

**FACULTAT DE MEDICINA /
UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE
BARCELONA**

**Treball de recerca corresponent al Màster Oficial
d'INVESTIGACIÓ CLÍNICA APLICADA EN
CIÈNCIES DE LA SALUT, l'any 2012-2013 i la
convocatòria de setembre.**

TÍTOL:

Estudio Clínico aleatorio, controlado, paralelo, para evaluar la eficacia del ejercicio físico progresivo como tratamiento en los pacientes diagnosticados del Síndrome de Fatiga Crónica.

AUTOR:

José María Nebot López

**PERSONES RESPONSABLES DE LA DIRECCIÓ I
TUTORITZACIÓ DEL PROJECTE:**

Director de l'estudi: Dr. José Alegre Martín

Tutora de l'estudi: Dra. M. Dolors Bernabeu Tamayo

ÍNDICE

ÍNDICE	1
EQUIPO	2
RESUMEN	3
PALABRAS CLAVE	3
ABSTRACT	4
KEY WORDS	4
INTRODUCCIÓN	5
Antecedentes y estado actual del tema	5
Hipótesis y justificación del estudio	9
Objetivos	10
MATERIAL Y MÉTODOS	11
Material presentado	11
Método	12
Los participantes	14
La muestra	15
RESULTADOS	25
Medida de la muestra	25
Dónde nos llevarán los cálculos	26
Calculando la conveniencia de realizar el tratamiento	31
DISCUSIÓN	33
CONCLUSIÓN	37
AGRADECIMIENTOS	39
BIBLIOGRAFÍA	40
ANEXOS	43
Anexo 1: Certificado del director	43
Anexo 2: Certificado de la tutora	44
Anexo 3: Carta de entrega de documentación al CEIC	45
Anexo 4: Hoja de información al paciente	46
Anexo 5: Hoja de consentimiento informado	49
Anexo 6: Informe del CEIC	50
Anexo 7: Abreviaturas	52

Estudio Clínico aleatorio, controlado, paralelo, para evaluar la eficacia del ejercicio físico progresivo como tratamiento en los pacientes diagnosticados del Síndrome de Fatiga Crónica.

EQUIPO:

- **Director:** José Alegre Martín.
Jefe del grupo de Fatiga Crónica del Vall d'Hebron Institut de Recerca. Certifica la realización del trabajo bajo su dirección (anexo 1).
- **Tutora:** M^a Dolors Bernabeu Tamayo.
Directora del Departamento de Enfermería de la Universidad Autónoma de Barcelona. Certifica la progresión del trabajo bajo su tutorización (anexo 2).
- **Investigador Principal:** José M^a Nebot López.
Alumno del Master Oficial de la Universidad Autónoma de Barcelona "Investigación Clínica Aplicada en Ciencias de la Salud" y autor de este trabajo.
- **Investigadores Colaboradores:** Naia Sáez, Mònica Faro, Jesús Castro, Conxita Jiménez, Luisa Aliste y Amelia Marquino.
- **Asesora de la investigación:** Andrea Suarez.



Mujer descansando

•Es muy importante que hagáis lo que de verdad os importeí •

Elisabeth Kübler-Ross

RESUMEN

Antecedentes: El Síndrome de Fatiga Crónica (SFC) es una enfermedad que presenta una disfunción multidimensional. Se recomiendan tratamientos multidisciplinarios que puedan mejorar los síntomas de fatiga, dolor, ansiedad, depresión, trastorno del sueño y calidad de vida disminuida. Algunos expertos opinan que incluir en el tratamiento algún tipo de ejercicio puede ser beneficioso.

Material y métodos: Diseñamos un proyecto unicéntrico, experimental, prospectivo partiendo de la hipótesis siguiente: El Ejercicio Físico Progresivo (EFP) enseñado por fisioterapeutas, puede beneficiar a los enfermos de SFC mejorando sus síntomas.

Para lo cual, comparamos la realización de EFP con la no realización de ejercicio. Formando aleatoriamente dos grupos paralelos y controlados. El grupo control (GC) seguirá el tratamiento especializada en SFC y el grupo experimental (GE) añadirá la realización de un plan de 2 meses de tratamiento individualizado con EFP. Mediante cuestionarios y escalas, observaremos los cambios sintomáticos, a corto y largo plazo, en las variables de dolor, fatiga, trastorno del sueño, calidad de vida, ansiedad y depresión.

Resultados: Incluir 40 pacientes por brazo evidenciará, con mejor inferencia estadística que 14 individuos obtenidos por cálculo del tamaño de la muestra, si los enfermos de SFC pueden mejorar su sintomatología mediante tratamientos multidisciplinarios que utilicen el EFP.

Conclusiones: El estudio puede determinar la eficacia del EFP enseñado por fisioterapeutas en los enfermos de SFC. Dicho estudio, valora la sintomatología más relevante antes de iniciar el tratamiento para comparar los resultados obtenidos, mediante tres seguimientos, constatando la eficacia del tratamiento multidisciplinar con EFP a corto y largo plazo.

PALABRAS CLAVE:

Síndrome de Fatiga Crónica

Ejercicio

Fisioterapia

ABSTRACT

Background: The Chronic Fatigue Syndrome (CFS) is a disease with a multidimensional dysfunction. Multidisciplinary treatments are recommended to improve symptoms of fatigue, pain, anxiety, depression, sleep disturbance and decreased quality of life. Some experts believe that this treatment include some form of exercise can be beneficial.

Material and methods: We designed a single-center project, experimental, prospective based on the following hypothesis: Progressive Physical Exercise (PPE) taught by physiotherapists, can benefit CFS patients improved their symptoms.

For that, we compare the realization of PPE with the non realization exercise. Randomly forming two parallel groups and controlled. The control group (CG) will continue specializing in CFS treatment and the experimental group (EG) will add the implementation of a plan of two months with PPE individualized treatment. Through questionnaires and scales, observe the symptomatic changes, short and long term, in the variables of pain, fatigue, sleep disorder, quality of life, anxiety and depression.

Results: Include 40 patients per arm evidenced, with better statistical inference that 14 individuals obtained by calculating the sample size, whether CFS patients can improve their symptoms by multidisciplinary treatments using the PPE.

Conclusions: The study can determine the effectiveness of PPE taught by physiotherapists in CFS patients. This study assesses the most relevant symptoms before starting treatment to compare the results obtained by three follow, confirming the efficacy of multidisciplinary PPE short and long term.

KEY WORDS:

Chronic Fatigue Syndrome

Exercise

Physiotherapy

INTRODUCCIÓN

Antecedentes y estado actual del tema

El Síndrome de Fatiga Crónica (SFC) es un proceso médico reconocido por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una entidad clínica crónica que afecta significativamente a la salud y a la calidad de vida. Se caracteriza por fatiga invalidante, por la mañana de más de 6 meses de duración, que no es debida al ejercicio físico, que empeora con el reposo, junto con sueño no reparador, intolerancia al ejercicio físico, alteraciones en la concentración y memoria y dolor generalizado, entre otros síntomas y que afecta la calidad de vida de las personas que la padecen (Grupo de trabajo sobre fibromialgia y síndrome de fatiga crónica, 2011, Agencia de Información, Evaluación y Calidad en Salud del Departamento de Salud de la Generalitat de Catalunya òAIAQSö).

Se diagnostica por los criterios internacionales de Fukuda, elaborados en 1994 (Fukuda et al, 1994), ellos explican la necesaria presencia de los dos criterios diagnósticos siguientes:

- 1- Fatiga crónica persistente (6 meses como mínimo), o intermitente, inexplicable, que se presenta de nuevo o con un inicio definido, que no es el resultado de un esfuerzo reciente, no mejora con el descanso, y ocasiona una reducción considerable de los niveles previstos de las actividades cotidianas de la persona afectada.
- 2- De forma concurrente tiene que estar presentes 4 o más signos o síntomas de los que se relacionan a continuación, todos con una duración de 6 o más meses, y posterior a la presentación de la fatiga:
 - Trastornos de la concentración o memoria a corto plazo.
 - Dolor de garganta habitual.
 - Adenopatías cervicales o axilares dolorosas.
 - Mialgias.
 - Dolor multiarticular sin signos inflamatorios.
 - Cefalea de inicio reciente o de características diferentes a lo que es habitual.
 - Sueño no reparador.
 - Malestar postesfuerzo de duración superior a 24 horas.

El SFC presenta un importante número de fenómenos comórbidos, tales como la fibromialgia, el síndrome seco, el síndrome miofacial y la hiperlaxitud ligamentosa

entre otros, que van a empeorar el pronóstico, la calidad de vida y la autovaloración de la salud (Ruiz E, 2011).

El consenso canadiense determina la necesidad de una buena observación clínica en el SFC (Carruthers et al, 2003). Permitiendo definir mejor la enfermedad del paciente mediante un protocolo de diagnóstico para el SFC que proporciona un marco más completo de la experiencia del paciente con su propia enfermedad. Tiene en cuenta los fenómenos comórbidos y los grupos de síntomas: musculares, neurocognitivos, neurológicos, neurovegetativos y inmunoinflamatorios. Este enfoque conduce a un diagnóstico más preciso y adecuado que permite mejores estimaciones del pronóstico y de las decisiones sobre el tratamiento (Carruthers, 2007).

Muchos expertos coinciden que el tratamiento para el SFC debería ser multidisciplinar. (Goudsmit et al, 2009; Hurwitz et al, 2010). Esto hace incluir en las intervenciones fármacos que disminuyan los síntomas tales como el dolor y tratamientos no farmacológicos (Grupo de trabajo sobre fibromialgia y síndrome de fatiga crónica, 2011, AIAQS). Entre los tratamientos no farmacológicos encontramos el ejercicio físico programado (Karper y Stasik, 2003).

Aunque la actividad física como prescripción en el SFC es un asunto delicado, dado que algunos investigadores han observado que a las 24-48 horas, después del ejercicio, hay una exacerbación de los síntomas (Sorensen et al, 2009) y esto les hace reducir la actividad y la capacidad de realizar ejercicio, síntoma de disminución de las capacidades físicas de estos enfermos.

Y por otro lado, existen recomendaciones basadas en evidencias científicas de que el ejercicio físico gradual en el SFC es uno de los tratamientos que ha demostrado beneficios más objetivos (Grupo de trabajo sobre fibromialgia y síndrome de fatiga crónica, 2011, AIAQS).

Bavinton, Darbishire y White elaboraron, en 2004, un Manual sobre Ejercicio Gradual para SFC con la finalidad de utilizarlo en la realización del ensayo multicéntrico PACE realizado en Escocia e Inglaterra. El Manual explica que la terapia con Ejercicio Gradual aumenta progresivamente la actividad física para mejorar el estado físico, acostumar de nuevo el cuerpo a la actividad y evitar los efectos adversos que puede en ocasiones provocar el ejercicio. Un terapeuta, preferiblemente fisioterapeuta, ayuda a los enfermos con SFC para resolver una rutina de actividad básica que aumentará poco a poco en la medida que aumenta la aptitud, tolerancia y capacidad de los participantes (Bavinton et al, 2004).

En 2005 se demuestra la efectividad del Ejercicio Gradual frente al tratamiento médico habitual en un Ensayo clínico Comparativo Aleatorio (ECA) con enfermos de SFC (Moss-Morris et al, 2005). Aunque en una Revisión Sistemática (RS) del 2006 se advierte que la calidad de ese ECA es baja según el sistema de evaluación "Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation" (GRADE); (Chambers et al, 2006).

Sin embargo, otra revisión manifiesta que los pacientes con SFC pueden obtener beneficios del tratamiento con ejercicios y que no hay pruebas de que dicho tratamiento pueda hacerles empeorar. Aunque, para los pacientes, el tratamiento puede ser menos aceptado que otros tratamientos. Por lo cual, los pacientes con SFC, similares a los que han participado en los cinco ensayos revisados, se les debe ofrecer el tratamiento con ejercicios y debe supervisarse su progreso (Edmonds et al, 2008).

La Guía de prescripción de ejercicio físico para la salud editada en Barcelona (Vallvona et al, 2007) nos explica que frecuentemente en el SFC los síntomas empeoran en los días posteriores a la realización de cualquier grado de ejercicio físico. Este hecho puede frustrar los intentos de iniciar y cumplir un programa de ejercicio. Pero iniciar con niveles muy bajos de intensidad, ser regular, moderado, mantener la flexibilidad y aumentar poco a poco la duración y no la intensidad de actividades aeróbicas conocidas, como caminar, puede mejorar significativamente los síntomas. La guía, anteriormente mencionada, es una actualización y extensión de la guía del año 1994, caracterizada por plasmar las ideas de los diferentes agentes relacionados con la promoción de la salud por medio de la actividad física.

Recientemente, en el 2011, se ha publicado el ensayo multicéntrico del grupo PACE. Este estudio distribuye aleatoriamente enfermos de SFC en cuatro grupos para combinar en ellos diferentes tratamientos. En él, White y sus colaboradores han demostrado mejoras para los pacientes con SFC. Concretamente un 61% de los pacientes tratados con Ejercicio Gradual mejora en la fatiga y la función física; mientras que el tratamiento médico especializado sólo permite mejorar a un 45% de los pacientes. Destacando que no hubo diferencias entre los grupos en las proporciones de reacciones adversas (White et al, 2011).

Al analizar los datos, del estudio del grupo PACE, se observa que las mayores mejoras se muestran a las 12 semanas del inicio del tratamiento para luego mantenerse o ir hacia una ligera mejoría (White et al, 2011).

El Manual sobre Ejercicio Gradual, escrito para utilizar en el ensayo del grupo PACE, explica la evolución progresiva del programa de ejercicio que se inicia con 4 semanas de estiramientos progresivos, se continúa con la inclusión progresiva de ejercicios aeróbicos y después la incorporación de trabajo de fuerza. También comenta que pacientes muy debilitados, con baja tolerancia al ejercicio, podrían iniciar el programa de ejercicios con dos semanas de trabajo de la flexibilidad y a la semana siguiente alternar los días del trabajo de flexibilidad con los días de trabajo aeróbico. Hasta incorporar, cuando ellos puedan, más trabajo aeróbico que les llevará a la posterior realización del trabajo de fuerza que se añadirá alrededor de la decima sesión. Este trabajo de fuerza puede consistir en subir pendientes si el trabajo aeróbico era caminar (Bavinton et al, 2004).

Muchos profesionales de la salud coinciden que el mejor ejercicio es caminar. El Dr. William Bird explica que caminar mejora la salud cardiaca, la flexibilidad y la fuerza musculoesquelética (Bird y Reynolds, 2006); afectando a mantener el peso corporal, estimular la inmunidad, contribuir a la salud metabólica (es decir una química corporal más equilibrada, como pueden ser unos niveles adecuados de colesterol e insulina), mejorar la respiración, contribuir a un sueño más profundo y relajante. También destaca que calentar, enfriar y estirar son hábitos ineludibles que desempeñan un papel vital en un programa de caminar, ayudando al cuerpo a hacer frente a las demandas de ejercicio, previniendo lesiones y mejorando la flexibilidad. La realización del calentamiento debe incluir ejercicios de movilización, que relajan articulaciones, y actividad suave. Es decir, se inicia la sesión con movimientos articulares, seguidos de caminata a un ritmo más lento de lo que se caminará en la mayor parte de la sesión para que músculos y tendones se adapten. Una parte opcional de la fase del calentamiento son los estiramientos, que nunca deben confundirse con el calentamiento ni deben remplazarlo. Los estiramientos son parte esencial del enfriamiento, deben realizarse correctamente y si se deciden incluir en el calentamiento no se realizarán con el músculo en frío.

La valoración del paciente con SFC se realiza con escalas y cuestionarios que muestran el grado de afectación de sus síntomas. Por ejemplo:

- La fatiga con la Escala de Impacto de Fatiga (FIS), (Fisk y Doble, 2002).
- El dolor generalizado con el cuestionario de dolor de McGill, (Melzack R, 1975).
- La ansiedad y la depresión a través de la escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (HAD), (Herrero et al., 2003).

- La disfunción del sueño, a través del cuestionario de Índice de Calidad del Sueño de Pittsburg (Pittsburgh sleep quality index) (PSQI), (Royuela y Macias, 1997).
- La calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) con el Cuestionario de Calidad de Vida SF-36 (SF-36), (Valderas et al., 2005).

Estamos convencidos en la necesidad de realizar estudios que valorando diferentes variables determinen si el ejercicio físico progresivo es efectivo como parte del tratamiento en los pacientes de SFC. Por ello, planteamos una hipótesis que nos llevará a la realización de un estudio. El cual, además, queda justificado por una petición del Departamento de Salud.

Hipótesis y justificación del estudio

En mayo de 2009, el Departamento de Salud pidió a la "Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut" (AIAQS, antes "Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques") la actualización de la evidencia científica sobre los criterios diagnósticos y tratamientos de la Fibromialgia (FM) y el Síndrome de Fatiga Crónica (SFC). En mayo 2011 el AIAQS edita una guía donde se dan las recomendaciones para la práctica clínica y para la investigación de las enfermedades FM y SFC. Entre estas recomendaciones se encuentra la de investigar sobre los tratamientos no farmacológicos.

El Ejercicio Físico Progresivo (EFP) con carácter terapéutico podría ser considerado un tratamiento no farmacológico.

Con lo cual, podemos preguntarnos: ¿Incluir en el tratamiento de los enfermos de Síndrome de Fatiga Crónica el ejercicio físico progresivo, podría mejorar su sintomatología?

Surgiendo la hipótesis siguiente: El EFP, pautado y enseñado por fisioterapeutas, puede beneficiar a los enfermos de SFC mejorando los síntomas siguientes: dolor, fatiga, trastorno del sueño, capacidad funcional disminuida, ansiedad y depresión.

Por eso, plantear un estudio que sigue las recomendaciones de investigación de AIAQS puede aportar datos que ayuden a los afectados y a los servicios sanitarios. Estos datos, serán útiles a los servicios sanitarios por aportarles evidencias, sobre la aplicación de la enseñanza del EFP por fisioterapeutas, para permitirles decidir la conveniencia de su posible utilización como parte del tratamiento del SFC. Para lo cual se buscan los datos de las variables que sean lo más objetivas posibles.

Además, este estudio, pretende motivar nuevas investigaciones hacia la búsqueda de conocer mejor las ventajas de abordajes multidisciplinares y de estudiar la eficacia de diferentes tratamientos no farmacológicos. Siempre respetando los principios de beneficencia, justicia y respeto a las personas.

Objetivos

Objetivo conceptual: Conocer el efecto del ejercicio físico progresivo (EFP), pautado y enseñado en los enfermos de SFC.

Objetivo específico: Conocer que cambios presentan los enfermos de SFC tras la realización de EFP y pautado por fisioterapeutas durante dos meses. Los cambios se observarán en las variables de: dolor, fatiga, trastornos del sueño, función física y rol físico en calidad de vida, ansiedad y depresión. Estas variables se evaluarán a corto y largo plazo:

- Corto plazo: Se realizará una valoración, a los dos meses del inicio, después de enseñar el fisioterapeuta EFP a los enfermos de SFC.
- Largo plazo: Se efectuarán dos valoraciones más; una a los 6 meses y otra a los 12 meses del aprendizaje del EFP.

Las variables se cuantificarán de la manera siguiente:

- Dolor:
 - Con el cuestionario del dolor de McGill.
 - Observando si los pacientes reducen la toma de analgésicos mediante el recuento de estos fármacos.
- Fatiga mediante la Escala de Impacto de Fatiga (FIS).
- Trastorno del sueño con el Índice de Calidad de Sueño de Pittsburgh òPittsburgh sleep quality indexö (PSQI).
- Función física y rol físico, utilizando el Cuestionario de Calidad de Vida SF-36 (SF-36).
- Ansiedad y depresión con la escala Hospitalaria de ansiedad y depresión (HAD).

MATERIAL Y MÉTODOS

Material presentado

Se ha diseñado un Estudio Clínico para ser realizado en la Unidad de SFC del Hospital Universitario Valle Hebrón (HUVH).

Esté ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) de dicho hospital. Para conseguir esta aprobación se ha presentado al CEIC la documentación necesaria y de ello consta como certificación la carta de entrega (anexo 3). Los documentos entregados son los siguientes:

- Solicitud de exención de tasas.
- Solicitud de informe CEIC.
- Cuaderno de Recogida de Datos (CRD).
- Hoja de firmas para evaluación del proyecto de investigación. Donde consta todo el equipo investigador del Estudio Clínico.
- Memoria del proyecto de investigación. Dicha memoria está redactada de forma amplia y habla del estado actual de la enfermedad de SFC, de la justificación del estudio, de su hipótesis, de sus objetivos, de la metodología, de la aplicabilidad, de las aportaciones previstas, de la cantidad y tipos de procedimientos adicionales que se derivan de la investigación, de la experiencia previa del equipo investigador sobre el tema, del plan de trabajo con sus etapas y lugares donde se prevé realizar el proyecto. También, en ella, se incluyen documentos relevantes para el CEIC; como:
 - Hoja de información al paciente (anexo 4).
 - Hoja de consentimiento informado (anexo 5).

Todo este material ha sido redactado mediante un largo proceso que necesito de muchas reuniones del fisioterapeuta José M^a Nebot, Investigador Principal (IP), con el Dr. José Alegre, Director del proyecto. El Director actuó de filtro para que la presentación al CEIC obtuviera un dictamen favorable con las menores modificaciones posibles. Se consiguió, ya que al presentarlo, la única condición que pidió el CEIC es la aclaración de prevenir el ofrecimiento del procedimiento de tratamiento al grupo control, si se demuestra su eficacia. La respuesta fue unánime; si funcionaba debíamos ofrecer el tratamiento. El CEIC, por su parte, respondió informando del resultado de la evaluación. Dictamen favorable para nuestro proyecto (anexo 6).

Metodología

Estudio Clínico experimental, prospectivo, aleatorio, de grupos paralelos, controlado y unicéntrico con pacientes con Síndrome de Fatiga Crónica (SFC) para comparar la realización de Ejercicio Físico Progresivo (EFP), enseñado por fisioterapeutas, con la no realización de ejercicio. Se muestran los pasos, de dicho estudio, en un diagrama de flujo (figura 1).

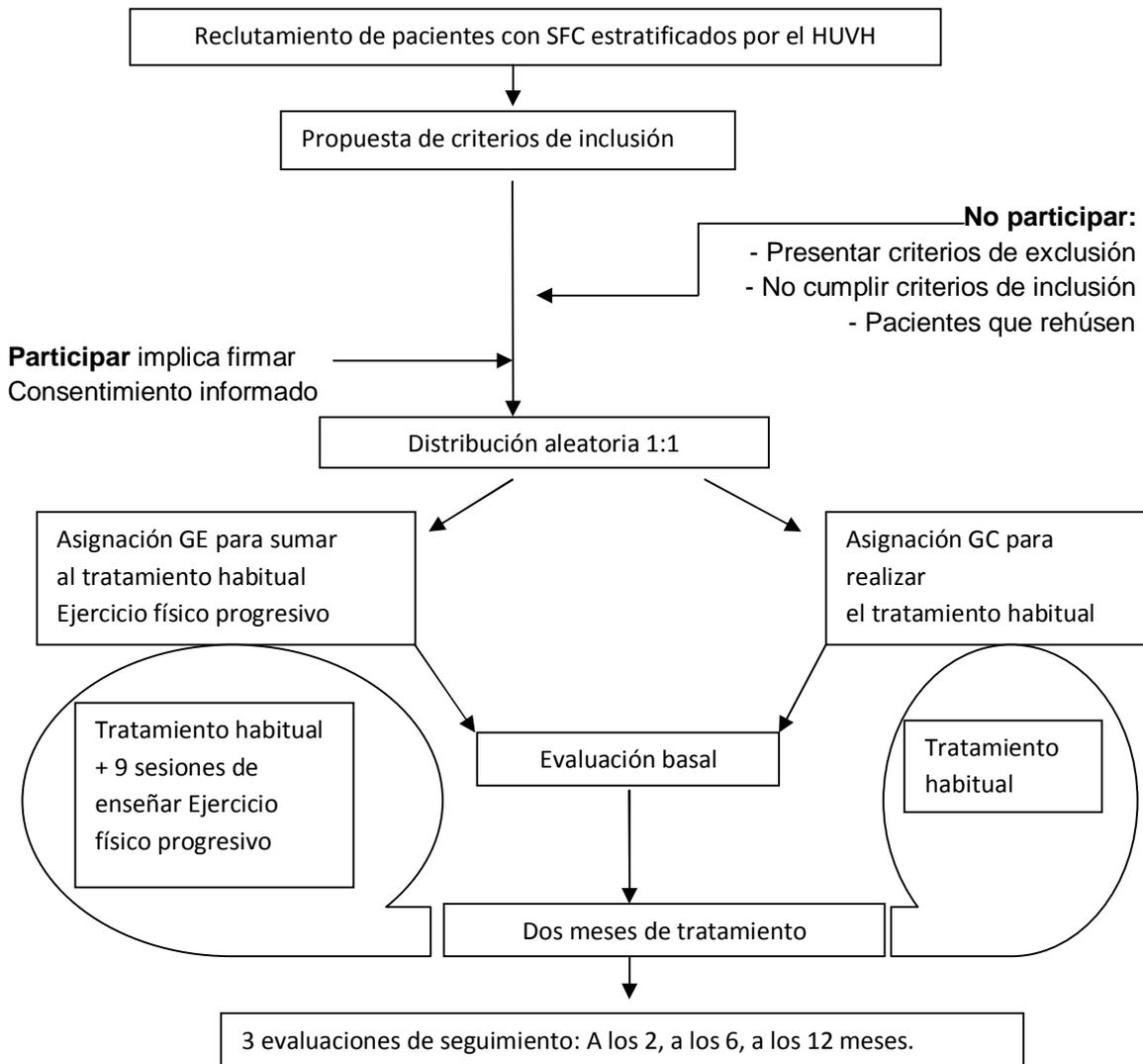


FIGURA 1: DIAGRAMA DE FLUJO PARA EL ESTUDIO

El primer método realizado es el reclutamiento de pacientes con SFC. Para ello se utiliza un listado de preselección de pacientes que permite citarles para ver si cumplen los criterios de selección y quieren participar voluntariamente en el estudio.

Después formamos dos grupos paralelos mediante asignación aleatoria 1:1. El grupo control (GC) seguirá el tratamiento otorgado en la unidad hospitalaria especializada en

SFC del Hospital Universitario Vall d'Hebron (HUVH) y el grupo experimental (GE) añadirá al tratamiento otorgado en la unidad especializada la realización de ejercicio físico progresivo.

La formación aleatoria de los grupos es asignada de manera estrictamente secuencial por muestreo consecutivo. En caso de que el paciente cumpla los criterios de selección, se le informa sobre el estudio y se le invita a participar. Si acepta firma el consentimiento informado, es incluido en el estudio y asignado a uno de los dos grupos. El investigador principal, responsable de aplicar el ejercicio físico progresivo conocerá la asignación del grupo de tratamiento al igual que el paciente por la imposibilidad de enmascarar el tratamiento.

El investigador que evaluará las variables de resultado del estudio no conocerá esta asignación.

Los pacientes serán evaluados antes del inicio del tratamiento, a continuación, los del GE recibirán una sesión de tratamiento de ejercicio físico progresivo a la semana durante 9 semanas. Mientras, el GC recibirá el tratamiento habitual otorgado en la unidad hospitalaria especializada en SFC del HUVH. En ambos grupos se tendrán que valorar los resultados obtenidos a los 2 meses de la aleatorización, ya terminada la última sesión del tratamiento experimental.

Los cambios entre el inicio del tratamiento y a los dos meses se observarán en las variables de:

- Dolor (dos maneras):
 - Comprobando la reducción del dolor en los pacientes diagnosticados de SFC, tras el tratamiento con ejercicio físico progresivo frente a la sola administración de atención médica habitual, medido mediante el cuestionario del dolor de McGill.
 - Constatando si disminuyen el uso de analgésicos en los pacientes diagnosticados de SFC, tras el tratamiento con ejercicio físico progresivo frente a la sola administración de atención médica habitual, mediante el recuento de estos fármacos.
- Fatiga: Evaluando si se asocia una reducción de la fatiga en los pacientes diagnosticados de SFC, tras el tratamiento con ejercicio físico progresivo en comparación a la sola atención médica habitual, con la Escala de Impacto de Fatiga (FIS).

- **Ansiedad ó Depresión:** Evaluando la reducción de la ansiedad y la depresión en los pacientes diagnosticados de SFC, tras el tratamiento con ejercicio físico progresivo frente a la sola administración de atención médica habitual, medida mediante la Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (HAD).
- **Calidad del sueño:** Evaluando la mejoría en la calidad del sueño en los pacientes diagnosticados de SFC, tras el tratamiento con ejercicio físico progresivo en comparación a la sola atención médica habitual, mediante el índice de calidad del sueño de Pittsburgh.
- **Calidad de vida:** Comprobando la mejora de la calidad de vida en los pacientes diagnosticados del SFC, tras tratamiento con ejercicio físico progresivo en comparación a la sola atención médica habitual, utilizando el Cuestionario de Calidad de Vida SF-36 (SF-36) y fijándonos sobre todo en los aspectos de función física y rol físico.

Posteriormente, de la misma manera que acabo de mencionar, se realizarán dos evaluaciones de seguimiento. Una a los seis meses de la aleatorización y otra a los doce meses, para valorar el efecto a largo plazo en las variables de dolor, fatiga, trastorno del sueño, calidad de vida, ansiedad y depresión.

Los participantes

En el estudio se reclutan pacientes diagnosticados del SFC, controlados en la unidad especializada del HUVH y cuyas características veremos en el apartado encabezado como *Procedimientos*. Si cumplen todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión son informados sobre el estudio e invitados a participar. Si aceptan firman el consentimiento informado y son incluidos en el estudio. Asignándoles de forma aleatoria a uno de los siguientes grupos de tratamiento:

- Grupo Control (GC). Solo recibirá el tratamiento médico habitual otorgado en la unidad hospitalaria especializada en SFC del HUVH.
- Grupo Experimental (GE). Sumar, al tratamiento médico habitual, el tratamiento con ejercicio físico progresivo de enseñanza supervisada por un fisioterapeuta una vez a la semana, durante 9 semanas.

La muestra

Incluimos en el estudio una muestra de 40 pacientes con SFC por grupo, es decir 80 enfermos en total. Se discutieron con el equipo investigador otras medidas de la muestra significativamente inferiores. Las cuales, por haber sido analizadas mediante cálculos comentare en el apartado de *RESULTADOS*. Cabe destacar que estas medidas fueron informadas al CEIC y éste no mostro ningún impedimento. No obstante, también se le informo al CEIC de incrementar a 60 (30 por brazo) el número de pacientes con la intención de permitir resultados de mayor interés y mejores conclusiones.

Procedimientos

El primer procedimiento del estudio, como ya he mencionado, es reclutar a los sujetos. Ellos han de ser pacientes enfermos de SFC cuyo diagnóstico esté verificado en la Unidad Especializada del HUVH. Deben seguir control médico en la unidad del SFC del servicio de Medicina Interna del HUVH. Tienen que cumplir los criterios de inclusión y exclusión siguientes:

a) Criterios de Inclusión:

- Pacientes de ambos sexos.
- Estar diagnosticado de SFC según criterios de Fukuda.
- Tener edades comprendidas entre 25-60 años.
- Firmar el consentimiento informado para participar en el estudio.

b) Criterios de Exclusión:

- Presentar alguna condición clínica terminal.
- Empleo de agentes en investigación o no registrados en los 30 días anteriores a la entrada en el estudio.
- Pacientes que estén participando en otro estudio que implique algún tipo de tratamiento diferente al habitual del que se controla en la unidad especializada para SFC.
- Cualquier sujeto que, a juicio de los investigadores, no sea capaz de seguir las instrucciones o de realizar una buena cumplimentación del régimen terapéutico.

Entonces, a los pacientes potencialmente elegibles se les informa de la existencia del estudio y de sus principales características. Si aceptan participar firman el consentimiento informado.

Después, de obtener los consentimientos informados voluntariamente, se realiza el proceso aleatorio que asigna a los participantes por el azar al grupo experimental (GE) o al grupo control (GC).

En un sobre cerrado tendrán las documentaciones respectivas a las acciones a realizar por cada uno de los pacientes según pertenezcan al GE o al GC.

Se les cita para la primera evaluación o visita basal (V0). Esta visita la consideramos como un procedimiento adicional derivado del estudio. En ella se inician las anotaciones del Cuaderno de Recogida de Datos (CRD). Haciendo constar, en el mismo, las tareas realizadas en la visita, los datos recogidos en la misma y sobre todo los resultados de las variables de dolor, fatiga, trastorno del sueño, la calidad de vida respecto a la capacidad funcional disminuida, ansiedad y depresión.

El Grupo Experimental realizará durante dos meses, a razón de una vez por semana, las visitas de las sesiones de tratamiento (ST) que permitirán personalizar el ejercicio físico progresivo (EFP); desde la sesión de tratamiento primera (ST1) hasta la sesión de tratamiento novena (ST9). Las ST son el principal procedimiento adicional derivado de este estudio y quedan registradas en el CRD. Consisten en un asesoramiento individualizado, efectuado por el fisioterapeuta e Investigador Principal (IP) de este estudio, para la realización de EFP efectuado de baja a moderada intensidad de esfuerzo (cuantificada según el test del habla con valores 2 y 3 respectivamente; se explica detalladamente más adelante). La realización de dicha enseñanza permitirá al paciente efectuar EFP de manera autónoma y fuera del ámbito hospitalario o asistencial, es decir, podrá realizar lo aprendido en su hogar o en el lugar que prefiera.

En las ST se realizarán valoraciones subjetivas, como las recomendadas en el manual de Ejercicio Gradual utilizado por el grupo PACE (Bavinton et al, 2004) y exploraciones objetivas de evaluación física. Las exploraciones objetivas valorarán el rango de movimiento de la cadera y el rango de resistencia de las extremidades inferiores (Bavinton et al, 2004; Bird y Reynolds, 2006). Todo ello para permitir personalizar las explicaciones, de la intervención de EFP, que efectúa el fisioterapeuta y que seguirá el paciente. Las valoraciones y exploraciones son:

- Valoraciones subjetivas realizadas mediante dos Escalas Analógicas Visuales: Escala Visual Analógica (EVA) de dolor y EVA de fatiga.
- Exploración del rango de movimiento de la cadera: Se realizará de pie agarrándose a la parte posterior de una silla y se pide llevar una pierna hacia

atrás y luego hacia delante para medir mediante un goniómetro la amplitud del movimiento, luego se realiza con la otra extremidad inferior.

- Exploración del rango de la resistencia de las extremidades inferiores (EEII), mediante el test de sentarse y levantarse: Contar el número de veces que se sienta y se levanta de una silla en un minuto y seguidamente mediante el test del habla (Bird y Reynolds, 2006; Vallvona et al 2007) determinar la intensidad del esfuerzo realizado. La intensidad del esfuerzo según el test del habla la podemos considerar como:
 - Valor 5 = Muy alta: Si le es difícil hablar y encuentra que le falta mucho el aliento.
 - Valor 4 = Alta: Si le resulta bastante difícil hablar y siente que le falta bastante el aliento.
 - Valor 3 = Moderada: Si puede decir unas cuantas frases, a pesar de que le falta un poco el aliento.
 - Valor 2 = Baja: Si puede mantener una conversación sin tener que jadear para respirar.
 - Valor 1 = Muy baja: Si su respiración es suave, estable y fácilmente podría gritar fuerte o cantar.

Las ST consistirán en las acciones siguientes:

- Sesión 1 (ST1): Inicio del tratamiento realizando una valoración subjetiva y la exploración objetiva de los rangos. En la valoración subjetiva se pasará la EVA del dolor y la EVA de la fatiga. Y en la exploración objetiva se observarán los rangos de movimiento de cadera y la resistencia de las extremidades inferiores (EEII). El movimiento de la cadera se medirá con un goniómetro que nos indicará los grados de amplitud articular activa de cada cadera. La resistencia de EEII se evaluará realizando el test de sentarse y levantarse durante un minuto para anotar las veces y la intensidad del esfuerzo realizado según el test del habla que determina cinco categorías de la intensidad del esfuerzo.
Todo ello permitirá recomendar ejercicio físico progresivo de forma individualizada. Se enseñará flexibilidad mediante movilidad articular, efectuada a baja intensidad (valor 2), para que practique de manera autónoma movimientos de tobillo, rodilla, cadera y hombros en días alternos.
- Sesión 2 (ST2): Valoración y exploración, igual a la efectuada en la ST1, para permitir el seguimiento y progreso individualizado. Al paciente se le recordará

lo aprendido sobre flexibilidad mediante movilidad articular y se le enseñará cómo caminar de forma progresiva, y suave. Constatando el respetar fase de calentamiento, fase de caminata, fase de enfriamiento, duración adecuada y la intensidad adecuada para él.

- Sesión 3 (ST3): Valoración y exploración, igual a la efectuada en las sesiones anteriores, para permitir el seguimiento de los logros conseguidos gracias a lo aprendido en las dos sesiones anteriores. Observar si el paciente está progresando en la actividad de caminar.
- Sesión 4 (ST4): Se iniciará con una valoración subjetiva con la EVA del dolor y la EVA de la fatiga. Esto conseguirá el seguimiento personalizado que permitirá pautar el progreso del EFP. Tener en cuenta la realización de un repaso de lo aprendido.
- Sesión 5 (ST5): Valoración subjetiva, seguimiento de lo aprendido y consejos para mantener la actividad, mejorarla de forma progresiva y suave según los logros de cada paciente.
- Sesión 6 (ST6): Valoración subjetiva, seguimiento y repaso de las otras sesiones haciendo hincapié en la última.
- Sesión 7 (ST7): Valoración subjetiva, seguimiento y repaso de lo aprendido.
- Sesión 8 (ST8): Valoración subjetiva, seguimiento y repaso de las otras sesiones haciendo hincapié en todo lo aprendido hasta el momento.
- Sesión 9 (ST9): Explorar y valorar al paciente, igual que en las sesiones 1, 2 y 3, para realizar un refuerzo personalizado del tratamiento de EFP aprendido en las otras sesiones. Ello le permitirá continuar con el ejercicio físico progresivo de forma autónoma.

El Grupo Control realizará su tratamiento habitual durante los dos meses que dura la puesta en práctica de la intervención experimental del otro grupo.

Luego, ambos grupos seguirán el último procedimiento adicional que se deriva del estudio. Es una serie de tres valoraciones registradas en el CRD y efectuadas mediante las tres últimas visitas de seguimiento (VS). En las cuales, se registrará las tareas realizadas en cada visita, los datos recogidos y la valoración actual de las mismas variables que fueron recogidas en la visita basal.

Estas tres VS se distribuyen en el tiempo de la siguiente manera:

- Primera Visita de Seguimiento (VS1) a los 2 meses del inicio del tratamiento, el GE debe haber realizado la última sesión del tratamiento experimental.
- Segunda Visita de Seguimiento (VS2) a los 6 meses.
- Tercera Visita de Seguimiento (VS3) a los 12 meses.

Durante las evaluaciones y visitas de los diferentes periodos de este estudio se registrará todo en el CRD, se realizarán procesos, se recogerán datos, se darán las documentaciones e informaciones enumeradas en la siguiente lista:

- Datos de filiación: Se recogerá nombre, apellidos, fecha de nacimiento, sexo, estado civil.
- Datos sociodemográficos: Nivel de estudios, situación laboral, profesión.
- Criterios de selección.
- Carta de información al paciente.
- Consentimiento informado.
- Sintomatología muscular.
- Síntomatología neurocognitiva.
- Sintomatología neurológica.
- Sintomatología neurovegetativa.
- Sintomatología inmunoinflamatoria.
- Fenómenos Comórbidos: Fibromialgia (FM), sensibilidad química múltiple y síndrome seco.
- Exploración física completa: Peso, talla, índice de masa corporal (IMC), frecuencia cardiaca, presión arterial sistólica y diastólica.
- Medicación concomitante: recuento de fármacos analgésicos.
- Cuestionario del dolor McGill.
- Escala de fatiga FIS.
- Escala de calidad del sueño de Pittsburgh PSQI.
- Escala de ansiedad y depresión HAD.
- Cuestionario de calidad de vida SF-36.
- Instrucciones al paciente.
- Entrega de tarjetas de citación para próxima visita.
- Reacciones Adversas (RA).
- Exploración objetiva de los rangos de movimiento de la cadera y de la resistencia funcional de EEII.

- Valoración subjetiva, con escalas EVA para dolor y fatiga, dirigida a personalizar y dosificar la intervención del ejercicio físico progresivo.
- Dispensaciones del plan de tratamiento de ejercicio físico progresivo: enseñar movimientos articulares y enseñar a caminar.

Plan de trabajo y equipo investigador

Los periodos del estudio siguen un plan de trabajo, resumido en una tabla que tienen los investigadores (tabla 1).

Visitas: TAREAS	Inicio	SESIONES DE TRATAMIENTO CON EJERCICIO (sólo GE):9									V. SEGUIMIENTO:3		
	Basal												
	V0	ST1	ST2	ST3	ST4	ST5	ST6	ST7	ST8	ST9	VS1	VS2	VS3
	GE	1GE	2GE	3GE	4GE	5GE	6GE	7GE	8GE	9GE	VS1GE	VS2GE	VS3GE
GC	-GC	-GC	-GC	-GC	-GC	-GC	-GC	-GC	-GC	VS1GC	VS2GC	VS3GC	
Datos Filiación	X												
Criterios de selección	X												
Consentimiento informado	X												
Carta de información	X												
Sintomatología muscular	X										X	X	X
Sintomatología neurocognitiva	X										X	X	X
Sintomatología neurológica	X										X	X	X
Sintomatología neurovegetativa	X										X	X	X
Sintomatología Inmunoinflamatoria	X										X	X	X
Fenómenos Comórbidos	X										X	X	X
Datos Sociodemográficos	X										X	X	X
Escala FIS. Impacto Fatiga	X										X	X	X
Escala MCGILL. Dolor	X										X	X	X
Escala PSQI. Calidad del sueño	X										X	X	X
Escala HAD. Ansiedad/Depresión	X										X	X	X
Escala SF-36. Calidad Vida	X										X	X	X
Aleatorización: Distribuida 1:1	X												
Instrucciones para el paciente	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Citación para próxima visita	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Medicación concomitante	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Reacciones adversas RA		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Exploración objetiva: rangos M/R		X	X	X						X			
Valoración subjetiva: dolor/fatiga.		X	X	X	X	X	X	X	X	X			
Dispensación del TRAT. de EFP		X	X	X	X	X	X	X	X	X			
Fin del estudio													X

TABLA 1: PLAN DE TRABAJO

Este plan de trabajo es coordinado por el Dr. José Alegre Martín, Director del proyecto, y sigue un desarrollo por etapas. Cada etapa debe cumplir unas tareas, explicadas a continuación:

- Primera etapa: Proceder al reclutamiento de los pacientes, administración del tratamiento, rellenar el CRD y realizar un correcto procesado de los datos obtenidos en las escalas de medida. Esta etapa puede tener una duración aproximada de tres a cuatro meses.
- Segunda etapa: Analizar la respuesta a cada uno de los tratamientos de estudio y una vez obtenidos los resultados, proceder al análisis estadístico de los mismos. Esta etapa puede tener una duración aproximada de un año.

Por tanto, la duración aproximada del estudio es de unos 16 meses.

Las tareas se distribuyen según la experiencia del equipo

Las etapas mencionadas se distribuyen en fases de desarrollo del estudio para asignar las tareas entre los miembros del equipo investigador. Este equipo investigador consta de unos miembros que han acreditado, para el CEIC, su experiencia previa sobre el tema en estudio y sobre las tareas asignadas. Mencionándole al CEIC el resumen curricular de cada miembro del equipo. Este resumen es el siguiente:

- La **Dra. Naia Sáez Francas** (Investigadora colaboradora), es Médico especialista en psiquiatría. Ha colaborado en la realización de varios proyectos relacionados con los Trastornos de Personalidad, el Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad y los Trastornos por Uso de Sustancias. Tiene experiencia en la administración de diferentes escalas y entrevistas clínicas necesarias para la realización de los estudios psicopatológicos. Master en Metodología en Ciencias de la Salud impartido por la Universidad Autónoma de Barcelona. Actualmente tiene una dedicación exclusiva al estudio de la psicopatología y etiopatogenia del SFC.
- La **Dra. Mònica Faro Colomé**s (Investigadora colaboradora), especialista en Medicina de Familia, actualmente realizando la tesis doctoral, en el programa fatiga crónica del Departamento de Medicina de la UAB.
- El **Dr. Jesús Castro Marrero** (Investigador colaborador), es biólogo y bioquímico con amplia experiencia en el campo de la investigación y la realización de ensayos clínicos aplicados a las enfermedades autoinmunes

sistémicas. Ha colaborado en la ejecución de proyectos multicéntricos internacionales en el campo de la autoinmunidad. Amplia experiencia en la investigación de biomarcadores y parámetros inmunológicos de las enfermedades reumatológicas e inmunoinflamatorias sistémicas.

- La **Sra. Conxita Jiménez Gutiérrez** (Investigadora colaboradora), diplomada en enfermería, con gran experiencia en la aplicación de cuidados en el paciente con SFC, tratamiento con acupuntura y realización técnica de la seroteca de pacientes afectados de SFC.
- La **Sra. Luisa Aliste Sánchez** (Investigadora colaboradora), es diplomada en Estadística, con gran experiencia en los estudios de prevalencia del cáncer en el Instituto Catalán de Oncología, Departamento de Salud, y que coordina el diseño de la metodología y de los estudios estadísticos en los pacientes afectados del síndrome de fatiga crónica.
- La **Sra. Amelia Marquino Tocado** (Investigadora colaboradora), es auxiliar administrativa, con gran experiencia en la introducción y validación de datos del Registro de Base Poblacional del SFC, desde su constitución en el año 2007.
- La **Dra. Andrea Suarez** (asesora del IP), es Doctora por la Universidad de Barcelona especializada en medicina del deporte, con amplia experiencia en la investigación de la intolerancia al ejercicio físico en el SFC.
- El **Dr. José Alegre Martín** (Director del Proyecto), coordinador de la Unidad del Síndrome de Fatiga Crónica del Hospital Universitario Vall d'Hebron de Barcelona, tienen amplia experiencia en el diagnóstico y tratamiento de dicho proceso nosológico y controlan en este momento miles de pacientes y son centros de referencia en nuestro país. Son miembros de los comités de expertos en el "Servei Català de la Salut" y del Ministerio de Sanidad y Consumo. Junto al trabajo asistencial, realizan una función docente en pregrado y posgrado con diversos especialistas en Medicina Interna, Atención Primaria y Reumatología. También efectúan una labor divulgativa en colaboración con Asociaciones y Fundaciones de Afectados por el Síndrome de Fatiga Crónica. Ellos llevan varias líneas de investigación desde el grupo propio de investigación, en el Instituto de Investigación Vall d'Hebron de Barcelona.
- El **Sr. José María Nebot López** (Investigador Principal), ejecutor del tratamiento de ejercicio progresivo, está vinculado al Hospital Universitario Vall

d'Hebron de Barcelona por ser alumno del Máster Oficial de la Universidad Autónoma de Barcelona (UAB). Él es fisioterapeuta diplomado desde 1996 y licenciado en humanidades desde 2010. Ha realizado diversos cursos de formación continuada que le capacitan para enseñar ejercicio. Tiene amplia experiencia profesional en asesoramiento de ejercicio físico para la mejora de la salud en diversas enfermedades. Entre las cuales se incluyen la FM y el SFC.

Ellos realizarán las tareas de las dos etapas del estudio. Estas etapas se distribuyen en las fases que se describen a continuación:

- Fase 0. Captación de los pacientes y análisis inicial. En la visita basal o inicial se realiza la inclusión de los pacientes diagnosticados del síndrome de fatiga crónica por la Unidad del SFC del Hospital Universitario Valle Hebrón de Barcelona, que es realizado por los investigadores: Dra. Mònica Faro Colomé, Dra. Naia Sáez Francas y Dr. José Alegre Martín.
- Fase 1. Recogida de variables. Mediante la realización de cuestionarios de impacto de fatiga, dolor generalizado, ansiedad-depresión, disfunción del sueño y calidad de vida. Efectuada esta labor por los investigadores: Dra. Mònica Faro Colomé, Dra. Naia Sáez Francas, Sra. Conxita Jiménez Gutiérrez y Dr. José Alegre Martín.
- Fase 3. Valoración y exploración del GE. Se efectúa la realización de la valoración de los pacientes, en las sesiones de tratamiento de ejercicio físico progresivo (EFP), para poder personalizar la intervención. Esta fase la hace el fisioterapeuta, investigador principal (IP): Sr. José María Nebot López, asesorado por la Dra. Andrea Suarez.
- Fase 4. Administración del tratamiento de EFP. En las sesiones de tratamiento se asesora de forma personalizada el EFP. Esta labor la realiza el IP: Sr. José María Nebot López, con el asesoramiento de la Dra. Andrea Suarez.
- Fase 5. Entrada de datos. La inclusión de los resultados en la base de datos será realizado por parte de la investigadora y administrativa científica: Sra. Amelia Marquino Tocado.

- Fase 6. Análisis de los resultados. Tras la inclusión de los resultados en la base de datos se realizará el análisis estadístico por parte de la investigadora diplomada en estadística: Sra. Luisa Aliste Sánchez.
- Fase 7. Control de calidad. Asegura una buena realización de las diferentes visitas mediante el control realizado por el investigador: Dr. Jesús Castro Marrero.

Lugar donde se realiza el proyecto

Este estudio se realiza en la Unidad del SFC del Hospital Universitario Vall d'Hebron (HUVH). Ubicado en el Paseo de Valle de Hebrón, 119-129 de Barcelona. Esta Unidad está situada en el Módulo C, Box 10 de Consultas Externas de Medicina Interna de dicho Hospital.

Protección de los datos

Los datos para el estudio son procesados en la Unidad del Síndrome de Fatiga Crónica del Hospital Vall d'Hebrón de Barcelona. La entrada y validación de los datos se realiza asegurando la fiabilidad de los mismos. La codificación y las instrucciones para la entrada de datos están definidas previamente. La entrada de los datos se lleva a cabo por personas experimentadas, de forma sucesiva (doble entrada por personas distintas), autorizadas y mediante clave de acceso. Se realizan periódicamente dos copias de seguridad de todo el material almacenado en soporte magnético. Una vez finalizada la entrada de datos, se procede a la edición de la base de datos (base de datos brutos), resolución o validación de datos y realizados los correspondientes controles de consistencia interna se declara la base de datos como definitiva (base de datos cerrada). Se utiliza la base de datos Access 2.0 para Windows.

El acceso a los datos esta restringido a los investigadores del estudio, al CEIC y a las autoridades pertinentes. El tratamiento de los datos personales, se realiza respetando las normativas vigentes a tal respecto.

RESULTADOS

Medida de la muestra

El primer cálculo realizado en el estudio fue para determinar la medida de la muestra. Esta medida se ha calculado con la intención de contraste de hipótesis. Comparando la intervención del grupo control con la intervención del grupo experimental. Como referencia tenemos el estudio realizado por el grupo PACE con pacientes con SFC (White et al, 2011). En él se observó la mejora del 45% de los pacientes del grupo del Tratamiento Especializado Habitual (T1), frente a la mejora en las variables de fatiga y función física del 61% de los enfermos del grupo del Ejercicio Gradual.

Nosotros consideraríamos más relevante un alivio del 90% en nuestro grupo de Ejercicio Físico Progresivo (T2).

Como el tratamiento T2 es mejor que el T1 utilizamos la fórmula siguiente:

$$n = \frac{Z^2 \cdot p \cdot (1-p) \cdot (Z_{1-\alpha}^2 + Z_{1-\beta}^2)}{p_1 - p_2}$$

Donde:

- n = sujetos necesarios en cada uno de los grupos de la muestra total.
- Z = valor Z correspondiente al riesgo = 0,05. Según la tabla de los valores de seguridad, $Z = 1,645$.
- Z = valor Z correspondiente al riesgo = 0,20. Según la tabla de los valores de potencia, $Z = 0,842$.
- p_1 = valor de la proporción en el grupo de referencia T1 = 0,45.
- p_2 = valor de la proporción en el grupo T2 = 0,90.
- p = Media de las dos proporciones p_1 y p_2

$$p = \frac{0,45 + 0,90}{2} = \frac{1,35}{2} = 0,67.$$

Calculamos:

$$n = \frac{1,645^2 \cdot 0,67 \cdot (1 - 0,67) + 0,842^2 \cdot 0,45 \cdot (1 - 0,45) + 0,9 \cdot (1 - 0,9)}{0,45 - 0,9} = 12,10$$

Obtenemos al final de aplicar la fórmula y redondeando en alza que sería suficiente en cada grupo tener 13 pacientes.

Luego se ajusto el tamaño de la muestra a las pérdidas mediante la fórmula siguiente:

$$\text{Muestra ajustada a las pérdidas} = n [1/(1-R)]$$

El grupo PACE tubo pérdidas del 5% de todos los participantes entre los diferentes grupos pero sin diferencias entre los grupos según $p = 0.030$ (White et al, 2011).

Ajustando el tamaño de las muestras de nuestro estudio según las pérdidas mencionadas por el grupo PACE obtenemos:

$$\text{Muestra ajustada a las pérdidas} = n [1/(1-R)] = 13 [1/(1-0.05)] = 13.68.$$

Lo cual quiere decir que tendríamos suficiente con 14 pacientes por grupo.

No obstante, el equipo investigador tenía discrepancias a tal respecto. El director del proyecto con la idea de obtener mayor valor estadístico pensaba que 30 individuos por brazo permitirían resultados de interés que dejarían sacar mejores conclusiones. En cambio, el IP no quería tener un número muy grande de pacientes que innecesariamente pudiera incrementar recursos y tiempo en la realización del estudio. Pero al parecer, para el director, hay cuestiones que son indiscutibles. Él, con su idea de obtener una mejor inferencia estadística y teniendo en cuenta la posibilidad de pérdidas, ha aconsejado muy rotundamente coger 80 individuos, 40 enfermos de SFC por grupo.

Todos ellos serán evaluados según el principio de intención de tratar con el propósito de preservar el análisis estadístico aunque se produzcan pérdidas o exclusiones. Según este principio serán analizados todos los sujetos pertenecientes al grupo al que fueron inicialmente asignados, con independencia del tratamiento que haya recibido realmente o de cualquier desviación del protocolo que se haya producido. Incluyendo los casos completos y los casos incompletos.

Dónde nos llevarán los cálculos

Ahora mismo estamos en ese proceso de reclutar a los individuos que formarán la muestra del Estudio Clínico. Ellos son proporcionados por la Unidad del SFC del Hospital Universitario Vall d'Hebron (HUVH).

Al surgir la muestra del HUVH el 91% de los pacientes puede tratarse de mujeres igual que en el estudio de una serie consecutiva de 824 casos (Ruiz, 2011). Cuya edad media es de 48 años con desviación estándar de ± 9 años, el 66% casados, más de la mitad contaban con estudios de bachillerato y formación profesional y el 20% habían cursado estudios universitarios. Sin resultados relevantes en cuanto al tipo de profesión, el 62.5% inactivos laboralmente. Los inactivos pueden estarlo por encontrarse en paro el

17%, por presentar baja laboral el 34%, por tener una incapacidad absoluta el 7% y el 42% por otros motivos.

La situación laboral es un hecho preocupante en esta enfermedad y para comprenderla mejor la representaremos en una tabla de contingencia de género y situación laboral (tabla 2).

VARIABLE	Hombres %	Mujeres %	Total%
Situación laboral			
Activo	26,9	21,9	23
Inactivo	58,8	63,9	62,5
No ha trabajado nunca	5	4,2	4,5
No contesta	9,2	9,9	10
Pacientes inactivos			
Paro	27,1	14,1	17
Baja laboral	30	37,7	34
Incapacidad	18,6	12,1	7
Otros motivos	24,6	36,1	42
Total pacientes	9	91	100

Situación laboral: Frecuencias relativas del % del total de pacientes.

Pacientes inactivos: Frecuencias relativas del % del total de inactivos.

TABLA 2: TABLA DE CONTINGENCIA DE GÉNERO Y SITUACIÓN LABORAL

Con la tabla de contingencia expresada en porcentajes, puede verse fácilmente la situación laboral según porcentajes.

También, a partir de la tabla, podemos construir una gráfica de barras representando la estadística de la situación laboral. Con ello mostramos la similitud de porcentajes entre hombres, mujeres y total según cada una de las situaciones laborales (activo, inactivo, no ha trabajado nunca y no sabe / no contesta). Destacando la importancia de los pacientes inactivos por presentar un porcentaje mayor que las otras situaciones laborales respecto al total de dicha situación laboral (figura 2).

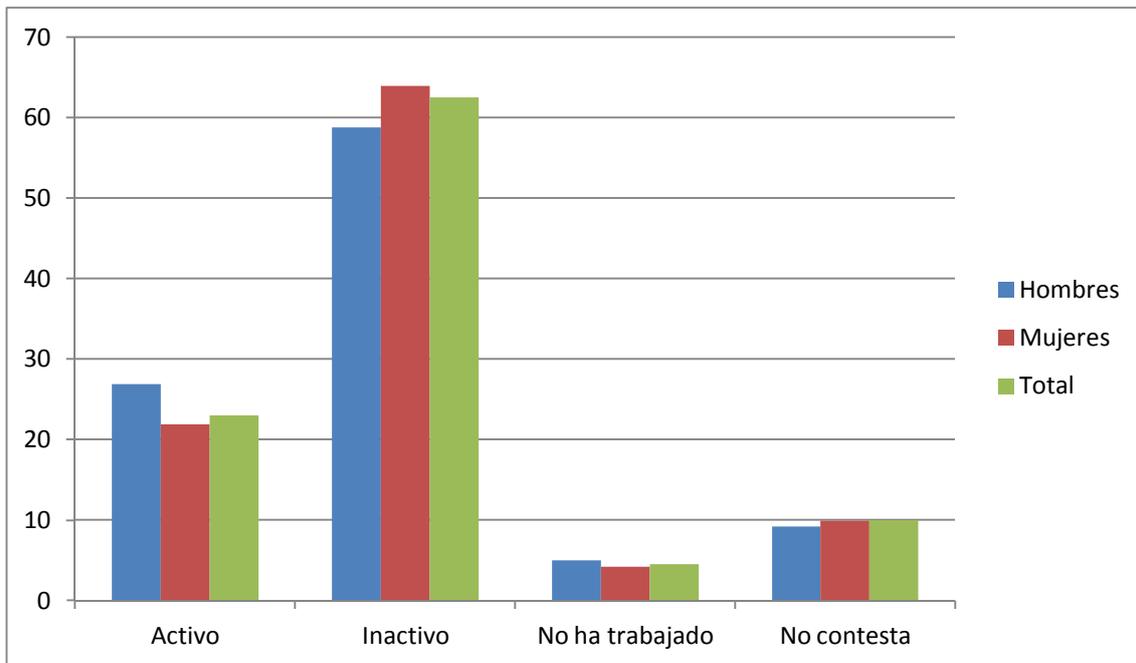


FIGURA 2: GRÁFICA DE BARRAS DE LA SITUACIÓN LABORAL

La inactividad de estos enfermos la creemos justificada por el conjunto de las variables que forman los síntomas en diferentes sistemas, los fenómenos comórbidos y las variables de fatiga, dolor, trastorno del sueño, trastornos del estado de ánimo y función física.

Por ello, mostrados los datos de filiación y los sociodemográficos del estudio de la serie consecutiva de 824 casos, vamos ahora a dar los otros datos del resto de variables mencionadas.

- Sintomatología muscular que presentan los enfermos con SFC:
 - Fatiga postejercicio físico 98,5%.
 - Debilidad muscular 96%.
 - Marcadas contracturas musculares 89%.
 - Dolor generalizado 89%.
 - Dificultad para movimientos finos por dolor 83%.
 - Mioclonías 53%.
 - Caídas por pérdida de tono 26,5%.
- Sintomatología neurocognitiva manifestada por los pacientes con SFC:
 - Alteraciones de la concentración 96%.
 - Alteraciones de la memoria reciente 95%.

- Dificultad en la lectura 91%.
- Confusión con olvidos frecuentes 89 %.
- Alteración en el cálculo 89 %
- Alteraciones en la planificación de tareas 86%.
- Episodios de afasia nominal 86%.
- Desorientación temporo-espacial 71%.
- Agnosia auditiva y visual 43%.
- Sintomatología neurológica presentada por los enfermos con SFC:
 - Hipersensibilidad sensorial (olor, luz y/o ruido) 91%.
 - Alteraciones visuales 72%.
 - Ataxia y/o Dismetría 71%.
 - Descoordinación motora 67%.
- Sintomatología neurovegetativa que manifiestan los pacientes con SFC:
 - Disminución de la libido, anorgasmia, impotencia 84%.
 - Mareos o inestabilidad cefálica 78%.
 - Alteración en el ritmo intestinal 75%.
 - Palpitaciones frecuentes 75%.
 - Episodios de hipotensión ortostática 74%.
 - Sudoración profusa 71%.
 - Dificultad en la acomodación visual 70%.
 - Vértigo 66%.
 - Alteración en la micción 58%.
 - Lipotimia 29%.
 - Temblor 29%.
 - Síncope 16%.
- Sintomatología inmunoinflamatoria presentada por los enfermos con SFC:
 - Artralgias migratorias 87%.
 - Entumecimiento matutino generalizado 85%.
 - Odinofagia recurrente 77%.
 - Ganglios linfáticos dolorosos 62%.
 - Febrícula recurrente 58%.
 - Aftas bucales 45%.

- Alergia farmacológica múltiple 27%.
- Fenómeno de Raynaud 26%.
- Alergia a múltiples metales 21%.
- Fenómenos comórbidos que manifiestan los pacientes con SFC:
 - Síndrome seco 82%.
 - Fibromialgia 55%.
- Las variables de mayor interés son:
 - Trastornos del sueño el 98% de los enfermos de SFC.
 - Trastornos del estado de ánimo (ansiedad-depresión) el 84%.
 - Los enfermos con SFC puntúan el nivel de fatiga en la EVA con 8 ± 1 .
 - Los pacientes de SFC puntúan el nivel de dolor en la EVA con 7 ± 2 .

El cálculo de los resultados de nuestro estudio se realizará con datos pareados porque recogemos datos antes y después en correspondencia efectuada entre sujetos con rasgos semejantes para obtener pares correspondientes. Los datos que integran las parejas se comparan directamente entre sí, usando la diferencia de sus valores numéricos y obteniendo la diferencia pareada.

La realización de un buen proceso aleatorio debe permitir que no haya diferencias entre las características iniciales de los dos grupos estudiados, es decir deben tener homogeneidad. Los datos obtenidos en la primera visita basal serán semejantes para los dos grupos en lo que respecta a datos de filiación, sociodemográficos, de sintomatología diversa, de fenómenos comórbidos y del resultado de las variables de mayor interés (fatiga, dolor, trastorno del sueño, ansiedad, depresión y calidad de vida sobre todo en el aspecto de función física). Realizaremos un análisis descriptivo mediante medidas de tendencia central (medias) y de dispersión (desviación estándar) para realizar la comparación de frecuencias, basada en las aplicaciones de ji-cuadrada, entre los grupos. Todo ello permitirá el análisis inferencial entre los grupos. Primero en sus valores basales con el propósito de comprobar la homogeneidad. Luego en el análisis intragrupo se compararán las variables a lo largo del tratamiento, para cada grupo por separado, buscando de hallar diferencias estadísticamente significativas. En las variables que la comparación muestre diferencias significativas se realizarán comparaciones de pares de tratamientos (GE con tratamiento de EFP y GC sin dicho tratamiento) mediante análisis intergrupos de comparación de dos grupos con datos independientes.

La precisión de nuestro estudio será la fijada por el convenio internacional que determina el error tipo I fijado en un 5% ($p < 0.05$) y un intervalo de confianza (IC) del 95%.

Cálculo de la conveniencia de realizar el tratamiento

Saber si es conveniente la realización del EFP es uno de los resultados interesantes en este Estudio Clínico. Por ello he realizado unos cálculos que muestren las medidas del efecto de mejora en los enfermos de SFC tratados con EFP.

Las variables que muestran mejora con el ejercicio en el estudio del grupo PACE son la fatiga y la función física. Nosotros podemos saber los valores de estas variables en los enfermos de SFC registrados en la unidad de SFC del HUVH. El director del proyecto y la investigadora colaboradora Sra. Luisa Aliste me han proporcionado los datos sobre el impacto de fatiga FIS 40 ítems y de la dimensión de función física obtenida en el cuestionario calidad de vida SF-36 (tabla 3).

	Media; DE	Min-máx	p
FIS 40 ítems	129'6; 22'2	29-160	ns
Función Física (SF-36)	32'0; 20'0	0-100	0'002

DE: desviación estándar. Significación estadística ($p < 0.05$); **ns:** no significativo.

p: prueba no paramétrica de Kruskal-wallis (comparación de medias).

TABLA 3: PUNTUACIÓN DE FATIGA Y FUNCIÓN FÍSICA

Si al realizar nuestro experimento encontramos una respuesta de mejora podremos calcular los estimadores del efecto. Como nuestro estudio está en proceso vamos a ver esos cálculos con los datos del estudio del grupo PACE donde con un $p = 0.0043$ mejoraron más participantes con ejercicio que con el tratamiento médico especializado del hospital (White et al, 2011).

Extrapolando al grupo PACE consideramos encontrar una respuesta de mejora del 61% de los sujetos de nuestro GE y del 45% en nuestro GC. Como nosotros tenemos 40 pacientes por brazo podremos realizar la tabla 2X2 de respuesta de mejora (tabla 4).

	Si mejora	No mejora	Total
Grupo Experimental	24	16	40
Grupo Control	18	22	40

TABLA 4: TABLA 2X2 RESPUESTA DE MEJORA

Calculamos los estimadores del efecto de la manera presentada a continuación:

- Riesgo (incidencia): GE It = $a/(a+b)$, GC Io = $c/(c+d)$.
 Incidencia en GE= $a/(a+b)=24/40=0'6$. Representa el riesgo o probabilidad de mejora del 60% para el GE.
 Incidencia en GC= $c/(c+d)=18/40= 0'45$. Representa el riesgo o probabilidad de mejora del 45% para el GC.
- Riesgo Relativo (GE respecto GC): RR= Probabilidad GE / Probabilidad GC.
 $RR=0'6/0'45=1'3$. La probabilidad de mejora en el GE es 1'3 veces la probabilidad observada en el GC.
- Incremento Relativo del Riesgo: IRR=RR-1.
 $IRR=1'3-1=0'3$. La probabilidad de mejora en los que reciben el tratamiento ha aumentado en un 30% con relación a los que no lo reciben. Por cada 100 mejoras en el GC se producen 130 en el grupo de tratamiento (es decir, 30 más en GE).
- Reducción Absoluta de Riesgo o Diferencia de Riesgo:
 $RAR=DR=Prob.GE - Prob.GC$
 $RAR=0'6-0'45=0'15$. En términos absolutos la probabilidad de mejora aumenta un 15% con el tratamiento de EFP. Por cada 100 pacientes tratados con EFP se observan 15 mejoras más que con el tratamiento médico solo.
- Número Necesario a Tratar: $NNT = 1 / RAR$.
 $NNT=1/0'15=6'6\acute{e}7$. Deben tratarse 7 pacientes para que 1 paciente de respuesta de mejora.

DISCUSIÓN

Este Estudio Clínico tiene un diseño de proyecto bueno con un numeroso equipo investigador. Esto complicó las reuniones de todos, sobre todo en la unanimidad de las decisiones, y alargó el proceso de realización del diseño. Transformo el dicho "*las cosas de palacio van despacio*" en cierto y retraso la presentación al CEIC. El diseño se modifico muchas veces. Se inició siendo un sencillo proyecto de observación de la utilización de los servicios de fisioterapia por los enfermos de SFC. Llegando a ser el proyecto de un Ensayo clínico Comparativo Aleatorio (ECA) sobre EFP que incluía variables biológicas para ser más objetivos en los resultados y en las conclusiones. Al final, por el factor tiempo, acabamos retrocediendo al Estudio Clínico actual que cambiaba el nombre evitando el de Ensayo Clínico (presentar un Ensayo Clínico en el CEIC del HUVH tiene más dificultades burocráticas que un proyecto de investigación más simple) y excluyendo dichas variables (contra menos invasivos son los procedimientos utilizados menos justificaciones hay que presentar) para facilitar y agilizar la presentación y aceptación del proyecto por parte del CEIC. No obstante, reconocemos que sería conveniente, en un futuro, hacer otros estudios de investigación con muestras biológicas para poder ver los efectos del EFP con datos más objetivables para mostrar un resultado lo más alejado posible de la subjetividad.

Ciertamente el CEIC, sin grandes problemas, dictaminó de forma favorable el proyecto, lo que indica que es un buen proyecto. Este proyecto es largo de por sí, por el hecho de realizar observaciones del tratamiento a largo plazo, implicando un coste de tiempo de realización mayor de un año. Recordemos que en el proyecto queremos observar a los pacientes tanto a corto plazo como a largo plazo. Es decir, observaremos los pacientes de SFC inmediatamente después del tratamiento de la enseñanza por fisioterapeuta de EFP durante dos meses y además a los seis meses y al año. Implicando realizar el estudio en un tiempo estimado de unos 16 meses que han imposibilitado el poder aportar datos y resultados finales. Por ello, hablo de unos resultados hipotéticos que no me llevarán a unas conclusiones finales por no estar abaladas por los datos finales, cálculos completos, análisis estadísticos de todos los datos implicados en este estudio. Pero, al igual que apporto unas formas de abordar los resultados y la discusión, daré unas conclusiones que sean de lo más interesante posible por su aspecto de hacernos recapitular y pensar.

La asignación aleatoria de nuestro estudio es estrictamente secuencial por muestreo consecutivo de distribución 1:1. Esto quiere decir que un paciente será asignado a un grupo y el siguiente paciente será asignado al otro grupo. Esto puede parecer una condición más que un proceso aleatorio. Tal vez sería más conveniente realizar un proceso aleatorio con programa informático.

El tipo de tratamiento implica que el paciente lo conozca por la imposibilidad de enmascarar el EFP. También el IP, responsable de aplicarlo, conocerá la asignación del grupo de tratamiento o GE. Resolvemos el posible sesgo mediante evaluación ciega por terceros donde, para evaluar la respuesta, recurrimos a evaluadores que desconocen y no podrán enterarse que tratamiento está recibiendo cada individuo (se tomarán medidas que aseguren esto, como grabar la visitas de seguimiento).

Es difícil determinar el tamaño adecuado de la muestra. Ciertos tamaños son claramente inadecuados, por ser excesivamente grandes o excesivamente pequeños. La realidad es que el tamaño de la muestra ha de optimizar la relación existente entre el coste y el beneficio. Cuanto mayor sea la muestra, más información nos da acerca de la población. Las fórmulas para calcular el tamaño utilizan suposiciones de valores de variables que el investigador no conoce, lo que introduce un factor de imprecisión. Por ello, haber hecho unos cálculos determinando el tamaño de la muestra en 14 por grupo y utilizar un número superior, 40 por grupo, es una decisión acertada que aunque incrementa nuestros recursos los mantiene a nuestro alcance.

Nuestra muestra cumple unos criterios de inclusión y exclusión. Esto limita nuestro estudio. La exclusión de pacientes que no siguen tratamiento en la unidad especializada en SFC del HUVH hace dejar fuera un gran número de pacientes con SFC. Sabemos que no es lo mismo el tratamiento de estos enfermos desde la asistencia recibida en Atención Primaria (AP). Valoramos, lo importante y conveniente que es realizar otros estudios sobre el EFP de enfermos con SFC que reciban sus tratamientos desde sus Centros de Atención Primaria (CAP).

Destacamos el elevado porcentaje, visto en la unidad de SFC del HUVH, de enfermos de SFC inactivos laboralmente porque, al igual que otros estudios previos (Cervera et al, 2004; Reynolds JK et al, 2004; Ruiz et al, 20011), lo consideramos un gran impacto personal, social y económico. Aconsejamos realizar investigaciones a tal respecto.

Los trastornos del sueño, se dan en un 98% de los enfermos de SFC y forman parte de los criterios diagnósticos internacionales de Fukuda que están elevadamente utilizados en todo el mundo. Recomendamos seguir investigando el tema del sueño.

Nosotros defendemos la incorporación de utilizar los criterios canadienses, teniendo en cuenta los fenómenos comórbidos y los grupos de síntomas; porque nos aportan una mejor comprensión del síndrome. De todas las manifestaciones que pueden presentarse y que son registradas mediante los criterios canadienses destacamos, por su alta proporción y por su estrecha relación con el tratamiento de EFP, la presencia de la fatiga postejercicio físico en un 98'5% y la debilidad muscular en un 96% de los enfermos con SFC. Por lo que es muy importante, para nosotros, fijarnos en la relación de la disminución de estas variables con respecto al EFP.

El ejercicio muestra mejoras en la fatiga y la función física. El cálculo de los estimadores del efecto de mejora de estas dos variables determina que mejoran 30 pacientes más si añadimos al tratamiento médico de la unidad especializada el EFP. En términos absolutos la probabilidad de mejora de los enfermos con SFC es de por cada 100 pacientes que incorporan en sus tratamientos el EFP, se observa la mejora de 15 pacientes más que con el tratamiento médico especializado. Sabemos que para que mejore un paciente con EFP deben tratarse siete enfermos de SFC con dicho tratamiento de EFP. Recomendamos los tratamientos con EFP a los enfermos del SFC.

En la actualidad no existe tratamiento curativo para el SFC y nosotros no pretendemos que el EFP lo sea. Pero existen recomendaciones, basadas en evidencias científicas, para paliar los síntomas, mejorar los niveles de actividad, de adaptación y de calidad de vida siendo el ejercicio gradual una de las pocas intervenciones no farmacológicas que han demostrado beneficios. Sin embargo, sabemos que solo el 2% de los pacientes registrados en la unidad de SFC del HUVH realizan este tipo de tratamiento. Por ello, con los datos obtenidos, aspiramos a potenciar la utilización y la investigación del EFP como parte del tratamiento de los enfermos de SFC. Sobre todo, la utilización del EFP de manera indiscutible en los pacientes atendidos en los hospitales especializados en la enfermedad de SFC. Con lo que respecta a la investigación se han de ver otros campos de actuación del EFP tanto en el aspecto de síntomas como en el de poblaciones de enfermos (por ejemplo los tratados en AP).

Estamos recogiendo datos sobre Reacciones Adversas (RA) y fatiga postejercicio físico porque queremos demostrar que el tratamiento es seguro. Tenemos la certeza de que el aumento de la frecuencia de RA en el GE en comparación con el GC es poco probable, la presencia de RA por culpa del EFP implicaría suspender esta intervención por la seguridad del paciente. Apostamos, para evitar suspender el tratamiento de EFP, por la adecuada administración del fisioterapeuta. Los pacientes y sus médicos no han de

preocuparse por su seguridad. Fomentamos el incremento gradual de la actividad mediante el EFP evitando la fatiga postejercicio físico y las RA con el objetivo de mejorar la enfermedad y conseguir de los pacientes la adhesión al tratamiento. Lo veremos reflejado en nuestro seguimiento a largo plazo.

Creo ser transparente en las expectativas personales del tratamiento con EFP. Seguramente han podido adivinar que tengo grandes expectativas de que funcione el EFP cuando es enseñado por profesionales de la fisioterapia. Esto puede ocasionar sesgo. Suerte que formo equipo con el Dr. Alegre, él tiene unas expectativas sobre dicho tratamiento contrarias a las mías. Compensamos el tema de las expectativas. No obstante, para evitar el posible sesgo ocasionado por expectativas positivas o negativas, un buen aspecto de nuestra investigación es la utilización de evaluadores que desconocen las asignaciones de los grupos. Asegurando que las expectativas personales de los evaluadores no produzcan resultados sesgados.

La aplicación de tratamientos con EFP tal vez, a corto plazo, no aporte ventajas económicas. Pero enseñar a los pacientes con SFC a realizar EFP y luego conseguir su adhesión al tratamiento recibido, de tal manera que realicen el EFP de manera autónoma, sin duda les beneficiará a largo plazo. Proponemos la realización de estudios sobre EFP que valoren el coste-beneficio de dicha intervención terapéutica.

CONCLUSIÓN

El SFC constituye un problema de salud a nivel mundial. En nuestro país conlleva a los enfermos de este síndrome a presentar un alto grado de inactividad laboral.

Se caracteriza por fatiga invalidante y afectación de múltiples dimensiones del organismo humano. Destacando por su alto porcentaje los trastornos del sueño, la intolerancia al ejercicio físico y la debilidad muscular.

Para el diagnóstico de los pacientes con SFC se utilizan los criterios de Fukuda y para valorar de forma más exhaustiva la dimensión de la enfermedad que puede presentar el paciente con SFC recomendamos los criterios canadienses.

Sólo una minoría de pacientes con SFC siguen tratamientos de ejercicio físico. Queremos determinar la eficacia del EFP enseñado por fisioterapeutas en los enfermos de SFC valorando la sintomatología más relevante antes de iniciar el tratamiento para comparar los resultados obtenidos, mediante tres seguimientos, constatando la eficacia del tratamiento multidisciplinar con EFP a corto y largo plazo. Nuestros hallazgos podrán ser aplicables a pacientes diagnosticados de SFC y permitir aumentar la práctica clínica de estos tratamientos.

Una práctica clínica que debe permitir la adhesión al tratamiento del EFP. La enfermedad crónica y multidimensional, como el SFC, hace necesaria la adhesión del paciente. El profesional sanitario debe acompañar al enfermo en el proceso de la enfermedad escuchándole, siendo accesible y permitiéndole opinar sobre su tratamiento. Son importantes las investigaciones sobre adhesión al tratamiento del EFP por los enfermos con SFC. Nosotros hemos decidido en nuestra investigación recoger datos sobre RA, fatiga postejercicio y la implicación del paciente respecto al tratamiento incluso en valores a largo plazo con el objetivo de observar la autonomía, satisfacción y adhesión del paciente respecto al tratamiento. Permittiéndonos aportar conocimiento de la adhesión de estos enfermos al tratamiento.

Las expectativas personales de una investigación no las debemos ocultar. Debemos evitar que ocasionen sesgo tomando las medidas oportunas.

Debemos seguir investigando el SFC para poder mostrar resultados y conclusiones lo más objetivables posibles. Si es necesario estos estudios recogerán muestras biológicas, tendrán muestras de población con medidas razonables, llevarán seguimientos largos y exhaustivos. Pero lo más importante permitirán una mejor práctica clínica basada en la evidencia. Otro tema es que se aplique.

Lamentablemente las recomendaciones basadas en evidencias científicas sobre el ejercicio físico, por el momento, no se ponen en práctica en los hospitales con unidades especializadas en SFC. Seguramente faltan profesionales que administren y enseñen estos tratamientos o faltan otro tipo de recursos. En todo caso el precio siempre es el mismo y lo paga el enfermo. Una medicina basada en la evidencia o una fisioterapia basada en la evidencia no han de ser meras palabras que están de moda. Han de permitirnos una mejor asistencia sanitaria.

AGRADECIMIENTOS

El presente trabajo ha sido realizado gracias a un buen número de personas, las cuales, no voy a mencionar en estas líneas. He preferido agradecerse de forma más personal. Algunas verbalmente, otras con un apretón de manos, con un abrazo, con un beso o con una sonrisa. Pero todas ellas saben que les agradezco su presencia, su paciencia, su atención, su interés o su ayuda.

En cambio, hay una persona a la que no pude, de ninguna de estas maneras, expresarle mi agradecimiento. Marcho inesperadamente, el día 2 de enero de 2013, a los 75 años de edad.

Papa, quiero dejar constancia que te agradezco a ti, Ramón Nebot Gil, el que yo pudiera realizar este trabajo. Aunque eras hombre de pocas palabras, tu paso por este mundo ha marcado mi manera de realizar las cosas en esta vida. Por ello, tengo que agradecerte la parte de ti que tiene este trabajo.

Este trabajo se queda con esa parte de mí. Marcada por mi manera de hacer. Influenciada por la presencia de personas que se cruzaron en mi camino.

Esa parte, que queda en el trabajo, la han perdido aquellos más cercanos y queridos; mi familia. Su comprensión llena de momentos no compartidos, momentos perdidos irreparablemente se convierte en irrecompensable.

En un intento de agradecer a mi familia los momentos usurpados para poder realizar este trabajo. Sólo se me ocurre hacer una dedicación.

Dedico el trabajo, especialmente, a mis seres queridos.
Vuestro sacrificio ha de beneficiar a los que más se lo merecen.
Todo mi amor es para vosotros Eric, Pol, Adrián y Esther.

Así lo desea vuestro padre y pareja,
José M^a Nebot

BIBLIOGRAFÍA

1. Bavinton J, Darbishire L, White PD. Manual For Therapists Graded Exercise Therapy for CFS/ME. [Internet]. London: Trial Management Group, 2004 [acceso 30 de enero de 2013]. [Extensión/Páginas:1-189] Disponible en: <http://www.pacetrial.org/docs/get-therapist-manual.pdf>
2. Bird W, Reynolds V. Caminar para la salud. La guía completa paso a paso para ponerse en forma y sentirse bien. Barcelona: INDE Publicaciones, 2006.
3. Carruthers BM. Definitions and aetiology of myalgic encephalomyelitis: how the Canadian consensus clinical definition of myalgic encephalomyelitis work. *J Clin Pathol* 2007; 60:117-19.
4. Carruthers BM, Jain AK, De Meirleir KL, Peterson DL, Klimas NG, Martin A, Bested AC, Flor-Henry P, Joshi P, Peter Powles AC, Sherkey JA, Van de Sande MI. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: clinical working case definition, diagnostic and treatment protocols. *J Chronic Fatigue Syndr*, 2003; 11:7-115.
5. Cervera C, Alegre J, Ruiz E, Vázquez A, Armadans L, García-Quintana AM, Aleman C, Fernandez De Sevilla T. Employment Status and Financial Repercussions in 60 patients with Chronic Fatigue Syndrome in Spain: utility of the Fatigue Impact Scale. *J Chronic Fatigue Syndr*, 2004; 12:35-45.
6. Chambers D, Bagnall AM, Hempel S, Forbes C. Interventions for the treatment, management and rehabilitation of patient with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: an updated systematic review. *J R Soc Med*. 2006; 99(10):505-20.
7. Edmonds M, McGuire H, Price J. Tratamiento con ejercicios para el síndrome de fatiga crónica (revisión Cochrane traducida). [Internet]. Oxford: Biblioteca Cochrane Plus, 2008. [acceso 30 de marzo de 2013]. Disponible en: <http://www.update-software.com/BCP/BCPGetDocument.asp?DocumentID=CD003200>
8. Fisk JD, Doble SE. Construction and validation for a fatigue impact, scale for daily administration (D-FIS). *Qual Lif Res*. 2002; 11:263-72.
9. Fukuda K, Straus SE, Hickie I, Sharpe MC, Dobbins JG, Kornaroff A. The chronic fatigue síndrome, a comprehensive approach to definition and study. *Ann Intern Med*. 1994; 121:953-9.

10. Grup de treball sobre fibromiàlgia i síndrome de fatiga crònica. Fibromiàlgia i síndrome de fatiga crònica: recomanacions sobre el diagnòstic i tractament. Barcelona: Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2011. Documento de trabajo: IN02/2011.
11. Goudsmit EM, Ho-Yen DO, Dancey CP. Learning to cope with chronic illness. Efficacy of a multi-component treatment for people with chronic fatigue syndrome. *Patient Educ Couns*. 2009; 77:231-6.
12. Herrero MJ, Blanch J, Peri JM, De Pablo J, Pinro L, Bulbena A. A validation study of the hospital anxiety and depression scale (HAD) in a Spanish population. *Gen Hosp Psychiatr*. 2003; 25:277-83.
13. Hurwitz BE, Coryell VT, Parker M, Martin P, Laperriere A, Klimas NG, et al. Chronic fatigue syndrome: illness severity, sedentary lifestyle, blood volume and evidence of diminished cardiac function. *Clin Sci*. 2010; 118:125-35.
14. Karper WB, Stasik SC. A successful, long-term exercise program for women with fibromyalgia syndrome and chronic fatigue and immune dysfunction syndrome. *Clin Nurse Spec*. 2003; 17(5):243-8.
15. Melzack R. The McGill Pain questionnaire: major properties and scoring methods. *Pain*. 1975; 1:277-99.
16. Moss-Morris R, Sharon C, Tobin R, Baldi JC. A randomized controlled graded exercise trial for chronic syndrome: outcomes and mechanisms of change. *J Health Psychol*. 2005; 10(2):245-59.
17. Reynolds JK, Vernon SD, Bouchery E, Reeves WC. The economic impact of chronic fatigue syndrome. *Cost Eff Resour Alloc*. 2004; 2:4-12.
18. Royuela A, Macias JA. Propiedades clinicométricas de la versión castellana del cuestionario de Pittsburg. *Vigilia y Sueño*. 1997; 9:81-94.
19. Ruiz E, Alegre J, García Quintana AM, Aliste L, Blázquez A, Fernández de Sevilla T. Síndrome de fatiga Crónica: Estudio de una serie de 824 casos diagnosticados en dos unidades especializadas. *Rev Clin Esp*. 2011; 211(8):385-90.
20. Serra L, De Cambra S, Saltó E, Roura E, Rodríguez F, Vallbona C, Salleras L. Consejo y prescripción de ejercicio físico. *Med Clin*. 1994; 102 Supl 1:100-8

21. Sorensen B, Jones JF, Vernon SD, Rajeevan MS. Transcriptional control of complement activation in an exercise model of chronic fatigue syndrome. *Mol Med*. 2009; 15:34-42.
22. Valderas JM, Ferrer M, Alonso J. Lista de comprobación: instrumentos de medida de calidad de vida relacionada con la salud y de otros resultados percibidos por los pacientes. *Med Clin*. 2005; 125(Supl 1):58-62.
23. Vallvona C, Roure E, Violan M; directores. Guía de prescripció d'exercici físic per a la salut (PEFS). [Internet]. Barcelona: Direcció General de Salut Pública (Departament de Salut) y Secretaria General de l'Esport (Departament de la Vicepresidència), 2007 [acceso 30 de enero de 2013]. [Extensión/Páginas:1-182] Disponible en:
http://www20.gencat.cat/docs/canalsalut/Home%20Canal%20Salut/Professionals/Temes_de_salut/Activitat_fisica/documents/Guia_de_prescripcio_versio_extensa.pdf
24. White PD, Goldsmith KA, Johnson AL, Potts L, Walwyn R, DeCesare JC, Baber HL, Burgess M, Clark LV, Cox DL, Bavinton J, Angus BJ, Murphy G, Murphy M, O'Dowd H, Wilks D, McCrone P, Chalder T, Sharpe M. PACE trial management group. Comparison of adaptive pacing therapy, cognitive behaviour therapy, graded exercise therapy, and specialist medical care for chronic fatigue syndrome (PACE): a randomised trial. *Lancet*. 2011; 377:823-836.

ANEXOS

Anexo 1

- Certificado del director:

CERTIFICAT DEL DIRECTOR I/O TUTOR DEL TREBALL DE FI DE MASTER RECERCA

INVESTIGACIÓ CLÍNICA APLICADA EN CIÈNCIES DE LA SALUT

Nom i afiliació del Director:

Dr. JOSÉ ALEGRE MARTÍN.

Cap del grup de Fatiga Crónica del Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR).

FA CONSTAR,

que el treball titulat: **“Estudio clínico, aleatorizado, controlado, paralelo, para evaluar la eficacia del ejercicio físico progresivo como tratamiento en los pacientes diagnosticados del Síndrome de Fatiga Crónica.”**, ha estat realitzat sota la meva direcció pel Sr. José María Nebot López, trobant-se en condicions de poder ser presentat com a treball de recerca dins del mòdul “Treball de Fi de Master”, corresponent al Master Oficial “INVESTIGACIÓ CLÍNICA APLICADA EN CIÈNCIES DE LA SALUT a la convocatòria de juny/octubre del2017..... ins del dins.

Signatura del Director,



Barcelona,27.05..... de dos mil tretze.

Anexo 2

- Certificado de la tutora:

CERTIFICAT DEL DIRECTOR I/O TUTOR DEL TREBALL DE FI DE MASTER RECERCA

INVESTIGACIÓ CLÍNICA APLICADA EN CIÈNCIES DE LA SALUT

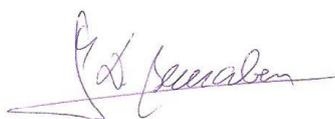
Nom i filiació del Tutor:

Dra. M^a DOLORS BERNABEU TAMAYO.

Directora Departament d'Infermeria de la Universitat Autònoma de
Barcelona (UAB).

FA CONSTAR,

que la progressió del treball titulat: **“Estudio Clínico aleatorio, controlado, paralelo, para evaluar la eficacia del ejercicio físico progresivo como tratamiento en los pacientes diagnosticados del Síndrome de Fatiga Crónica.”**, realitzat pel Sr. José María Nebot López, i dirigit pel Dr. José Alegre Martín, s'ha fet sota la meua supervisió i tutorització trobant-se en condicions de poder ser presentat com a treball de recerca dins del mòdul “Treball de Fi de Master”, corresponent al Master Oficial “INVESTIGACIÓ CLÍNICA APLICADA EN CIÈNCIES DE LA SALUT a la convocatòria de juny/octubre del ...2013..... ins del dins.



Signatura del Tutor,

Barcelona, ..11./...6.../ de dos mil tretze.

Anexo 3

- Carta de entrega de documentación al CEIC:

Barcelona, 5 de junio de 2013

Al CEIC del Hospital Vall d'Hebron:

Muy señores míos:

Les agradecería que tuviesen a bien revisar el protocolo titulado:

Estudio clínico, aleatorizado, controlado, paralelo, para evaluar la eficacia del ejercicio físico progresivo como tratamiento en los pacientes diagnosticados del Síndrome de Fatiga Crónica.

El estudio clínico está promovido por el Dr. José Alegre Martín, del Servicio Medicina Interna del Hospital Vall d'Hebron.

La documentación presentada es la siguiente:

- Formulario de la memoria del proyecto donde se incluye:
 - o Hoja de información al paciente.
 - o Hoja de consentimiento informado.
- Hoja de firmas.
- Solicitud de exención de tasas.
- Solicitud de informe CEIC.

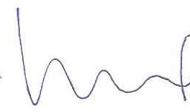
Atentamente,



José María Nebot López
Fisioterapeuta, masterando del máster ICACS de la UAB y IP del estudio
jose.m.nebot@gmail.com



Hospital Vall d'Hebron
Comité Ético de Investigación Clínica



05 JUN 2013
Julia Pérez

Anexo 4

- Hoja de información al paciente:

Información

Proyecto de investigación titulado: Estudio clínico, aleatorizado, controlado, paralelo, para evaluar la eficacia del ejercicio físico progresivo como tratamiento en los pacientes diagnosticados del Síndrome de Fatiga Crónica.

Investigador principal: Sr. José María Nebot López

Servicio: Unidad del Síndrome de Fatiga Crónica del Hospital Universitario Vall d'Hebron de Barcelona.

Código del promotor: _____

Promotor: Dr. José Alegre Martín. Servicio de Medicina Interna. Unidad del Síndrome de Fatiga Crónica del Hospital Universitario Vall d'Hebron de Barcelona.

Objetivos:

Le solicitamos su participación en este proyecto de investigación, cuyo objetivo principal es evaluar procedimientos que puedan ayudar al tratamiento de la enfermedad del Síndrome de Fatiga Crónica (SFC).

Beneficios:

Es posible, que de su participación en este estudio no se obtenga un beneficio directo. Sin embargo, la evaluación de nuevas estrategias relacionadas con el tratamiento de la enfermedad SFC, podría contribuir a mejorar su pronóstico en un futuro.

Procedimiento del estudio:

En este estudio, de doce meses de duración, se pretenden comparar dos procedimientos. Si decide participar, será asignado a uno de los

procedimientos del estudio por el azar. Su médico no intervendrá en este proceso. Usted tendrá una probabilidad del 50% de realizar cada uno de los procedimientos contemplados en este estudio.

Tendrá que acudir a unas visitas de evaluación donde le pediremos complete cinco cuestionarios y responda una serie de preguntas sobre usted y su enfermedad. Los cuestionarios valorarán su fatiga, dolor, trastornos del sueño, capacidad funcional física, ansiedad y depresión. Las visitas de evaluación serán repartidas en el tiempo de la manera siguiente: 1ª visita basal de evaluación inicial, 2ª visita de seguimiento a los 2 meses, 3ª visita de seguimiento a los 6 meses y 4ª visita de seguimiento a los 12 meses.

Después de la 1ª visita de evaluación inicial, seguirá el procedimiento que le ha sido asignado por el azar.

Descripción de los procedimientos a los que puede ser asignado:

- Procedimiento A: Usted realizará su tratamiento habitual. Teniendo que seguir las visitas de evaluación explicadas anteriormente.
- Procedimiento B: Usted realizará su tratamiento habitual más un tratamiento de dos meses para enseñarle a realizar ejercicio físico progresivo. Durante estos dos meses realizará 9 visitas o sesiones de tratamiento, una por semana hasta completar las 9 sesiones de tratamiento. En las sesiones, se realizará una valoración mediante escalas visuales analógicas para dolor y fatiga; y una sencilla exploración objetiva para personalizar el tratamiento de ejercicio físico progresivo. También realizará las visitas de evaluación descritas anteriormente.

Molestias y posibles riesgos

El Ejercicio Físico Progresivo puede presentar dolor muscular posterior al entreno (agujetas); se puede evitar comenzando desde un nivel muy bajo y progresando lentamente. El riesgo para los pacientes incluidos en el estudio es igual o inferior al estándar o práctica habitual.

Protección de datos personales:

De acuerdo con la Ley 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal, los datos personales que se obtengan serán los necesarios para cubrir los fines

del estudio. En ninguno de los informes del estudio aparecerá su nombre, y su identidad no será revelada a persona alguna salvo para cumplir con los fines del estudio, y en el caso de urgencia médica o requerimiento legal. Cualquier información de carácter personal que pueda ser identificable será conservada por métodos informáticos en condiciones de seguridad. El acceso a dicha información quedará restringido al personal del estudio/colaboradores, autoridades sanitarias y al Comité Ético de Investigación Clínica designado al efecto o a otro personal autorizado que estará obligado a mantener la confidencialidad de la información.

De acuerdo con la ley vigente, tiene usted derecho al acceso de sus datos personales; asimismo, y si está justificado, tiene derecho a su rectificación y cancelación. Si así lo desea, deberá solicitarlo al investigador que le atiende en este estudio.

De acuerdo con la legislación vigente, tiene derecho a ser informado de los datos relevantes para su salud que se obtengan en el curso del estudio. Esta información se le comunicará si lo desea; en el caso de que prefiera no ser informado, su decisión se respetará.

Si necesita más información sobre este estudio puede contactar con el investigador responsable, el Sr. José María Nebot, Fisioterapeuta, Tel. 93-4894702.

Su participación en el estudio es totalmente voluntaria y si decide no participar recibirá todos los cuidados médicos que necesite y la relación con el equipo médico que le atiende no verá afectada.

Compensación económica

El promotor del estudio es el responsable de gestionar la financiación del mismo. Su participación en el estudio no le supondrá ningún gasto.

Usted no tendrá que pagar por los tratamientos y procedimientos adicionales derivados del estudio.

Anexo 5

- Hoja de consentimiento informado:

Consentimiento informado

Título del estudio:

Estudio clínico, aleatorizado, controlado, paralelo, para evaluar la eficacia del ejercicio físico progresivo como tratamiento en los pacientes diagnosticados del Síndrome de Fatiga Crónica.

Promotor:

Dr. José Alegre Martín. Servicio de Medicina Interna. Unidad del Síndrome de Fatiga Crónica del Hospital Universitario Vall d'Hebron de Barcelona.

Yo (nombre y apellidos) _____

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He hablado con: José María Nebot López (nombre del investigador).

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1. Cuando quiera.
2. Sin tener que dar explicaciones.
3. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

Fecha y firma del participante

Fecha y firma del investigador

Anexo 6

- Informe del CEIC (dos páginas):



Pg. Vall d'Hebron, 119-129
08035 Barcelona
Tel. 93 489 41 87
Fax 93 489 41 02

ID-RTF080

INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA Y COMISIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRON

Doña MIREIA NAVARRO SEBASTIÁN, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron, de Barcelona,

CERTIFICA

Que el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Vall d'Hebron , en el cual la Comisión de proyectos de investigación está integrada, se reunió en sesión ordinaria nº 211 el pasado 28 de junio de 2013 y evaluó el proyecto de investigación PR(AG)150/2013, presentado con fecha 01/06/2013, titulado "*Estudio clínico, aleatorizado, controlado, paralelo, para evaluar la eficacia del ejercicio físico progresivo como tratamiento en los pacientes diagnosticados del Síndrome de Fatiga Crónica.*" que tiene como investigador principal al Dr. José Alegre Martín del Servicio de Medicina Interna de nuestro Centro.

Versión de documentos:

Protocolo Versión de fecha 5 de junio de 2013

Y que tras emitir un informe aprobado condicionado en dicha reunión y evaluar la documentación recibida posteriormente en respuesta a este informe

El resultado de la evaluación fue el siguiente:

DICTAMEN FAVORABLE



Hospital Universitari Vall d'Hebron
Universitat Autònoma de Barcelona



El Comité tanto en su composición como en los PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con el Real Decreto 223/2004, y su composición actual es la siguiente:

Presidenta: Gallego Melcón, Soledad. Médico
Vicepresidente: Bagó Granell, Joan. Médico
Secretaria: Navarro Sebastián, Mireia. Química
Vocales: Armadans Gil, Lluís. Médico
Azpiroz Vidaur, Fernando. Médico
Catalán Ramos, Arantxa. Farmacéutica de Atención Primaria
Cucurull Folgera, Esther. Médico Farmacóloga
Latorre Arteché, Francisco. Médico
De Torres Ramírez, Inés M. Médico
Ferreira González, Ignacio. Médico
Fuentelsaz Gallego, Carmen. Diplomada Enfermería
Fuentes Camps, Inmaculada. Médico Farmacóloga
Guardia Massó, Jaume. Médico
Hortal Ibarra, Juan Carlos. Profesor de Universidad de Derecho
Laporte Roselló, Joan Ramon. Médico Farmacólogo
Miró Muixi, Isabel. Médico
Montoro Ronsano, J. Bruno. Farmacéutico Hospital
Rodríguez Gallego, Alexis. Médico Farmacólogo
Segarra Sarries, Joan. Abogado
Solé Orsola, Marta. Diplomada Enfermería
Suñé Martín, Pilar. Farmacéutica Hospital

En dicha reunión del Comité Ético de Investigación Clínica se cumplió el quórum preceptivo legalmente.

En el caso de que se evalúe algún proyecto del que un miembro sea investigador/colaborador, éste se ausentará de la reunión durante la discusión del proyecto.

Firmado digitalmente por MIREIA NAVARRO SEBASTIAN
Nombre de reconocimiento (DN): c=ES, ou=Vegeu [https://www.catcert.cat/veridCAT\(c\)03,ou=Serveis Publics de Certificacio](https://www.catcert.cat/veridCAT(c)03,ou=Serveis Publics de Certificacio)
CPIXSA-2, sn=NAVARRO SEBASTIAN, givenName=MIREIA,
serialNumber=38121226Z, cn=MIREIA NAVARRO SEBASTIAN
Fecha: 2013.07.26 14:43:20 +02'00'

Sra. Mireia Navarro

Secretaria del CEIC del Hospital Universitario de Vall d'Hebron
Barcelona, 25 de julio de 2013

Anexo 7

- Abreviaturas:

AIAQS: “Agència d’informació, Avaluació i Qualitat en Salut”.

AP: Atención Primaria.

CAP: Centro de Atención Primaria.

CEIC: Comité Ético de Investigación Científica.

CFS: "Chronic Fatigue Syndrome".

CG: "Control Group".

CRD: Cuaderno de Recogida de Datos.

CVRS: Calidad de vida relacionada con la salud.

DE: Desviación estándar.

ECA: Ensayo clínico Comparativo Aleatorizado.

EEl: Extremidades Inferiores.

EFP: Ejercicio Físico Progresivo.

EG: "Experimental Group".

EVA: Escala Analógica Visual.

FIS: Escala de Impacto de Fatiga.

FM: Fibromialgia.

GC: Grupo Control.

GE: Grupo Experimental.

GRADE: Sistema de evaluación "Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation".

HAD: Escala hospitalaria de ansiedad y depresión.

HUVH: Hospital Universitario Valle Hebrón.

IC: Intervalo de confianza.

IP: Investigador Principal.

IRR: Incremento Relativo del Riesgo.

NNT: Número necesario a tratar.

ns: no significativo.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

PPE: "Progressive Physical Exercise".

PSQI: Índice de calidad de sueño de Pittsburgh.

RA: Reacción adversa.

RAR: Reducción Absoluta del Riesgo.

RR: Riesgo Relativo.

RS: Revisión Sistemática.

SF-36: cuestionario de calidad de vida SF-36.

SFC: Síndrome de fatiga crónica.

ST: Sesiones de Tratamiento (ST1, ST2, ST3, ST4, ST5, ST6, ST7, ST8 y ST9).

T1: Grupo del tratamiento especializado habitual.

T2: Grupo del tratamiento con ejercicio.

UAB: Universidad Autónoma de Barcelona.

V0: Visita basal (inicio).

VS: Visitas de Seguimiento (VS1, VS2 y VS3).