tipo:</i> Cicloergómetro, caminadora, caminata libre, banco step.</p> <p><i>Duración del programa:</i> 8 semanas - 12 meses.</p> <p>Los estudios en modelos murinos sugieren que el ejercicio de resistencia cardiorrespiratoria de leve a moderada intensidad es el más adecuado para obtener resultados positivos<sup>34</sup>.</p>
<b>Resistencia muscular</b> <sup>31,34,35,51,53-55,57,58</sup>	<p><i>Frecuencia:</i> 1 día/semana - 2 veces/día.</p> <p><i>Intensidad:</i> cargas moderadas, 40-70% de 1RM; 50%, 75% y 100% de 6RM, contra gravedad.</p> <p><i>Tiempo de entrenamiento:</i> 1-3 sets x 3-15 repeticiones, 15-25 minutos.</p> <p><i>Tipo:</i> pesas, mancuernas, bandas elásticas, movimiento libre, peso corporal, máquina de entrenamiento isotónico.</p> <p><i>Duración del programa:</i> 12 semanas - 12 meses.</p> <p>Se ha sugerido la realización de ejercicio de resistencia muscular 3-5 veces/semana, 1 set de 8-12 repeticiones con peso ligero, dirigido a músculos con fuerza &gt;3, con disminución de la resistencia y repeticiones de acuerdo a la progresión de la enfermedad<sup>59</sup>.</p>
<b>Flexibilidad</b> <sup>31,50,53,55,57</sup>	<p><i>Frecuencia:</i> 2 días/semana - diario.</p> <p><i>Intensidad:</i> hasta el punto de sensación de tensión.</p> <p><i>Tiempo de entrenamiento:</i> 4-5 repeticiones x 30 segundos, 10-20 minutos.</p> <p><i>Tipo:</i> estiramiento pasivo y asistido.</p>
<b>Músculos respiratorios</b> <sup>60-62</sup>	<p><i>Frecuencia:</i> 5 días/semana - 3 veces/día.</p> <p><i>Intensidad:</i> 30-40% de la presión inspiratoria máxima, 15-60% de la presión de olfateo nasal, 50% de la presión espiratoria máxima, 14-107 cmH<sub>2</sub>O.</p> <p><i>Tiempo de entrenamiento:</i> 5 sets x 5 repeticiones, 10-20 minutos.</p> <p><i>Tipo:</i> entrenamiento de los músculos inspiratorios, entrenador de válvula.</p> <p><i>Duración del programa:</i> 8 semanas - 8 meses.</p>

RM: repetición máxima; FSS: escala de severidad de la fatiga; ELA: esclerosis lateral amiotrófica.

Fuente: elaboración propia.

**Tabla 2.** Estudios clínicos de ejercicio físico en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica.

Estudio	Población				Intervención		Comparación	Resultados
	Tamaño (n)	Edad (años)	Duración de la enfermedad	Puntaje ALSFRSR	FITT	Duración		
Bello-Haas et al. <sup>57</sup>	27	56,0 ± 7,3	20,4±12,8 meses	35,2 ± 3,6	13 iniciaron, 8 finalizaron. <b>Resistencia muscular (+Flexibilidad)</b> F: 3 días/semana. I: 50%, 75% y 100% de 6RM (moderada). T: 3 sets (1 para cada intensidad) x 5 repeticiones. T: NR.	6 meses	Flexibilidad: 14 iniciaron, 10 finalizaron. F: diario. I: hasta el punto de sensación de tensión. T: 5 repeticiones x 30 segundos. T: estiramiento.	↓ Deterioro en ALSFRSR ** ↓ Deterioro en SF-36 ** ↓ Deterioro de fuerza ** = CVF



Estudio	Población			Intervención		Comparación	Resultados	
	Tamaño (n)	Edad (años)	Duración de la enfermedad	Puntaje ALSFRSR	FITT			Duración
Van Groenestijn et al. <sup>51</sup>	57	62,1 ± 10,3	21,5 ± 13,3 meses	42,4 ± 4,3	<p>27 iniciaron, 10 finalizaron.</p> <p><b>Resistencia cardiorrespiratoria</b>                      F: 3 días/ semana.                      I: 50-75% por método de FCR, Borg 11-14.                      T: 20-35 minutos.                      T: Cicloergómetro, banco step, caminadora.</p> <p><b>Resistencia muscular</b>                      F: 1 día/semana.                      I: 40-50% de 1RM.                      T: 1 set x 10-15 repeticiones (cuádriceps, bíceps, y tríceps).                      T: NR.</p>	16 semanas	<p>Cuidado usual: 30 iniciaron, 22 finalizaron.</p> <p>Cuidado neuropalativo por un grupo multidisciplinario.</p>	<p>↓ Deterioro en ALSAQ-40 **</p> <p>↓ Deterioro en CVF **</p> <p>↓ Deterioro en ALSFRSR *</p>
Pinto et al. <sup>52</sup>	20 (usuarios de BiPAP)	62 ± 14	12 ± 8 meses	NR	<p>8 participantes.</p> <p><b>Resistencia cardiorrespiratoria</b>                      F: NR.                      IT: hasta alcanzar umbral anaeróbico (medido por protocolo de Bruce o Naughton) en 10-15 minutos y finalizado por fatiga, dolor en piernas, FC o desaturación.                      T: caminadora.</p>	1 año	12 participantes	<p>↓ Deterioro en Norris score **</p> <p>↓ Deterioro en CVF **</p> <p>↓ Deterioro en FIM *</p>
Pinto & de Carvalho <sup>60</sup>	34	57 ± 8,9	11,4 meses	34,03 ± 2,8	<p>18 participantes</p> <p><b>Ejercicio de músculos respiratorios</b>                      F: 2 veces/día.                      I: 30-40% de la PIM.                      T: 10 minutos.                      T: Entrenamiento de músculos inspiratorios con dispositivo de resistencia inspiratoria.</p>	≥8 meses	<p>Grupo control histórico, 16 participantes. Emparejados por sexo, edad de presentación, inicio bulbar vs. espinal, retraso en el diagnóstico, ALSFRS, pruebas respiratorias, y la amplitud de respuesta del nervio frénico.</p>	<p>↑ Supervivencia (36,99 ± 13,1 vs 24,06 ± 11 meses) **</p>

Estudio	Población				Intervención		Comparación	Resultados
	Tamaño (n)	Edad (años)	Duración de la enfermedad	Puntaje ALSFRSR	FITT	Duración		
Kalron et al. <sup>53</sup>	32	56,7 ± 11,8	7,3 ± 12,0 años	35,7 ± 5,3	16 iniciaron, 14 finalizaron. <b>Resistencia muscular</b> F: 2 días/semana. I: peso corporal. T: 20 minutos, 1-2 sets x 8-12 repeticiones. T: ejercicio funcional con peso corporal. <b>Resistencia cardiorrespiratoria</b> F: 2 días/semana. I: 40-60% por método de FCR. T: 20-30 minutos. T: bicicleta reclinada. <b>Flexibilidad</b> F: 2 días/semana. I: hasta el punto de sensación de tensión. T: 10 minutos. T: estiramiento pasivo.	12 semanas	16 iniciaron, 14 finalizaron. Flexibilidad: F: 5 días/semana. I: hasta el punto de sensación de tensión. T: 20 minutos. T: estiramiento pasivo y asistido.	↓ Deterioro en ALSFRSR ** ↓ Deterioro en 2MWT ** ↑ PEM **
Merico et al. <sup>54</sup>	46	61,6 ± 10	30,2 ± 11,8 meses	36,1±4,71	26 iniciaron, 23 finalizaron. <b>Flexibilidad</b> Posterior a resistencia muscular FITT: NR. <b>Resistencia muscular</b> F: diario. I: contracción isométrica submáxima, 80% del tiempo de contracción máxima. T: 1 set x 3 repeticiones. T: banda elástica. <b>Resistencia cardiorrespiratoria</b> F: diario. I: 65% por método de FCM. T: 15-20 minutos. T: cicloergómetro, caminadora.	5 semanas	Rehabilitación neuromotora estándar 20 iniciaron, 15 finalizaron. Sesiones de una hora de estiramiento, movilización activa y refuerzo muscular general.	↑ FIM ** ↑ Fuerza (MRC) **
Plowman et al. <sup>61</sup>	48	61,6 ± 10,2	18,9 ± 11,4 meses	36,6 ± 6,3	24 iniciaron, 23 finalizaron. <b>Ejercicio de músculos respiratorios</b> F: 5 días/semana. I: 50% de PEM. T: 5 sets x 5 repeticiones, 20 minutos. T: entrenador de válvula.	8 semanas	24 iniciaron, 23 finalizaron. Ejercicio de músculos respiratorios simulado (sham). Idéntico al entrenamiento real pero con entrenador respiratorio sin resistencia.	↑ Incremento en PEM ** ↓ Deterioro en deglución (DIGEST score) ** = ALSFRSR =CVF



Estudio	Población				Intervención		Comparación	Resultados
	Tamaño (n)	Edad (años)	Duración de la enfermedad	Puntaje ALSFRS-R	FITT	Duración		
Cheah et al. <sup>62</sup>	19	54,2 ± 9,8	29,8 ± 15,7 meses	38,2 ± 6,5	<p>9 participantes.</p> <p><b>Ejercicio de músculos respiratorios</b>                      F: 3 veces/día.                      I: 15-60% de presión inspiratoria nasal máxima.                      T: 10 minutos.                      T: entrenador de válvula (IMT).</p>	12 semanas	<p>10 participantes</p> <p>Ejercicio de músculos respiratorios simulado (sham).                      Entrenador respiratorio (IMT) sin resistencia</p>	<p>↑ Incremento en PIM *</p> <p>↓ Deterioro en CPT *                      = PEM                      = SF-36</p>
Lunetta et al. <sup>31</sup>	60	61,1 ± 10,1	15,2 ± 7,2 meses	39,1 ± 4,7	<p>30 iniciaron, 22 finalizaron.</p> <p>Programa de ejercicio                      1: 10 participantes  <b>Resistencia muscular</b>                      F: diario, 2 semanas/mes.                      I: contra gravedad.                      T: 3 sets x 3 repeticiones.                      T: ejercicio activo contra gravedad.</p> <p><b>Resistencia cardiorrespiratoria</b>                      F: diario, 2 semanas/mes.                      I: 60% de la producción de potencia máxima del paciente.                      T: 20 min.                      T: cicloergómetro.</p> <p>Programa de ejercicio                      2: 10 participantes  <b>Resistencia muscular</b>                      F: diario, 2 semanas/mes.                      I: contra gravedad.                      T: 3 sets x 3 repeticiones.                      T: ejercicio activo contra gravedad.</p> <p>Programa de ejercicio                      3: 10 participantes</p> <p>F: diario, 2 semanas/mes.                      I: pasivo.                      T: 20 minutos.                      T: movimientos de flexión-extensión pasivos.</p>	6 meses	<p>Cuidado usual                      30 iniciaron, 25 finalizaron.                      F: 2 días/semana.                      I: pasivo.                      T: 20 minutos.                      T: movimientos de flexión-extensión pasivos.</p>	<p>↓ Deterioro en ALSFRS-R (en programa de ejercicio 1) **                      = CVF                      = Supervivencia                      = Calidad de vida (MGQoL - McGill Quality of Life questionnaire)</p>

Estudio	Población				Intervención		Comparación	Resultados
	Tamaño (n)	Edad (años)	Duración de la enfermedad	Puntaje ALSFRSR	FITT	Duración		
Ferri et al. <sup>55</sup>	16	50,7 ± 3,3	20,5 ± 20,3 meses	40,4 ± 1,5	<p>8 iniciaron, 7 finalizaron.</p> <p><b>Flexibilidad</b>                      F: 3 días/semana.                      I: hasta el punto de sensación de tensión.                      T: 10 minutos.                      T: estiramiento pasivo y asistido.</p> <p><b>Resistencia muscular</b>                      F: 3 días/semana.                      I: 60% de 1RM.                      T: 3 sets x 10 repeticiones, 25 minutos.                      T: mancuernas, bandas elásticas, máquina isotónica, evitando fase excéntrica.</p> <p><b>Resistencia cardiorrespiratoria</b>                      F: 3 días/semana.                      I: 80% del umbral anaeróbico.                      T: 15 minutos.                      T: cicloergómetro.</p> <p><b>Ejercicio propioceptivo.</b>                      F: 3 días/semana.                      I: NR.                      T: 10 minutos.                      T: balón BOSU.</p>	12 semanas	Cuidado usual 8 iniciaron, 4 finalizaron. Actividades de la vida diaria.	<p>↑ Umbral anaeróbico medido por ciclo ergoespirometría **</p> <p>↑ TUG **</p> <p>↓ Deterioro en ALSFRSR **</p> <p>↓ Deterioro en ALSSS **</p> <p>↑ 1RM de extensores de rodilla *</p>
Braga et al. <sup>56</sup>	48	60,5	10,8 ± 6,5 meses	40,25 ± 5,00	<p>24 participantes.</p> <p><b>Resistencia cardiorrespiratoria</b>                      F: 2 días/semana.                      I: entre umbral anaeróbico y punto de compensación respiratoria, o intensidad de trabajo de umbral anaeróbico + 20% (medidos por ciclo ergoespirometría).                      T: NR.                      T: caminadora.</p>	6 meses	Programa de ejercicio estándar, 24 participantes. Ejercicios de rango de movimiento, relajación, equilibrio y entrenamiento de marcha.	<p>↓ Deterioro en ALSFRSR ***</p> <p>↓ Deterioro en VO<sub>2</sub> pico **</p> <p>↓ Deterioro en METs **</p>

Estudio	Población			Intervención		Comparación	Resultados	
	Tamaño (n)	Edad (años)	Duración de la enfermedad	Puntaje ALSFRS-R	FITT			Duración
Drory et al. <sup>58</sup>	25	60	20,7 meses	27,5	14 participantes. <b>Resistencia muscular</b> F: 2 veces/día. I: "cargas modestas". T: 15 minutos. T: NR.	6 meses	11 participantes. Actividades de la vida diaria.	↓ Deterioro en fuerza (MRC) * ↓ Incremento en espasticidad (Ashworth) (** a 3 meses) (* a 6 meses) ↓ Deterioro en ALSFRS (** a 3 meses) (* a 6 meses) ↓ Deterioro en SF-36 *

F: frecuencia; I: intensidad; T: tiempo de entrenamiento; T: tipo de ejercicio; NR: dato no reportado; ↓: disminución; ↑: aumento; =: sin cambios; 2MWT: prueba de caminata de 2 minutos, ALSAQ-40: amyotrophic lateral sclerosis assessment questionnaire; ALSFRS-R: revised amyotrophic lateral sclerosis functional rating scale; ALS-SS: amyotrophic lateral sclerosis survival score; FIM: functional independence measure; SF-36: cuestionario de salud SF-36; TUG: timed up and go test; CVF: capacidad vital forzada; CPT: capacidad pulmonar total; FC: frecuencia cardíaca; FCR: frecuencia cardíaca de reserva; VO<sub>2</sub>: consumo de oxígeno; METs: equivalentes metabólicos; RM: repetición máxima; PIM: presión inspiratoria máxima; PEM: presión espiratoria máxima; IMT: entrenamiento de los músculos inspiratorios.

\* Tendencia.

\*\* Cambio estadísticamente significativo.

Nota: los datos de edad, duración de la enfermedad y ALSFRS-R son reportados como media o media ± desviación estándar. La anotación "↓ Deterioro" significa que la intervención disminuye el deterioro.

Fuente: elaboración propia.

## Entorno de entrenamiento

Kitano et al.<sup>63</sup> evaluaron los efectos de un programa de ejercicio estructurado y no supervisado en casa para pacientes con ELA en etapa temprana y encontraron que la intervención fue segura y disminuyó el deterioro funcional en comparación con un grupo de control histórico. Sin embargo, un entorno no supervisado de ejercicio puede aumentar el riesgo de eventos adversos, por lo que usualmente se prefiere el entrenamiento supervisado<sup>28</sup>.

## Riesgos del ejercicio físico en pacientes con ELA

En general, el ejercicio físico es una intervención segura que no se asocia con eventos adversos serios<sup>24,27,28,64</sup>. Los eventos adversos reportados con mayor frecuencia son mialgias, incremento de fasciculaciones, fatiga excesiva, calambres nocturnos y piernas inquietas<sup>24,30</sup>. Además, el deterioro de las neuronas motoras causado por la ELA podría aumentar el riesgo de caídas<sup>27</sup>.

Una de las preocupaciones relacionadas con la intervención de ejercicio físico en pacientes con ELA es la posibilidad de aumentar el deterioro motor; sin embargo, la evidencia disponible sugiere que no existen efectos negativos en la progresión después de una intervención de ejercicio en humanos<sup>28,34,35</sup>. No obstante, es importante tener presente que en ratones SOD1 G93A se ha encontrado que el ejercicio de resistencia cardiorrespiratoria de alta intensidad puede producir efectos negativos<sup>34</sup>. Se ha identificado una aceleración en el inicio del deterioro del rendimiento motor en ratones de ambos sexos<sup>17</sup> y en el momento de muerte en ratones masculinos<sup>65</sup> que recibieron este tipo de entrenamiento.

## Riesgos de la inactividad física en pacientes con ELA

Durante el confinamiento obligatorio por la pandemia por COVID19 se evaluó el efecto de la interrupción prolongada de los programas de rehabilitación en pacientes con ELA y se evidenció un empeoramiento significativo de la funcionalidad,

la fatiga y la calidad de vida en comparación con el período previo al aislamiento<sup>66</sup>. En este sentido, es claro que es importante mantener las intervenciones de rehabilitación física para disminuir el deterioro funcional cuantificado por medidas de desenlace.

### ¿En qué momento iniciar?

En general, los investigadores del campo de la rehabilitación concuerdan en que el entrenamiento de ejercicio físico en pacientes con ELA debe iniciarse en etapas tempranas de la enfermedad<sup>28,35,36,59</sup>. El inicio oportuno de rehabilitación basada en ejercicio terapéutico está encaminado a lograr adaptaciones fisiológicas en el momento en que existe el mayor potencial para desarrollarlas y obtener impactos de mayor magnitud en los desenlaces funcionales.

### Limitaciones en la evidencia

A continuación, se enumeran las principales limitaciones de la evidencia encontrada:

1. La mayoría de los estudios clínicos cuentan con bajos tamaños de muestra, estados heterogéneos de la enfermedad y factores de confusión.
2. Las características de la ELA (enfermedad de alta complejidad, heterogeneidad causal, baja incidencia, rápida progresión y mortalidad temprana) limitan la implementación de metodologías de alta calidad.
3. Los estudios en modelos murinos sólo permiten evaluar las condiciones de la enfermedad causada por mutaciones en el gen SOD1, las cuales causan solo 2% de los casos de ELA en humanos.
4. Los estudios en modelos murinos usualmente inician la intervención antes del inicio de los síntomas.

### Recomendaciones de guías de práctica clínica y documentos de posición

En las guías de práctica clínica se ha observado una evolución en la recomendación del ejercicio físico en el manejo de la ELA. En 2009, en su reporte de parámetros de práctica, la American Academy of Neurology describió un hallazgo de mejoría de espasticidad con el ejercicio físico de moderada intensidad, pero no emitió una recomendación a favor o en contra de esta intervención<sup>13,14</sup>. Posteriormente, el grupo de trabajo para el manejo clínico de la ELA de la European Federation of Neurological Societies sugirió que el ejercicio físico tiene un papel en el tratamiento de los calambres y la espasticidad<sup>12</sup>.

Por otro lado, en las recomendaciones canadienses de mejores prácticas para el tratamiento de la ELA se indica el ejercicio físico de moderada intensidad con entrenamiento de flexibilidad, resistencia muscular y resistencia cardiorrespiratoria para optimizar los desenlaces de espasticidad, dolor, contracturas y calidad de vida<sup>11</sup>. Por último, el documento de posición basado en la evidencia publicado por Lazovic *et al.*<sup>67</sup> recomienda que el médico fisiatra debe estar a cargo de la prescripción, supervisión y seguimiento de un programa de ejercicio personalizado que incluya la participación del paciente con ELA en un programa basado en el hogar.

### Conclusión

La rehabilitación basada en ejercicio físico puede ser una intervención factible, tolerable, segura y efectiva para disminuir el deterioro de la funcionalidad y la calidad de vida en pacientes con ELA. La mejor evidencia disponible indica que el ejercicio terapéutico, en sus diferentes modalidades, produce efectos positivos o neutros en las medidas de desenlace y no se asocia a eventos adversos serios.

### Consideraciones éticas

El presente artículo es un trabajo de revisión narrativa. No se realizaron intervenciones directas

sobre humanos o animales, ni se utilizaron datos de identificación de pacientes, por lo que no se requirió consentimiento informado y ni aprobación por comité de ética.

### **Contribución de los autores**

Sergio Augusto Gaitán Caicedo estuvo a cargo de la revisión y síntesis de la literatura, la organización de las secciones de información y la redacción y revisión del manuscrito, mientras que Diego Mauricio Chaustre Ruiz se encargó del planteamiento del problema y las necesidades de información y contribuyó con la revisión y correcciones del manuscrito.

### **Conflicto de intereses**

Ninguno declarado por los autores.

### **Financiación**

Ninguna declarada por los autores.

### **Agradecimientos**

Ninguno declarado por los autores.

## Referencias

1. van Es MA, Hardiman O, Chio A, Al-Chalabi A, Pasterkamp RJ, Veldink JH, *et al.* Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet*. 2017;390(10107):2084-98. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31287-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31287-4).
2. Longinetti E, Fang F. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: an update of recent literature. *Curr Opin Neurol*. 2019;32(5):771-6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/WCO.0000000000000730>.
3. Zapata-Zapata CH, Franco-Dáger E, Aguirre-Acevedo DC, de Carvalho M, Solano-Atehortúa J. Prevalence, Incidence, and Clinical-Epidemiological Characterization of Amyotrophic Lateral Sclerosis in Antioquia: Colombia. *Neuroepidemiology*. 2020;54(3):251-7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1159/000504549>.
4. Pinilla-Monsalve GD, Vergara-Aguilar JP, Machado-Noguera B, Gutiérrez-Baquero J, Cabezas-Vargas Z, Bejarano-Hernández J. Estudio de la epidemiología neurológica en Colombia a partir de información administrativa (ESENCIA). Resultados preliminares 2015-2017. *Salud UIS*. 2021;53:e21025. Disponible en: <https://doi.org/10.18273/saluduis.53.e:21025>.
5. Masrori P, Van Damme P. Amyotrophic lateral sclerosis: a clinical review. *Eur J Neurol*. 2020;27(10):1918-29. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/ene.14393>.
6. Hardiman O, Al-Chalabi A, Chio A, Corr EM, Logroscino G, Robberecht W, *et al.* Amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17085. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2017.85>.
7. Nowicka N, Juranek J, Juranek JK, Wojtkiewicz J. Risk Factors and Emerging Therapies in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Int J Mol Sci*. 2019;20(11):2616. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms20112616>.
8. Ingre C, Roos PM, Piehl F, Kamel F, Fang F. Risk factors for amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Epidemiol*. 2015;7:181-93. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2147/CLEP.S37505>.
9. Westeneng HJ, Debray TPA, Visser AE, van Eijk RPA, Rooney JPK, Calvo A, *et al.* Prognosis for patients with amyotrophic lateral sclerosis: development and validation of a personalised prediction model. *Lancet Neurol*. 2018;17(5):423-33. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30089-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30089-9).
10. Pirola A, De Mattia E, Lizio A, Sannicolò G, Carraro E, Rao F, *et al.* The prognostic value of spirometric tests in Amyotrophic Lateral Sclerosis patients. *Clin Neurol Neurosurg*. 2019;184:105456. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clineuro.2019.105456>.
11. Shoesmith C, Abrahao A, Benstead T, Chum M, Dupre N, Izenberg A, *et al.* Canadian best practice recommendations for the management of amyotrophic lateral sclerosis. *CMAJ*. 2020;192(46):E1453-68. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1503/cmaj.191721>.
12. EFNS Task Force on Diagnosis and Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis; Andersen PM, Abrahams S, Borasio GD, de Carvalho M, Chio A, *et al.* EFNS guidelines on the clinical management of amyotrophic lateral sclerosis (MALS)--revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2012;19(3):360-75. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1331.2011.03501.x>.
13. Miller RG, Jackson CE, Kasarskis EJ, England JD, Forshe D, Johnston W, *et al.* Practice parameter update: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: multidisciplinary care, symptom management, and cognitive/behavioral impairment (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2009;73(15):1227-33. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181bc01a4>.
14. Miller RG, Jackson CE, Kasarskis EJ, England JD, Forshe D, Johnston W, *et al.* Practice parameter update: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: drug, nutritional, and respiratory therapies (an

- evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2009;73(15):1218-26. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181bc0141>.
15. Majmudar S, Wu J, Paganoni S. Rehabilitation in amyotrophic lateral sclerosis: why it matters. *Muscle Nerve*. 2014;50(1):4-13. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/mus.24202>.
  16. Paganoni S, Karam C, Joyce N, Bedlack R, Carter GT. Comprehensive rehabilitative care across the spectrum of amyotrophic lateral sclerosis. *NeuroRehabilitation*. 2015;37(1):53-68. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3233/NRE-151240>.
  17. Carreras I, Yuruker S, Aytan N, Hossain L, Choi JK, Jenkins BG, *et al*. Moderate exercise delays the motor performance decline in a transgenic model of ALS. *Brain Res*. 2010;1313:192-201. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2009.11.051>.
  18. Gillon A, Nielsen K, Steel C, Cornwall J, Sheard P. Exercise attenuates age-associated changes in motoneuron number, nucleocytoplasmic transport proteins and neuromuscular health. *Geroscience*. 2018;40(2):177-92. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s11357-018-0020-4>.
  19. Sassani M, Alix JJ, McDermott CJ, Baster K, Hoggard N, Wild JM, *et al*. Magnetic resonance spectroscopy reveals mitochondrial dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain*. 2020;143(12):3603-18. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awaa340>.
  20. He J, Fu J, Zhao W, Ren C, Liu P, Chen L, *et al*. Exercise Physiology Impairments of Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis: Cardiopulmonary Exercise Testing Findings. *Front Physiol*. 2022;13:792660. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fphys.2022.792660>.
  21. Sanjak M, Paulson D, Sufit R, Reddan W, Beaulieu D, Erickson L, *et al*. Physiologic and metabolic response to progressive and prolonged exercise in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*. 1987;37(7):1217-20. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1212/wnl.37.7.1217>.
  22. Siciliano G, Pastorini E, Pasquali L, Manca ML, Iudice A, Murri L. Impaired oxidative metabolism in exercising muscle from ALS patients. *J Neurol Sci*. 2001;191(1-2):61-5. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0022-510x\(01\)00620-7](http://dx.doi.org/10.1016/s0022-510x(01)00620-7).
  23. Siciliano G, D'Avino C, Del Corona A, Barsacchi R, Kusmic C, Rocchi A, *et al*. Impaired oxidative metabolism and lipid peroxidation in exercising muscle from ALS patients. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. 2002;3(2):57-62. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/146608202760196011>.
  24. Meng L, Li X, Li C, Tsang RCC, Chen Y, Ge Y, *et al*. Effects of Exercise in Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Phys Med Rehabil*. 2020;99(9):801-10. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/PHM.0000000000001419>.
  25. Ortega-Hombrados L, Molina-Torres G, Galán-Mercant A, Sánchez-Guerrero E, González-Sánchez M, Ruiz-Muñoz M. Systematic Review of Therapeutic Physical Exercise in Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis over Time. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(3):1074. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph18031074>.
  26. Park D, Kwak SG, Park JS, Choo YJ, Chang MC. Can Therapeutic Exercise Slow Down Progressive Functional Decline in Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis? A Meta-Analysis. *Front Neurol*. 2020;11:853. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2020.00853>.
  27. Zhu Y, Xu Y, Xuan R, Huang J, István B, Fekete G, *et al*. Mixed Comparison of Different Exercise Interventions for Function, Respiratory, Fatigue, and Quality of Life in Adults With Amyotrophic Lateral Sclerosis: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Front Aging Neurosci*. 2022;14:919059. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fnagi.2022.919059>.
  28. de Almeida JPL, Silvestre R, Pinto AC, de Carvalho M. Exercise and amyotrophic lateral sclerosis. *Neurol Sci*. 2012;33(1):9-15. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s10072-011-0921-9>.



29. Su CL, Tam KW, Fang TP, Chiang LL, Chen HC. Effects of pulmonary rehabilitation program on amyotrophic lateral sclerosis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *NeuroRehabilitation*. 2021;48(3):255-65. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3233/NRE-210052>.
30. Rahmati M, Malakoutinia F. Aerobic, resistance and combined exercise training for patients with amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Physiotherapy*. 2021;113:12-28. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.physio.2021.04.005>.
31. Lunetta C, Lizio A, Sansone VA, Cellotto NM, Maestri E, Bettinelli M, *et al.* Strictly monitored exercise programs reduce motor deterioration in ALS: preliminary results of a randomized controlled trial. *J Neurol*. 2016;263(1):52-60. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-015-7924-z>.
32. Kirkinetzos IG, Hernandez D, Bradley WG, Moraes CT. Regular exercise is beneficial to a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol*. 2003;53(6):804-7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/ana.10597>.
33. Deforges S, Branchu J, Biondi O, Grondard C, Pariset C, Lécolle S, *et al.* Motoneuron survival is promoted by specific exercise in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *J Physiol*. 2009;587(Pt 14):3561-72. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1113/jphysiol.2009.169748>.
34. Tsitkanou S, Della-Gatta P, Foletta V, Russell A. The Role of Exercise as a Non-pharmacological Therapeutic Approach for Amyotrophic Lateral Sclerosis: Beneficial or Detrimental? *Front Neurol*. 2019;10:783. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2019.00783>.
35. Angelini C, Siciliano G. An updated review on the role of prescribed exercise in the management of Amyotrophic lateral sclerosis. *Expert Rev Neurother*. 2021;21(8):871-9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/14737175.2021.1951706>.
36. Chen A, Montes J, Mitsumoto H. The role of exercise in amyotrophic lateral sclerosis. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2008;19(3):545-57. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pmr.2008.02.003>.
37. Lisle S, Tennison M. Amyotrophic lateral sclerosis: the role of exercise. *Curr Sports Med Rep*. 2015;14(1):45-6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1249/JSR.000000000000122>.
38. Shefner JM. Effects of Strength Training in Amyotrophic Lateral Sclerosis: How Much Do We Know? *Muscle Nerve*. 2019;59(1):6-7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/mus.26347>.
39. Bello-Haas VD. Physical therapy for individuals with amyotrophic lateral sclerosis: current insights. *Degener Neurol Neuromuscul Dis*. 2018;8:45-54. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2147/DNND.S146949>.
40. Skalsky AJ, McDonald CM. Prevention and management of limb contractures in neuromuscular diseases. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2012;23(3):675-87. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pmr.2012.06.009>.
41. Cedarbaum JM, Stambler N, Malta E, Fuller C, Hilt D, Thurmond B, *et al.* The ALSFRS-R: a revised ALS functional rating scale that incorporates assessments of respiratory function. BDNF ALS Study Group (Phase III). *J Neurol Sci*. 1999;169(1-2):13-21. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0022-510x\(99\)00210-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0022-510x(99)00210-5).
42. Gordon PH, Miller RG, Moore DH. ALSFRS-R. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. 2004;5(Suppl 1):90-3. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/17434470410019906>.
43. Sanjak M, Langford V, Holsten S, Rozario N, Patterson CGM, Bravver E, *et al.* Six-Minute Walk Test as a Measure of Walking Capacity in Ambulatory Individuals With Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2017;98(11):2301-7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.apmr.2017.04.004>.
44. Heiman-Patterson TD, Khazaal O, Yu D, Sherman ME, Kasarskis EJ, Jackson CE, *et al.* Pulmonary function decline in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2021;22(Suppl 1):54-61. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/21678421.2021.1910713>.

45. Enache I, Pisteu C, Fleury M, Schaeffer M, Oswald-Mammosser M, Echaniz-Laguna A, *et al.* Ability of pulmonary function decline to predict death in amyotrophic lateral sclerosis patients. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2017;18(7-8):511-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/21678421.2017.1353097>.
46. Zhang QJ, Huang JC, Chen J, Hu W, Xu LQ, Guo QF. Peak expiratory flow is a reliably household pulmonary function parameter correlates with disease severity and survival of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *BMC Neurol.* 2022;22(1):105. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12883-022-02635-z>.
47. Javad-Mousavi SA, Zamani B, Shahabi-Shahmiri S, Rohani M, Shahidi GA, Mostafapour E, *et al.* Pulmonary function tests in patients with amyotrophic lateral sclerosis and the association between these tests and survival. *Iran J Neurol.* 2014;13(3):131-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25422731>.
48. Pegoraro V, Merico A, Angelini C. MyomiRNAs Dysregulation in ALS Rehabilitation. *Brain Sci.* 2019;9(1):8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/brainsci9010008>.
49. Zucchi E, Vinceti M, Malagoli C, Fini N, Gessani A, Fasano A, *et al.* High-frequency motor rehabilitation in amyotrophic lateral sclerosis: a randomized clinical trial. *Ann Clin Transl Neurol.* 2019;6(5):893-901. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/acn3.765>.
50. Clawson LL, Cudkowicz M, Krivickas L, Brooks BR, Sanjak M, Allred P, *et al.* A randomized controlled trial of resistance and endurance exercise in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2018;19(3-4):250-8. Disponible por: <http://dx.doi.org/10.1080/21678421.2017.1404108>.
51. van Groenestijn AC, Schröder CD, van Eijk RPA, Veldink JH, Kruitwagen-van Reenen ET, Groothuis JT, *et al.* Aerobic Exercise Therapy in Ambulatory Patients With ALS: A Randomized Controlled Trial. *Neurorehabil Neural Repair.* 2019;33(2):153-64. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/1545968319826051>.
52. Pinto AC, Alves M, Nogueira A, Evangelista T, Carvalho J, Coelho A, *et al.* Can amyotrophic lateral sclerosis patients with respiratory insufficiency exercise? *J Neurol Sci.* 1999;169(1-2):69-75. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0022-510x\(99\)00218-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0022-510x(99)00218-x).
53. Kalron A, Mahameed I, Weiss I, Rosengarten D, Balmor GR, Heching M, *et al.* Effects of a 12-week combined aerobic and strength training program in ambulatory patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomized controlled trial. *J Neurol.* 2021;268(5):1857-66. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-020-10354-z>.
54. Merico A, Cavinato M, Gregorio C, Lacatena A, Gioia E, Piccione F, *et al.* Effects of combined endurance and resistance training in Amyotrophic Lateral Sclerosis: A pilot, randomized, controlled study. *Eur J Transl Myol.* 2018;28(1):7278. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4081/ejtm.2018.7278>.
55. Ferri A, Lanfranconi F, Corna G, Bonazzi R, Marchese S, Magnoni A, *et al.* Tailored Exercise Training Counteracts Muscle Disuse and Attenuates Reductions in Physical Function in Individuals With Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Front Physiol.* 2019;10:1537. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fphys.2019.01537>.
56. Braga ACM, Pinto A, Pinto S, de Carvalho M. The Role of Moderate Aerobic Exercise as Determined by Cardiopulmonary Exercise Testing in ALS. *Neurol Res Int.* 2018;2018:8218697. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2018/8218697>.
57. Bello-Haas VD, Florence JM, Kloos AD, Scheirbecker J, Lopate G, Hayes SM, *et al.* A randomized controlled trial of resistance exercise in individuals with ALS. *Neurology.* 2007;68(23):2003-7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000264418.92308.a4>.
58. Drory VE, Goltsman E, Reznik JG, Mosek A, Korczyn AD. The value of muscle exercise in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci.* 2001;191(1-2):133-7. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0022-510x\(01\)00610-4](http://dx.doi.org/10.1016/s0022-510x(01)00610-4).
59. Psalidas CP, Kottaras A, Lytras D, Iakovidis P, Leptourgos G, Moutaftsis K. The role of therapeutic exercise as a means of intervention for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis. *Int J Adv Community Med.* 2021;4(2):29-31. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.33545/comed.2021.v4.i2a.193>.

60. Pinto S, de Carvalho M. Can inspiratory muscle training increase survival in early-affected amyotrophic lateral sclerosis patients? *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2013;14(2):124-6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3109/17482968.2012.726227>.
61. Plowman EK, Tabor-Gray L, Rosado KM, Vasilopoulos T, Robison R, Chapin JL, *et al.* Impact of expiratory strength training in amyotrophic lateral sclerosis: Results of a randomized, sham-controlled trial. *Muscle Nerve.* 2019;59(1):40-6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/mus.26292>.
62. Cheah BC, Boland RA, Brodaty NE, Zoing MC, Jeffery SE, McKenzie DK, *et al.* INSPIRATIOnAL--INSPIRATory muscle training in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler.* 2009;10(5-6):384-92. Disponible en: <https://doi.org/10.3109/17482960903082218>.
63. Kitano K, Asakawa T, Kamide N, Yorimoto K, Yoneda M, Kikuchi Y, *et al.* Effectiveness of Home-Based Exercises Without Supervision by Physical Therapists for Patients With Early-Stage Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Pilot Study. *Arch Phys Med Rehabil.* 2018;99(10):2114-7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.apmr.2018.02.015>.
64. Lui AJ, Byl NN. A systematic review of the effect of moderate intensity exercise on function and disease progression in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Phys Ther.* 2009;33(2):68-87. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/NPT.0b013e31819912d0>.
65. Mahoney DJ, Rodriguez C, Devries M, Yasuda N, Tarnopolsky MA. Effects of high-intensity endurance exercise training in the G93A mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve.* 2004;29(5):656-62. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/mus.20004>.
66. Gonçalves F, Magalhães B. Effects of prolonged interruption of rehabilitation routines in amyotrophic lateral sclerosis patients. *Palliat Support Care.* 2022;20(3):369-74. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1017/S1478951521000584>.
67. Lazovic M, Nikolic D, Boyer FC, Borg K, Ceravolo MG, Zampolini M, *et al.* Evidence-based position paper on Physical and Rehabilitation Medicine practice for people with amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2022;58(2):271-9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.23736/S1973-9087.21.07120-3>.