



# VNiVERSIDAD D SALAMANCA

**FACULTAD DE ENFERMERÍA Y FISIOTERAPIA**

**GRADO EN FISIOTERAPIA**

**TRABAJO DE FIN DE GRADO**

**“EFECTIVIDAD DEL EJERCICIO TERAPÉUTICO  
GRADUADO Y LA TERAPIA COGNITIVO  
CONDUCTUAL EN EL SÍNDROME DE FATIGA  
CRÓNICA: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA”**

**AUTOR: CRISTINA POLO FERRÁNDEZ**

**TUTOR: FELIPE SÁNCHEZ GONZÁLEZ**

Salamanca, Junio de 2020

## ÍNDICE:

I. ÍNDICE DE ABREVIATURAS: .....	2
II. RESUMEN:.....	3
III. INTRODUCCIÓN:.....	4
1. Fatiga: definición y clasificación .....	4
2. Síndrome de fatiga crónica.....	5
2.1. Epidemiología.....	5
2.2. Etiopatogenia.....	5
2.3. Características clínicas .....	6
2.4. Diagnóstico.....	7
2.5. Pronóstico y evolución .....	7
2.6. Tratamiento.....	8
3. Terapias para el tratamiento del SFC .....	8
3.1. Tratamiento farmacológico .....	8
3.2. Ejercicio terapéutico graduado .....	8
3.3. Terapia cognitivo conductual .....	8
IV. JUSTIFICACIÓN Y METODOLOGÍA: .....	10
V. SÍNTESIS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS:.....	12
EJERCICIO TERAPÉUTICO GRADUADO.....	12
TERAPIA COGNITIVO CONDUCTUAL .....	13
TERAPIA COMBINADA .....	15
VI. DISCUSIÓN:.....	20
VII. CONCLUSIÓN:.....	24
VIII. BIBLIOGRAFÍA: .....	25
IX. ANEXOS:.....	28

## **I. ÍNDICE DE ABREVIATURAS:**

### **Conceptos:**

- AR: Artritis Reumatoide
- CDC: Centre for Disease Control
- EM: Encefalitis Miálgica
- GE: Grupo Experimental
- GC: Grupo Control
- H: Hombres
- M: Mujeres
- NICE: National Institute for Health and Care Excellence
- PACE: Pacing, graded Activity and Cognitive behaviour therapy: a randomised Evaluation
- SFC: Síndrome de Fatiga Crónica

### **Técnicas:**

- CME: Control Médico Especializado
- ETG: Ejercicio Terapéutico Graduado; ETGA: Ejercicio Terapéutico Graduado Autogestionado
- TAD: Terapia de Adaptación al Dolor
- TCC: Terapia Cognitivo Conductual; TCCi: Terapia Cognitivo Conductual vía internet
- TM: Terapia Multidisciplinar

### **Escalas de valoración:**

- BAI: Beck Anxiety Inventory
- BDI: Becks Depression Inventory
- CGI: Clinical Global Impressions
- CHQ-CF87: Child Health Questionnaire Child Form 87Questions

- CFQ: Chadler Fatigue Questionnaire; CFS: Chadler Fatigue Subscale
- EQ-D5: European Questionnaire of 5 Dimensions
- FC: Frecuencia Cardiaca; FCmáx: Frecuencia Cardiaca máxima
- FSS: Fatigue Severity Subcale
- HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale
- HAQ: Health Assessment Questionnaire
- IPAQ: International Physical Activity Questionnaire
- PCGIC: Participant-rated Clinical Global Impresión of Change score
- PDS: Pain Dimension Scores
- POMS: Profile Of Mood States
- PPTi: Pressure Pain Threshold index
- PQH-13: Patient Health Questionnaire-13
- PSS: Percived Stress Scale
- QOLI: Quality Of Life Inventory
- RM: Resistencia Máxima
- SCL-90: Symptom Checklist 90
- SES: Self Efficacy Scale
- SF-36 PF: Short Form 36 subscale of Physical Function
- SIP-8: Sickness Impact Profile-8
- VNRS: Verbal Numeric Rating Scale
- WSAS: Work Social Adjustment Scale

## **II. RESUMEN:**

**Introducción:** el Síndrome de Fatiga Crónica (SFC) es una entidad clínica caracterizada por la presencia de fatiga grave e incapacitante, en combinación con un conjunto de síntomas físicos y psicológicos. Su etiología es desconocida y por tanto no existe un tratamiento curativo de la enfermedad. En la actualidad, las terapias utilizadas para el abordaje de este cuadro consisten en: ejercicio terapéutico graduado, terapia cognitivo conductual y terapia farmacológica.

**Objetivo:** realizar una revisión sistemática para recopilar y conocer los efectos y beneficios de las terapias actuales en el tratamiento del Síndrome de Fatiga Crónica.

**Métodos:** se realiza una búsqueda en las principales bases de datos (“Pubmed”, “PEDro” y “Medline”) y una posterior revisión bibliográfica de 16 ensayos clínicos aleatorizados, centrados en el abordaje del SFC desde el ejercicio terapéutico, la terapia cognitivo conductual y la terapia combinada.

**Resultados:** los resultados fueron alentadores para ambas terapias, obteniéndose efectos positivos en 14 de los 16 artículos estudiados, destacando fundamentalmente la mejoría clínicamente significativa en la fatiga y el funcionamiento físico general.

**Conclusión:** el ejercicio terapéutico graduado y la terapia cognitivo conductual, parecen intervenciones seguras y efectivas para el tratamiento del Síndrome de Fatiga Crónica.

### III. INTRODUCCIÓN:

#### 1. Fatiga: definición y clasificación

La *fatiga* se define como una sensación de agotamiento o dificultad que aparece al realizar una actividad física o mental, y no antes, y que no es superable con una mayor voluntad del paciente. Es importante diferenciar la fatiga de otros conceptos como el de *astenia* (que aparece posterior al esfuerzo y es superable), *disnea* (definida como dificultad respiratoria y que no suele estar presente en la fatiga), *debilidad* (relacionada con la actividad muscular), y *desánimo* o *decaimiento* (característico de la sintomatología depresiva)<sup>1,2</sup>.

Existen dos maneras de clasificar la fatiga:

Según su tiempo de evolución:

- Fatiga *aguda o transitoria*: es aquella que tiene un periodo definido de duración, siempre menor a 1 mes.
- Fatiga *prolongada*: que tiene duración mayor a 1 mes.
- Fatiga *crónica*: de duración mayor a 6 meses, ya sea de forma continuada o intermitente<sup>1,2,3</sup>.

Según su origen:

- Fatiga *normal o fisiológica*: es aquella que aparece después de un ejercicio físico o mental intenso. Siempre se recupera con el cese de la actividad o con reposo.
- Fatiga *patológica*: es la que se manifiesta sin una relación clara con un esfuerzo previo. Persiste a pesar del cese de la actividad que lo ha originado, y no mejora con el reposo. Este tipo de fatiga puede a su vez ser idiopática (si no existe causa reconocible) o secundaria (si está originada por enfermedades orgánicas o mentales)
- *Síndrome de fatiga crónica*: constituye una entidad especial de fatiga persistente con una sintomatología relacionada<sup>1</sup>.

## **2. Síndrome de fatiga crónica**

El “*síndrome de fatiga crónica*” (SFC) es una enfermedad compleja, de origen desconocido, caracterizada por la presencia de fatiga inexplicada, debilitante y grave ante pequeños esfuerzos físicos o mentales, que no se alivia con el reposo<sup>2,4,5</sup>. Requiere, además, el cumplimiento de unos criterios específicos<sup>1,6</sup>.

### 2.1. Epidemiología

La fatiga crónica es uno de los problemas más comunes que se contemplan en Atención Primaria<sup>3</sup>. Se estima que entre un 5 y un 20% de los pacientes que acuden a Atención Primaria, presentan fatiga de más de un mes en algún momento de su vida<sup>2</sup>.

La prevalencia del SFC varía dependiendo de los estudios. Sin embargo, los autores coinciden en que oscila entre el 1% y el 1/1000 de adultos de la población general<sup>1</sup>.

En España carecemos de estudios poblacionales clínicos<sup>2,4,6</sup>, por lo que se desconoce la prevalencia real<sup>2</sup>, pero se estima que puede estar entre 15.000 y 90.000 casos, muchos de ellos aún sin diagnosticar<sup>1</sup>.

El SFC es predominante en el sexo femenino<sup>2,4-6</sup>, afectando entre 2 y 7 veces más a mujeres que a varones<sup>2,5</sup>.

En general, los enfermos son adultos jóvenes<sup>4</sup>, predominantemente entre los 40 y 50 años<sup>2,5</sup>. Aun así, se han descrito casos en la infancia y la adolescencia, variando las cifras entre 0,05% y 0,1% con mayor prevalencia en adolescentes<sup>2,5,6</sup>.

El SFC implica una incapacidad laboral en más del 70% de los pacientes<sup>4</sup>.

Es frecuente presentar otras enfermedades comórbidas a lo largo del curso evolutivo de la enfermedad<sup>3</sup>. Hasta el 70% de los pacientes con SFC presentan simultáneamente síndrome de fibromialgia<sup>2,7</sup>. Además, muchos de ellos presentan enfermedades psiquiátricas, siendo la depresión y trastornos de ansiedad las más frecuentes<sup>3,5</sup>.

### 2.2. Etiopatogenia

La etiología del SFC, es poco conocida y puede ser muy variada<sup>3</sup>. En la actualidad, la hipótesis fisiopatológica más aceptada afirma que el SFC es una entidad plurifactorial<sup>5,6</sup>:

Partiendo de una base de predisposición (genética, algún trastorno psicológico o ciertas características de personalidad)<sup>3-6</sup>, existirían una serie de agentes infecciosos desencadenantes (virus herpes 6 y virus de Epstein Barr). En un momento inicial, provocarían alteraciones y disfunción en los linfocitos natural killer, lo que generaría un aumento de la respuesta inmunológica<sup>4,6</sup>.

Una vez producido, el SFC se perpetuaría por la interacción de factores psicológicos y físicos, entre los que se incluyen manifestaciones fisiológicas o somáticas (desacondicionamiento, cambios inmunológicos o alteraciones neuroendocrinas), factores cognitivos y de personalidad (creencias de enfermedad), respuestas emocionales (estrés, depresión o frustración) y determinados comportamientos (evitación del ejercicio). También juegan un importante papel los factores sociales o los procesos de estigmatización<sup>3,5</sup>.

### 2.3. Características clínicas

La presentación clínica del SFC es relativamente característica, homogénea<sup>1</sup> y de carácter fluctuante<sup>2</sup>.

El síntoma principal es la fatiga crónica (persistente o intermitente) en un paciente previamente sano y que no es resultado de esfuerzos recientes<sup>2,5</sup>.

Otros síntomas de interés son:

- Trastornos de concentración o memoria reciente
- Odinofagia
- Adenopatías cervicales o axilares dolorosas
- Mialgias
- Poliartralgias sin signos inflamatorios
- Cefalea de inicio reciente o de características diferentes a la habitual
- Sueño no reparador
- Malestar o fatiga postesfuerzo de duración superior a 24 horas<sup>1-6</sup>.

También podemos encontrar otros menos comunes como son náuseas, diarrea, dolor abdominal, anorexia, tos, escalofríos, irritabilidad, vértigo, lipotimia, síncope, visión borrosa, parestesias o exantema cutáneo<sup>2,5</sup>.

## 2.4. Diagnóstico

El diagnóstico del SFC es un diagnóstico de exclusión, ya que no existe ningún signo patognomónico ni pruebas específicas. Es importante realizar una anamnesis minuciosa, una exploración física completa y un uso adecuado de las pruebas complementarias<sup>2,4,6</sup>.

No hay criterios diagnósticos universales para el SFC, pero los más utilizados en la actualidad internacionalmente son los descritos según *Fukuda et al., 1994*<sup>1-6</sup>.

- Presencia de fatiga crónica inexplicada: de 6 meses de evolución, persistente o intermitente, que no mejora con el descanso, con inicio definido y que ocasiona una reducción de los niveles previos de la actividad cotidiana del paciente.
- Presencia de 4 o más de los síntomas secundarios, de duración mayor a 6 meses y posteriores a la aparición de la fatiga.
- Exclusión de otras patologías potencialmente causantes de fatiga crónica. Las principales enfermedades en las que se debe realizar un diagnóstico diferencial del SFC son fibromialgia, anemia, hipotiroidismo, miopatías estructurales, insuficiencia suprarrenal, enfermedades autoinmunes sistémicas, vasculitis, infecciones crónicas, miastenia, esclerosis múltiple y abuso de sustancias. También es imprescindible la realización de una valoración psicopatológica para detectar elementos depresivos o ansiosos significativos.

## 2.5. Pronóstico y evolución

Los estudios longitudinales muestran que entre el 17-67% de los pacientes mejoran. Aun así, tan sólo un 10% se recupera totalmente, y un 10-20% empeora durante su evolución<sup>5</sup>. Sin embargo, en ningún caso se observa un empeoramiento progresivo hacia una invalidez funcional importante, como puede suceder en las enfermedades neurodegenerativas o las distrofias musculares<sup>1</sup>.

Los niños y adolescentes presentan mejorías más evidentes que los adultos, con una recuperación total o parcial entre el 60-80% y una duración de la enfermedad de 37,5 a 49 meses<sup>5</sup>.

## 2.6. Tratamiento

Actualmente no existe ningún tratamiento con eficacia curativa contrastada en el SFC. Sin embargo, existen opciones terapéuticas sintomáticas o de soporte<sup>1,5,6</sup>.

Los objetivos del tratamiento van dirigidos a reducir los niveles de fatiga, el grado de dolor y a mejorar los niveles de actividad, adaptación y calidad de vida de los pacientes<sup>1,3,4</sup>.

## **3. Terapias para el tratamiento del SFC**

### 3.1. Tratamiento farmacológico

Las terapias farmacológicas que se han utilizado para el tratamiento del SFC son fundamentalmente ansiolíticos, antidepresivos, corticoesteroides y AINE<sup>1,3,4</sup>. Ninguno de ellos constituye un tratamiento específico para este síndrome, y los resultados tras su administración han sido más bien desalentadores<sup>3,6</sup>, ya que la mejoría que originan es relativa y únicamente en algunos aspectos de la enfermedad, pero no en la fatiga. A mayores, existe mala tolerancia general al tratamiento<sup>1</sup>.

### 3.2. Ejercicio terapéutico graduado

Se ha comprobado que el reposo prolongado en el SFC empeora el cuadro clínico<sup>3,5,7</sup>. El objetivo del ejercicio terapéutico graduado (ETG) es establecer un programa de fisioterapia activa, individualizada, adecuada y tolerable según la situación del paciente y la fase evolutiva de su enfermedad<sup>7</sup>.

Debe abordar el tratamiento del estrés, los deterioros posturales y de la movilidad, la disminución del rendimiento muscular y la capacidad cardiovascular. La actividad física debe realizarse de manera regular y variada, en periodos de entre 30 y 45 minutos. Es importante introducir el ejercicio poco a poco, aumentando la intensidad y duración a medida que los síntomas lo permitan<sup>7</sup> sin llegar a ser extenuante, ya que podría empeorar el cuadro<sup>1</sup>.

### 3.3. Terapia cognitivo conductual

La terapia cognitivo conductual (TCC) ha adquirido un importante avance en los últimos años. Se fundamenta en el desarrollo y utilización de habilidades de

afrontamiento y pensamientos constructivos para adaptarse al malestar relacionado con la enfermedad<sup>3,6</sup>.

Consiste en explicar al paciente la base psicológica del mantenimiento de la enfermedad y “reformularla”, haciéndolo partícipe de su recuperación mediante cambios conductuales. La intervención está basada en el control de la actividad, la reestructuración de pensamientos relacionados con la enfermedad y el afrontamiento del estrés cotidiano. También se revisan y modifican las actitudes desadaptativas, desde elevados niveles de perfeccionismo y metas poco realistas, hasta grandes oscilaciones en la actividad cotidiana. Asimismo, se enfoca la atención en la resolución de problemas relacionados con dificultades prácticas y se realiza un plan de prevención de recaídas<sup>3</sup>.

#### **IV. JUSTIFICACIÓN Y METODOLOGÍA:**

A pesar de su incidencia, sobre todo en la población femenina<sup>4,5</sup>, el SFC está infravalorado en numerosos casos, se malinterpreta su sintomatología y se prescribe, por tanto, un tratamiento inadecuado. La fatiga característica de este cuadro resulta incapacitante para muchas personas, llegando incluso a afectar a su actividad laboral, social y cotidiana<sup>4</sup>. Es por eso que conviene buscar un tratamiento eficiente y efectivo para este grupo poblacional, que aborde el cuadro desde un punto de vista multidisciplinar y acorde al estado del paciente.

#### **Objetivos:**

- Principal:
  - Realizar una revisión sistemática para recopilar y conocer los efectos y beneficios de las terapias actuales en el tratamiento del SFC.
- Secundarios:
  - Conocer en profundidad el síndrome de fatiga crónica y explicar su fisiopatología, clínica, diagnóstico y pronóstico.
  - Describir los efectos de las diferentes técnicas utilizadas actualmente para el tratamiento del SFC.
  - Analizar la efectividad de la terapia individual y multidisciplinar en el tratamiento del SFC.

#### **Criterios de inclusión/exclusión:**

##### *Criterios de inclusión:*

- Ensayo clínico aleatorizado controlado
- En humanos
- Que aborde el tratamiento del síndrome de fatiga crónica
- Publicados a partir de 2010
- En inglés y español

### *Criterios de exclusión:*

- Estudios duplicados
- Fatiga causada por otras enfermedades orgánicas (esclerosis múltiple, diabetes, cáncer...)
- Terapia únicamente farmacológica
- Terapia fundamentada en medicina alternativa (ejercicios “qigong”, acupuntura, yoga...)
- Protocolos de estudio o análisis coste-efecto
- No tener relación con la materia

### **Estrategia de búsqueda:**

Para desarrollar esta revisión bibliográfica se realizaron búsquedas en las principales bases de datos: “Pubmed”, “PEDro” y “Medline”.

Como palabras clave, se emplearon los términos “*chronic fatigue síndrome*”, “*exercise*” y “*cognitive behaviour therapy*”, y se realizaron las siguientes búsquedas:

- (chronic fatigue syndrome) AND (exercise)
- (chronic fatigue syndrome) AND (cognitive behaviour therapy)

Los filtros aplicados a la hora de realizar la búsqueda fueron: ensayo clínico aleatorizado controlado, publicación a partir de 2010, en humanos, en inglés y español. El proceso de búsqueda y selección de artículos queda resumido en la [Figura 1].

Para llevar a cabo la síntesis de resultados, se han descrito las variables: autor, año, referencia, tamaño y edad de la muestra, grupos de intervención, detalles de la intervención, parámetros medidos y resultados, recogidas en [Tabla 1], [Tabla 2], [Tabla 3].

El orden y estructuración de los diferentes estudios se organiza según la técnica de tratamiento utilizada, siendo primero el ejercicio terapéutico, en segundo lugar, la terapia cognitivo conductual, y por último una combinación de ambas terapias, ya sea una comparación entre ellas, o bien una terapia multidisciplinar, con utilización simultánea de ambas.

## V. SÍNTESIS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS:

### EJERCICIO TERAPÉUTICO GRADUADO

En primer lugar, *Clark L V, et al*<sup>8</sup> compararon la eficacia y seguridad del ejercicio terapéutico graduado autoadministrado unido a la atención médica especializada, frente a la atención médica aislada.

Los pacientes del grupo experimental realizaron un programa de 12 semanas de ejercicio terapéutico graduado siguiendo un folleto con recomendaciones y sesiones de orientación de fisioterapia. Fueron animados a marcarse unos objetivos de actividad, establecer una rutina diaria e ir aumentando progresivamente la duración e intensidad de la actividad física.

Al finalizar el estudio, los resultados mostraron cambios clínicamente significativos en la fatiga y el funcionamiento físico en el grupo experimental respecto al grupo control, siendo incluso mejor el resultado en los pacientes con peor estado físico basal. No se produjeron efectos adversos graves.

Por otra parte, *Meeus M, et al*<sup>9</sup> evaluaron la respuesta al ejercicio sobre la intensidad y modulación del dolor en 3 grupos de pacientes: sanos, con artritis reumatoide, y con SFC y fibromialgia comórbida.

Se les realizó un test submáximo incremental en un cicloergómetro durante 15' en dos condiciones: la primera tras la ingesta de paracetamol, y la segunda de un placebo.

Tras la realización de la prueba no se observaron cambios en la intensidad ni la modulación del dolor en ninguno de los grupos. Los pacientes con artritis reumatoide experimentaron un descenso significativo de la sumación temporal. Sin embargo, el grupo con SFC experimentó un descenso no significativo de la misma, y únicamente tras la ingesta de paracetamol. Los resultados positivos obtenidos, por tanto, en el grupo con SFC, se produjeron solo tras la administración de un analgésico, y aun así fueron inconcluyentes.

El objetivo del ensayo de *Gordon BA, et al*<sup>10</sup> fue investigar la diferencia en los efectos del ejercicio aeróbico graduado y el entrenamiento de resistencia progresiva en el SFC.

Para ello, los participantes realizaron un programa de intervención de 5 días por semana durante 4 semanas. El programa de ejercicio aeróbico consistió en 20-40' de ciclismo estático o cinta de correr al 40-60% de la FC<sub>máx</sub>, incrementando el tiempo y la intensidad a medida que el paciente se adaptaba al entrenamiento. La intervención en el grupo de resistencia progresiva incluyó un conjunto de 16 ejercicios de carga moderada y altas repeticiones para fomentar la fuerza y resistencia, con un aumento de las cargas en función de la adaptación.

Los resultados del estudio evidenciaron que ninguna intervención fue significativamente mejor que la otra en ningún parámetro. Aun así, la capacidad física y la calidad de vida mejoraron significativamente en los dos grupos, mientras que la severidad de la fatiga y los síntomas depresivos lo hicieron solo en el grupo de entrenamiento aeróbico.

En su estudio, *Guillamó E, et al*<sup>11</sup> examinaron la efectividad de un programa de reacondicionamiento físico incremental enfocado a aumentar la capacidad funcional de los pacientes con SFC.

El grupo experimental realizó un programa de reacondicionamiento de 24 semanas centrado en la fuerza, resistencia, equilibrio y propiocepción.

Los individuos que completaron el protocolo experimentaron un aumento del equilibrio estático y dinámico, así como un incremento significativo de la fuerza. También se observó una mejoría en la resistencia y en las evaluaciones funcionales, mientras que en el grupo control no se hallaron cambios.

La limitación principal de este estudio fue la elevada tasa de deserción durante la intervención (solo el 61% de los pacientes finalizaron el protocolo).

## TERAPIA COGNITIVO CONDUCTUAL

*López C, et al*<sup>12</sup> analizaron los efectos de un manejo cognitivo conductual del estrés sobre la calidad de vida, el estrés y los síntomas del SFC.

El grupo experimental realizó 12 reuniones grupales semanales de 2 horas, donde se trabajó la relajación y reestructuración cognitiva para reconocer los impactos físicos y

emocionales del estrés. El grupo control recibió un seminario de psicoeducación de medio día.

Los pacientes del grupo experimental mostraron una reducción significativa en la percepción del estrés y la gravedad de los síntomas, y una mejoría significativa de la calidad de vida en relación al grupo control.

Por su parte, *Friedberg F, et al*<sup>13</sup> evaluaron la eficacia de una terapia de autogestión cognitivo conductual en Atención Primaria sobre el impacto de la fatiga, el funcionamiento físico y los síntomas depresivos y ansiosos.

Los pacientes fueron divididos en 3 grupos. El primero recibió dos sesiones de autogestión individual dirigida y un folleto sobre el material trabajado, con el que afrontaron un periodo posterior de 3 meses de autogestión en su domicilio. El segundo grupo recibió 3 sesiones de educación sobre el monitoreo de síntomas para su puesta en práctica a domicilio, sin hacer recomendaciones conductuales explícitas ni implícitas. El tercero únicamente tratamiento médico habitual.

Los resultados mostraron una reducción significativa del impacto de la fatiga en el grupo de intervención en relación a los otros dos grupos control, aunque no hubo cambios significativos en el funcionamiento físico, depresión o ansiedad.

*Wiborg JF, et al*<sup>14</sup> evaluaron la eficacia de la terapia cognitivo conductual (TCC) grupal en personas con SFC e investigaron la relación entre la efectividad del tratamiento y el número de pacientes incluidos en cada grupo.

Los participantes fueron divididos en 3 grupos. Dos de ellos recibieron TCC, difiriendo únicamente en el tamaño del grupo (8 personas y 2 terapeutas, o 4 personas y 1 terapeuta). El tercero fue un grupo control de pacientes en lista de espera. La intervención incluyó 12 sesiones de 2 horas en un periodo de 6 meses, enfocadas a establecer objetivos personales y cambios en la conducta tales como higiene del sueño, aumento gradual de actividades y reestructuración de creencias relacionadas con la fatiga (sin un programa formal de ejercicio).

Al finalizar el estudio, los grupos de intervención experimentaron mejorías significativas en la fatiga, el deterioro general, el funcionamiento físico y el estrés en comparación con el grupo control, independientemente del tamaño grupal.

El objetivo de *Janse A, et al*<sup>15</sup> fue examinar la eficacia de la TCC vía internet.

La intervención incluyó 7 módulos online cuyo objetivo era cambiar los comportamientos y creencias relacionados con la fatiga, y un posterior periodo de seguimiento con retroalimentación por parte de un terapeuta. Un grupo recibió retroalimentación por protocolo, y otro, retroalimentación a demanda. El tercero fue un grupo control en lista de espera.

Al finalizar el estudio, los pacientes de los dos grupos experimentales refirieron un descenso significativo en la fatiga, el deterioro general y el estrés, y una mejoría del funcionamiento físico en comparación con el grupo control. No hubo diferencias significativas entre los dos grupos de intervención, salvo menor tiempo invertido por el terapeuta en el grupo de retroalimentación a demanda.

*Nijhof SL, et al*<sup>16</sup> analizaron la efectividad en adolescentes de una terapia cognitivo conductual vía internet (TCCi) en comparación con los cuidados habituales del SFC.

La TCCi incluía un bloque psicoeducacional sobre la enfermedad y otro de terapia, formado por 21 módulos que los pacientes iban superando con ayuda de un terapeuta vía e-mail. Por su parte, la terapia habitual incluía un programa de rehabilitación individual basado en TCC cara a cara y/o ejercicio terapéutico graduado.

Todas las variables valoradas (asistencia a la escuela, severidad de la fatiga, funcionamiento físico y autopercepción de la mejoría) fueron significativamente mejores en el grupo de TCCi en comparación con el grupo control.

### TERAPIA COMBINADA

En el estudio de *Núñez M, et al*<sup>17</sup> se evaluó la efectividad de un tratamiento multidisciplinar basado en ejercicio terapéutico graduado, terapia cognitivo conductual y tratamiento médico habitual, en comparación con el tratamiento médico habitual aislado.

La intervención del grupo experimental incluyó 9 sesiones de TCC enfocada a la modificación de actitudes catastróficas y frente al dolor, psicoeducación sobre la enfermedad, relajación e higiene del sueño, e incremento de la atención y la memoria.

A su vez, recibieron 3 meses de ETG, en el que se fue incrementando la actividad física (marcha) desde 10 minutos hasta un máximo de 40 al día según las capacidades de los pacientes. También se realizaron otras actividades como ejercicios de flexibilidad y relajación. Además, recibieron su tratamiento médico habitual. Por su parte, el grupo control recibió únicamente tratamiento médico.

Los resultados mostraron que, tras un periodo de 12 meses, los pacientes experimentaron un empeoramiento significativo del funcionamiento físico y dolor corporal en el grupo de intervención en comparación con el inicio del estudio y con el grupo control, y un aumento significativo de las comorbilidades en ambos grupos.

Por otra parte, *Vos-Vromans DCWM, et al*<sup>18</sup> analizaron la efectividad de tratamiento del SFC mediante terapia multidisciplinar en comparación con terapia cognitivo conductual.

La TCC se basó en la reestructuración del pensamiento en cuanto a la fatiga y sus síntomas, higiene del sueño e incremento gradual de la actividad física en casa, durante 6 meses de intervención y 16 horas de asesoramiento total. La terapia multidisciplinar, por su parte, incluyó una intervención individualizada de diferentes aspectos de la enfermedad: TCC para modificar las creencias y estrategias comportamentales, educación sobre la fatiga y aumento gradual de la actividad física y mental, higiene del sueño y reintegración social.

Los resultados obtenidos mostraron una disminución significativa de la fatiga y un aumento de la calidad de vida en ambos grupos, aunque sin diferencias significativas entre ellos a las 26 semanas. A las 52 semanas, el nivel de fatiga aumentó en el grupo de TCC mientras que se mantuvo en el grupo de terapia multidisciplinar. No hubo diferencias significativas entre grupos en variables como el funcionamiento físico, síntomas psicológicos, actividad física y satisfacción con la vida, aunque el grado de satisfacción con la terapia fue mayor en el grupo de tratamiento multidisciplinar.

Una de las limitaciones más importantes en este estudio es la diferencia de horas invertidas entre el grupo de terapia multidisciplinar (44,5 horas) y el de TCC (16h).

En su artículo, el objetivo de *Risdale L, et al*<sup>19</sup> fue evaluar y comparar la efectividad de 3 tratamientos diferentes para el SFC en Atención Primaria.

El primer grupo, realizó un programa de 8 sesiones de ETG individual en forma de caminata, con un incremento gradual de la actividad según el progreso y la adaptación de la FC al ejercicio. El segundo grupo recibió 8 sesiones de 50 minutos de asesoramiento que alentó al paciente a reflexionar sobre sus experiencias, dificultades y pensamientos para modificar su actitud frente a la enfermedad y la angustia. El tercer grupo recibió cuidado habitual y un folleto de TCC sobre la fatiga.

Al finalizar el estudio se evidenció una disminución de la fatiga en los 3 grupos, aunque sin diferencias significativas entre ellos. Tampoco hubo diferencias en la ansiedad, la depresión ni el deterioro funcional en los 3 grupos, ni a los 6 ni a los 12 meses del tratamiento. La insatisfacción general con el tratamiento fue alta, aunque fue menor en el grupo de ejercicio terapéutico y el de consejo.

*White PD, et al*<sup>20</sup> plantearon la hipótesis de que el control médico habitual unido al ejercicio terapéutico gradual, a la terapia cognitivo conductual, o a la terapia de adaptación al dolor (TAD), sería más efectiva que la terapia médica aislada.

Para ello crearon el denominado “ensayo PACE”, en el que dividieron a los 640 participantes de su estudio en 4 grupos en función de las distintas terapias. La intervención en el grupo de control médico especializado (CME) incluyó terapia farmacológica sintomática y consejo genérico sobre la enfermedad. En el de CME y TAD, se basaba en planear y organizar la actividad para evitar la fatiga y adaptarse óptimamente a la enfermedad. En el grupo de CME y TCC, intentaron cambiar los factores comportamentales que perpetuaban la enfermedad, incrementar gradualmente la actividad mental y física, y ayuda para vencer obstáculos emocionales. Por último, el grupo de CME y ETG reintegró a los pacientes en la actividad física de manera gradual para revertir el desacondicionamiento físico. Realizaron ejercicios frecuentemente de marcha, incrementando el requerimiento aeróbico mediante el monitoreo de la FC. Las mediciones principales fueron la fatiga, el funcionamiento físico y la seguridad de las intervenciones, al inicio del tratamiento, a las 12 semanas, a las 24 semanas (final de la terapia) y como seguimiento a las 52 semanas.

Los resultados obtenidos fueron favorables para el grupo de TCC y ETG en comparación con el CME y TAD, con mejorías en la fatiga y el funcionamiento físico en los dos primeros. No hubo efectos adversos graves y, al contrario de lo hipotetizado

al principio del estudio, la terapia de adaptación al dolor no fue superior a la terapia farmacológica aislada, sino que los resultados obtenidos entre ellos fueron similares.

En 2013 *White PD, et al*<sup>21</sup>, realizaron otro estudio cuyo objetivo era evaluar la recuperación de los pacientes que participaron en el ensayo PACE para así examinar la efectividad de las diferentes terapias.

Para ello, se definieron unos criterios clínicos y jerárquicos de recuperación basados en el nivel de fatiga, el funcionamiento físico, el cambio general en la salud y las puntuaciones en las escalas de presencia de SFC o encefalomiелitis miálgica (EM).

585 pacientes fueron evaluados con un cuestionario postal 52 semanas después de finalizar el tratamiento, de los cuales se habían recuperado: TCC: 22%, ETG: 22%, TAD: 8%, CME: 7%. La recuperación del SFC parece posible, siendo las terapias más efectivas para conseguirlo la TCC y el ETG, como planteaba la hipótesis inicial.

La limitación fundamental de este ensayo es la ausencia de una herramienta de medición general válida para la recuperación.

En 2014 *Boruke JH, et al*<sup>22</sup> realizaron un tercer estudio, esta vez para analizar la respuesta del “ensayo PACE” sobre el dolor en pacientes con SFC y su relación con los cambios en la fatiga y la aparición de fibromialgia comórbida. Los puntos dolorosos más frecuentes en el SFC son el dolor muscular, de rodilla, de cabeza, de garganta y la presencia de ganglios linfáticos hipersensibles, de los cuales se valoraron los dos más comunes: el dolor muscular y de rodilla.

El análisis mostró una reducción significativa del dolor muscular en TCC y ETG vs CME, y de ETG vs TAD. También se observó una reducción significativa del dolor de rodilla en TCC y ETG vs TAD. Aun así, los cambios en el dolor fueron independientes de la variación en la fatiga. Además, la comorbilidad con fibromialgia disminuyó en el grupo de ETG vs CME.

Por último, en 2015 *Sharpe M, et al*<sup>23</sup> realizaron un último estudio cuyo objetivo fue evaluar las diferencias en los resultados a largo plazo en relación con los originales en el ensayo PACE.

Para ello el 75% de los participantes en el ensayo (481) correspondientes a los 4 diferentes grupos, rellenaron unos cuestionarios dos años y medio después de finalizar el estudio, en los cuales se midieron fundamentalmente la severidad de la fatiga, el

funcionamiento físico, el cambio percibido en la salud desde el estudio y la mejoría autoevaluada en las actividades de la vida diaria. Alrededor del 50% de los pacientes habían recibido tratamiento adicional tras haber finalizado el estudio, y más frecuentemente en los grupos de TAD y CME.

Los resultados obtenidos indicaron que las mejorías en los grupos de TCC y ETG se mantuvieron en parámetros como la fatiga, el funcionamiento físico, la mejoría en actividades de la vida diaria y el cambio percibido en la salud. Por su parte, los participantes originales de los grupos de TAD y CME refirieron mejorías en la fatiga, la función física y en las actividades diarias en comparación a las mediciones realizadas al año del estudio. Aun así, esos resultados podrían deberse a la frecuente presencia de tratamiento posterior al estudio, generalmente terapia de ETG o TCC.

## VI. DISCUSIÓN:

En la presente revisión sistemática se analizaron 16 artículos sobre el tratamiento del SFC, todos ellos ensayos clínicos aleatorizados. Todos son estudios longitudinales prospectivos, menos el de *Meeus M, et al*<sup>9</sup> que es transversal.

Cabe destacar que, en todos los estudios examinados, el número de mujeres es muy superior al de hombres, y las edades de los participantes están comprendidas entre 23 y 63 años, a excepción de dos estudios centrados en adolescentes<sup>10,16</sup>, ambos con edades entre 14 y 17 años.

La duración de las intervenciones abarca desde 4 semanas a 6 meses, a excepción del estudio transversal<sup>9</sup> que se lleva a cabo en un periodo de 7 días. Las mediciones, sin embargo, se alargan en varios de ellos hasta las 52 semanas posteriores a la aleatorización, y uno incluso hasta los 2,5 años posteriores<sup>23</sup> (el único que evalúa el efecto de la terapia a largo plazo).

Los parámetros principales analizados son la severidad de la fatiga, examinado en 12 de los 16 estudios, el funcionamiento físico en 9, la depresión y estrés en 8, y la calidad de vida en 7 de ellos. Entre otras mediciones destacaron el deterioro funcional, evaluado en 2 artículos, los efectos adversos en 3, la actividad física en otros 3 y la satisfacción con la terapia en 4 de ellos.

Los resultados en general fueron alentadores para las dos terapias.

Desde el enfoque del ejercicio terapéutico, se obtuvieron resultados positivos en 3 de los 4 estudios analizados en relación con la fatiga y las capacidades físicas. En los estudios de *Clark L V, et al*<sup>9</sup> y *Guillermo E, et al*<sup>11</sup>, los dos grupos de intervención experimentaron mejorías significativas en relación a los grupos control. En el estudio de *Gordon BA, et al*<sup>10</sup>, ninguna intervención (ejercicio aeróbico gradual o entrenamiento de resistencia progresiva) fue significativamente superior, aunque ambos grupos refirieron mejorías clínicamente significativas. El único ensayo en el que no se obtuvieron resultados satisfactorios fue el de *Meeus M, et al*<sup>9</sup>, en el que las disminuciones en el dolor fueron inconcluyentes, y se produjeron únicamente tras la ingesta de un analgésico.

Por su parte, la terapia cognitivo conductual resultó efectiva en los 5 estudios analizados, destacando sobre todo una mejoría significativa de la fatiga en todos los grupos experimentales respecto a los grupos control. La intervención difirió en los distintos estudios, incluyendo TCC grupal en los estudios de *Lopez C, et al*<sup>12</sup> y *Wiborg JF, et al*<sup>14</sup>, TCC autogestionada en el estudio de *Friedberg F, et al*<sup>13</sup>, y TCCi en los estudios de *Janse A, et al*<sup>15</sup> y *Nijhof SL, et al*<sup>16</sup>. A pesar de sus diferencias en el abordaje, todas parecen ser eficaces y eficientes en el tratamiento del SFC.

En los últimos 7 ensayos analizados cabe diferenciar dos grupos:

En el primero se analizan dos estudios enfocados en una terapia multidisciplinar (basada en la combinación de ejercicio terapéutico graduado, terapia cognitivo conductual y atención médica especializada) en comparación con terapias aisladas (bien sea el tratamiento farmacológico<sup>17</sup> o bien la TCC aislada<sup>18</sup>). En el estudio de *Núñez M, et al*<sup>17</sup>, se produce un claro empeoramiento de los parámetros analizados tras la terapia multidisciplinar, mientras que, en el de *Vos-Vromans DCWM, et al*<sup>18</sup>, se obtienen resultados positivos, reduciendo clínicamente la fatiga tras el estudio y manteniéndose esta reducción en un período de 52 semanas.

El segundo grupo está compuesto por 5 estudios que comparan la eficacia del ejercicio terapéutico graduado en contraposición con la terapia cognitivo conductual. En el estudio de *Risdale L, et al*<sup>19</sup>, se refleja una reducción de la fatiga en ambos grupos de intervención, sin diferencias significativas entre ellos en ningún parámetro. Por otra parte, se analiza el “ensayo PACE”<sup>20-23</sup>, en el que se comparan 4 terapias, resultando ser el ejercicio terapéutico graduado y la terapia cognitivo conductual combinadas con tratamiento médico las más eficaces en relación a la fatiga, el dolor y la recuperación a corto y largo plazo.

La efectividad de la mayoría de los estudios podría ser explicada mediante diferentes teorías. En primer lugar, el ejercicio terapéutico graduado revertiría el estado de desacondicionamiento físico de los pacientes, evitando así la retroalimentación y perpetuación del síndrome. Por otra parte, la terapia cognitivo conductual desarrollaría el manejo de emociones y cambios de conducta, que resultan beneficiosos para la alteración anímica presente en muchos pacientes con SFC. En relación a la terapia multidisciplinar, el éxito del tratamiento podría deberse a la individualización del

tratamiento y su abordaje desde diferentes especialidades sanitarias, aportando cada una, una visión de la enfermedad desde su propio ámbito.

En cuanto a los resultados negativos obtenidos en dos de los estudios<sup>9,17</sup>, podría explicarse por tratarse de una prueba de esfuerzo submáxima en el estudio de *Meeus M, et al*<sup>9</sup>, en vez de un programa de reentrenamiento progresivo; y por la sobrecarga terapéutica experimentada por los pacientes en el estudio de *Núñez M, et al*<sup>17</sup>, al realizar 2 sesiones por semana de TCC y 3 sesiones por semana de ETG durante un periodo de 3 meses.

Tras el análisis de los estudios se encontraron varias limitaciones.

En primer lugar, cabe destacar la enorme variabilidad entre los diferentes estudios en relación a:

- El tamaño muestral (entre 22 y 640 participantes), que dificulta la comparación y el análisis de relevancia de los resultados. Asimismo, los ensayos con tamaños de muestra pequeños entorpecen la comparación del grupo experimental con el grupo control.
- Las intervenciones realizadas, puesto que no existe ningún protocolo estandarizado de diagnóstico ni tratamiento, ya sea enfocado al control médico especializado o la terapia conductual y ejercicio físico.
- Además, el número de mujeres presentes en los estudios es muy superior al de hombres, y frecuentemente los resultados son extendidos a la población general (aunque por el momento no se ha encontrado relación entre el sexo y la eficacia del tratamiento)

En segundo lugar, destaca la elevada tasa de abandono y diferencias en el número de deserciones en los diferentes grupos, lo que podría condicionar el resultado del estudio.

También es importante remarcar la ausencia de técnicas de medición objetivas de los distintos parámetros, sobre todo la fatiga, ya que la mayoría de cuestionarios son autoevaluados, con su consiguiente componente subjetivo.

Por último, la ausencia de un mayor número de estudios que evalúen los efectos a largo plazo pone en entredicho la efectividad de las distintas terapias a lo largo del tiempo.

En estudios futuros sería interesante tener en cuenta algunos factores:

- Homogeneizar al máximo posible las variables de los estudios, tales como el tamaño muestral, los criterios diagnósticos o el tiempo de intervención entre los diferentes grupos.
- Seguir evaluando la eficacia de una terapia multidisciplinar desde diferentes ámbitos sanitarios, e intentar crear protocolos estandarizados y herramientas de valoración más objetivas de los diferentes parámetros.
- Crear ensayos enfocados en el estudio de las moléculas y neurotransmisores implicados en la producción y perpetuación del SFC, para conseguir así un tratamiento curativo de la patología y no uno meramente paliativo.
- Centrarse en la medición de la fatiga posterior al ejercicio (que es el síntoma más habitual del SFC) en vez de a largo plazo.
- Comparar la efectividad de un tratamiento grupal frente a uno individual, para comprobar la importancia de la terapia individualizada en este cuadro.

## **VII. CONCLUSIÓN:**

Tras la realización de esta revisión sistemática, se puede concluir que el ejercicio terapéutico graduado y la terapia cognitivo conductual parecen ser intervenciones efectivas y seguras para el tratamiento del SFC. La importancia de una terapia individualizada y adaptada al estado y evolución del paciente parecen esenciales en el éxito de la misma.

En estudios futuros sería interesante seguir evaluando la eficacia de una terapia multidisciplinar desde diferentes ámbitos sanitarios y desarrollar protocolos de tratamiento estandarizados, así como fomentar la búsqueda de un tratamiento curativo para esta patología.

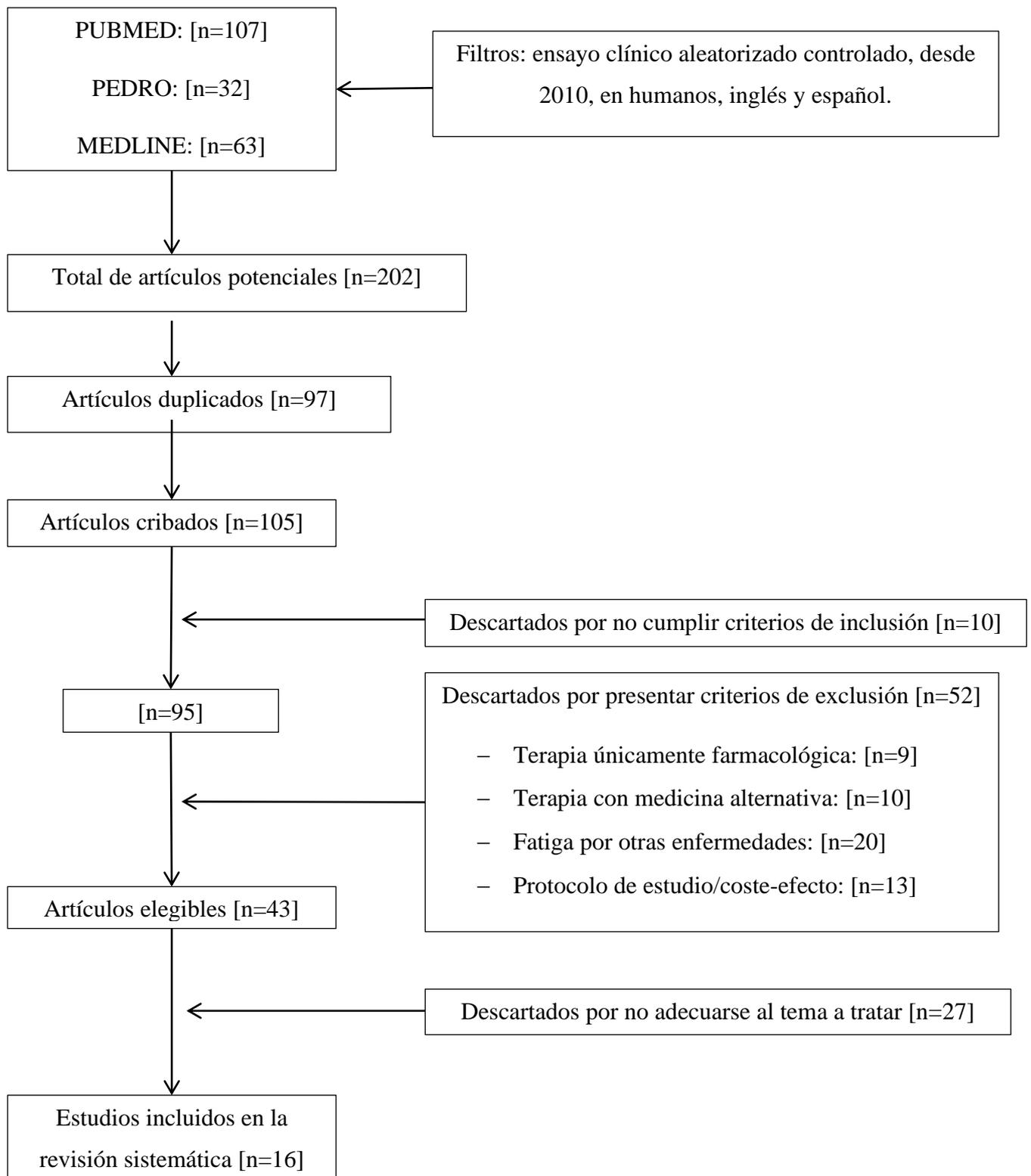
## VIII. BIBLIOGRAFÍA:

1. Solà JF. El síndrome de fatiga crónica. *56 Med Integral*. 2002; 40(2):56–63.
2. Javier F, Hernández BC, Benot E, Barbado M, Fj H, Cerezo G, et al. El síndrome de fatiga crónica y su diagnóstico en Medicina Interna. 2006; 23(5):238–44.
3. Sandín B. El síndrome de fatiga crónica: características Psicológicas y Terapia Cognitivo-Conductual. *Rev Psicopatología y Psicol Clínica*. 2005; 10(1):85–94.
4. Oliveres À, Alegre Ana María García-qunitana JY, Médico Delfos Barcelona España C. Puntos clave El síndrome de la fatiga crónica. 2003; 2(1):39–43
5. Cubillo Badilla B. Síndrome de fatiga crónica salud pública. *Revista médica Costa Rica y centroamerica LXX*. 2013; 70(607):423–8.
6. Sánchez Rodríguez A, González Maroño C, Sánchez Ledesma M. Síndrome de fatiga crónica: Un síndrome en busca de definición. *Rev Clin Esp*. 2005; 205(2):70–4.
7. Hall CM, Brody LT. *Ejercicio Terapéutico Recuperación funcional*. ed. Paidotribo; 2006
8. Clark L V., Pesola F, Thomas JM, Vergara-Williamson M, Beynon M, White PD. Guided graded exercise self-help plus specialist medical care versus specialist medical care alone for chronic fatigue syndrome (GETSET): a pragmatic randomised controlled trial. *Lancet*. 2017; 390(10092):363–73.
9. Meeus M, Hermans L, Ickmans K, Struyf F, Van Cauwenbergh D, Bronckaerts L, et al. Endogenous pain modulation in response to exercise in patients with rheumatoid arthritis, patients with chronic fatigue syndrome and comorbid fibromyalgia, and healthy controls: A double-blind randomized controlled trial. *Pain Pract*. 2015; 15(2):98–106.
10. Gordon BA, Knapman LM, Lubitz L. Graduated exercise training and progressive resistance training in adolescents with chronic fatigue syndrome: A randomized controlled pilot study. *Clin Rehabil*. 2010; 24(12):1072–9.
11. Guillamo E, Barbany JR, Blazquez A, Delicado MC, Ventura JL, Javierre C. Physical effects of a reconditioning programme in a group of chronic fatigue syndrome patients. *J Sports Med Phys Fitness*. 2016; 56(5):579–86.
12. Lopez C, Antoni M, Penedo F, Weiss D, Cruess S, Segotas MC, et al. A pilot study of cognitive behavioral stress management effects on stress, quality of life, and

- symptoms in persons with chronic fatigue syndrome. *J Psychosom Res.* 2011; 70(4):328–34.
13. Friedberg F, Napoli A, Coronel J, Adamowicz J, Seva V, Caikauskaite I, et al. Chronic fatigue self-management in primary care: A randomized trial. *Psychosom Med.* 2013; 75(7):650–7.
  14. Wiborg JF, Van Bussel J, Van Dijk A, Bleijenberg G, Knoop H. Randomised Controlled Trial of Cognitive Behaviour Therapy Delivered in Groups of Patients with Chronic Fatigue Syndrome. *Psychother Psychosom.* 2015; 84(6):368–76.
  15. Janse A, Worm-Smeitink M, Bleijenberg G, Donders R, Knoop H. Efficacy of web-based cognitive-behavioural therapy for chronic fatigue syndrome: Randomised controlled trial. *Br J Psychiatry.* 2018; 212(2):112–8.
  16. Nijhof SL, Bleijenberg G, Uiterwaal CSPM, Kimpen JLL, van de Putte EM. Effectiveness of internet-based cognitive behavioural treatment for adolescents with chronic fatigue syndrome (FITNET): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2012; 379(9824):1412–8.
  17. Núñez M, Fernández-Solà J, Nuñez E, Fernández-Huerta JM, Godás-Sieso T, Gomez-Gil E. Health-related quality of life in patients with chronic fatigue syndrome: Group cognitive behavioural therapy and graded exercise versus usual treatment. A randomised controlled trial with 1 year of follow-up. *Clin Rheumatol.* 2011; 30(3):381–9.
  18. Vos-Vromans DCWM, Smeets RJEM, Huijnen IPJ, Köke AJA, Hitters WMGC, Rijnders LJM, et al. Multidisciplinary rehabilitation treatment versus cognitive behavioural therapy for patients with chronic fatigue syndrome: A randomized controlled trial. *J Intern Med.* 2016; 279(3):268–82.
  19. Ridsdale L, Hurley M, King M, McCrone P, Donaldson N. The effect of counselling, graded exercise and usual care for people with chronic fatigue in primary care: A randomized trial. *Psychol Med.* 2012; 42(10):2217–24.
  20. White PD, Goldsmith K, Johnson AL, Potts L, Walwyn R, Decesare JC, et al. 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(9768):823–36.
  21. White PD, Goldsmith K, Johnson AL, Chalder T, Sharpe M. Recovery from chronic fatigue syndrome after treatments given in the PACE trial. *Psychol Med.* 2013; 43(10):2227–35.

22. Bourke JH, Johnson AL, Sharpe M, Chalder T, White PD. Pain in chronic fatigue syndrome: Response to rehabilitative treatments in the PACE trial. *Psychol Med.* 2014; 44(7):1545–52.
23. Sharpe M, Goldsmith KA, Johnson AL, Chalder T, Walker J, White PD. Rehabilitative treatments for chronic fatigue syndrome: Long-term follow-up from the PACE trial. *The Lancet Psychiatry.* 2015; 2(12):1067–74.

## IX. ANEXOS:



[Figura 1] Selección de artículos. Diagrama de flujos.

Referencia	Muestra	Edades	Grupos	Intervención	Parámetros	Resultados
<i>Clark L V, et al</i> <sup>8</sup>  The lancet 2017	211 (199*)  M:167/ H:44	26-51  38.1± 11.1  38.7± 12.7	<u>Grupo experimental:</u> ETGA+ atención médica especializada [n=107]  <u>Grupo control:</u> Cuidado médico especializado [n=104]  Duración: 12 semanas	4 sesiones fisioterapia de guía (90' máx) + folleto de ejercicios del NICE y PACE  Cuidado médico especializado habitual	Fatiga: <i>CFQ</i> Función física: <i>SF-36</i> Ansiedad/depresión: <i>HADS</i> Cambios en la salud: <i>CGI</i> Salud general: <i>PHQ-13</i> Calidad de vida: <i>EQ-5D</i> Funcionamiento global: <i>WSAS</i> Actividad física: <i>IPAQ</i> Reacciones adversas	Grupo experimental: a las 12 semanas, reducción de la fatiga y mejoría de la función física en comparación con control. No reacciones adversas. 85% satisfacción ETGA más útil en pacientes con peor estado físico
<i>Meeus M, et al</i> <sup>9</sup>  Pain practice 2015	53 (52*)  M:53	27-63 SFC: 44.58± 7.34 AR: 54.25± 8.36 GC: 41.06± 14.48	<u>Grupo SFC</u> [n=19]  <u>Grupo AR</u> [n=16]  <u>Grupo control</u> [n=18]  Duración: 7 días	Test de ejercicio submáximo incremental en cicloergómetro. 15', paracetamol/placebo	Intensidad del dolor: <i>VNRS</i> Umbral de dolor: <i>PPTi</i> Modulación del dolor condicionado	SFC: descenso no significativo de ST solo tras paracetamol. AR: descenso de ST tras paracetamol y placebo. Control: sin cambios paracetamol/placebo.
<i>Gordon B, et al</i> <sup>10</sup>  Clinical rehabilitation 2010	22	14-17  15.9± 1.2	<u>Grupo 1:</u> ejercicio aeróbico graduado [n=11]	20-40' de ciclismo estático /cinta de correr al 40-60% FCmax. Incremento en tpo/intensidad según adaptación	Fatiga: <i>FSS</i> Función física: <i>SF-36</i> Depresión: <i>BDI</i> Tolerancia al ejercicio: <i>Landice L8</i> Fuerza/ resistencia muscular: <i>RM</i>	Aumento de capacidad física y calidad de vida ambos grupos. Ninguna intervención fue significativamente mejor. Mejoría de fatiga y depresión en entrenamiento aeróbico

			<u>Grupo 2:</u> ejercicio de resistencia progresiva [n=11] Duración: 4 semanas	16 ejercicios de carga moderada y 10-15 repeticiones. Incremento en carga/repeticiones según adaptación		
<b>Guillamo E, et al<sup>11</sup></b> Journal of sports medicine and physical fitness 2016	68 (50*)	-	<u>Grupo experimental:</u> Reacondicionamiento funcional [n=46] <u>Grupo control:</u> [n=22] Duración: 6 meses	12 semanas entrenamiento en laboratorio + 12 semanas de entrenamiento en casa	Equilibrio estático y dinámico Fuerza máxima Resistencia Calidad de vida	61% finalizaron protocolo Grupo experimental: Mejoría en equilibrio, fuerza, resistencia y evaluaciones funcionales Grupo control: sin cambios

[Tabla 1] Análisis de estudios. Ejercicio terapéutico graduado

\* (número que pacientes que finalizaron el estudio)

M: mujeres, H: Hombres, ETGA: Ejercicio Terapéutico Graduado Autogestionado, SFC: Síndrome de Fatiga Crónica, AR: Atritis Reumatoide. **Escalas:** CFQ: Chadler Fatigue Questionnaire, SF36-PF: Short Form 36 subscale of Physical Function, CGI: Clinical Global Impressions Scale, HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale, PQH-13: Patient Health Questionnaire-13 , EQ-5D: Euroqol Questionnaire, WSAS: Work And Social Adjustment Scale , IPAQ: International Physical Activity Questionnaire, VNRS: Verbal Numeric Rating Scale, PPTi: Pressure Pain Threshold index, FCMax: frecuencia cardiaca máxima, RM: resistencia máxima, BDI: becks depression index, FSS: fatigue severity subscale

Referencia	Muestra	Edades	Grupos	Intervención	Parámetros	Resultados
<i>Lopez C, et al</i> <sup>12</sup> Journal of psychosomatic Research 2011	69 (58*) M:61/ H:8	36-56 45.9± 9.3	<u>Grupo experimental:</u> terapia cognitivo conductual [n=44]  <u>Grupo control:</u> seminario de psicoeducación [n=25]  Duración: 3 meses	12 reuniones semanales grupales de 2h. Relajación (20-30') + didáctica y discusión de reestructuración cognitiva sobre estresores (90')  Seminario de ½ día sobre estrategias conductuales del estrés	Estrés percibido: <i>PSS</i> Estado de ánimo: <i>POMS</i> Calidad de vida: <i>QOLI</i> Sintomatología del SFC: <i>criterios CDC</i>	Grupo experimental: mejoría en todos los parámetros evaluados en comparación con grupo control
<i>Friedberg F, et al</i> <sup>13</sup> Psychosomatic medicine 2013	111 (89*) M:86/ H:25	27-58 GE: 42.47± 15.45  GC1: 42.49± 12.10  GC2: 43.64± 13.34	<u>Grupo experimental:</u> autogestión cognitivo conductual [n=37]  <u>Grupo control 1:</u> Monitoreo de síntomas [n=38]  <u>Grupo control 2:</u> Control habitual [n=36]  Duración: 3 meses	1 sesión educacional SFC+ 1 sesión de planificación de la autogestión (folleto) + 3 meses de autogestión individual (diario web)  2 sesiones educacionales de monitoreo de síntomas+ 3 meses de automonitoreo en hogar. No recomendaciones conductuales  Tratamiento médico habitual	Fatiga: <i>FSS</i> Función física: <i>SF-36</i> Depresión: <i>BDI</i> Ansiedad: <i>BAI</i>	Disminución clínicamente significativa de la fatiga en el grupo de intervención respecto a los 2 grupos control. No cambios significativos en función física, depresión o ansiedad. Tasa de deserción alta a los 12 meses. Mejoría clínicamente significativa a los 12 meses.

<p><b>Wiborg JF, et al<sup>14</sup></b></p> <p>Psychotherapy and psychosomatics 2015</p>	<p>204 (170*)</p> <p>M:157/ H: 47</p>	<p>26-50</p> <p>GE: 38.1± 11.5</p> <p>GC: 37.3± 10.8</p>	<p><u>Grupo experimental:</u> terapia cognitivo conductual grupal GE 1: 8 personas/2 terapeutas [n=68] GE 2: 4 personas/1 terapeuta [n=68]</p> <p><u>Grupo control:</u> lista de espera [n=68]</p> <p>Duración: 6 meses</p>	<p>12 sesiones grupales de 2 horas: Establecimiento de objetivos personales + reeducación del sueño + cambio de creencias sobre fatiga + aumento gradual de AVD</p>	<p>Fatiga: <i>FSS</i> Función física: <i>SF-36</i> Estrés: <i>SCL-90</i> Deterioro general: <i>SIP</i></p>	<p>Mejoría significativa en todos los parámetros en el grupo experimental respecto al control (sobre todo en fatiga y deterioro general) Mejoría significativa en tasas de recuperación en el grupo de intervención. El tamaño grupal no afectó a la eficacia de la intervención.</p>
<p><b>Janse A, et al<sup>15</sup></b></p> <p>British journal of psychiatry 2018</p>	<p>240 (234*)</p> <p>M:145/ H: 95</p>	<p>23-53</p> <p>1: 36.6 ±12.8</p> <p>2:36.4 ±12.4</p> <p>3:39.9 ±12.9</p>	<p><u>Grupo 1:</u> TCCi con retroalimentación por protocolo [n=80]</p> <p><u>Grupo 2:</u> TCCi con retroalimentación a demanda [n=80]</p> <p><u>Grupo control:</u> lista de espera [n=80]</p> <p>Duración: 6 meses</p>	<p>Intervenciones: 7 módulos online de TCC:</p> <p>Grupo 1: retroalimentación y recordatorio del terapeuta siguiendo protocolo.</p> <p>Grupo 2: retroalimentación a demanda del paciente, sin recordatorio.</p>	<p>Fatiga: <i>FSS</i> Función física: <i>SF-36</i> Estrés: <i>SCL-90</i> Deterioro funcional: <i>SIP8</i> Tiempo invertido por el terapeuta: <i>h</i> Efectos adversos</p>	<p>Mejoría significativa de fatiga + función física + estrés en ambas TCCi sobre la lista de espera. No diferencias significativas entre grupos de intervención. Menor tiempo invertido el ambos TCCi que en TCC cara a cara, y menor aún en TCCi con retroalimentación a demanda. No efectos adversos graves.</p>
<p><b>Nijhof SL, et al<sup>16</sup></b></p> <p>The Lancet 2012</p>	<p>135 (127*)</p> <p>M:111/ H:24</p>	<p>14-17</p> <p>GE: 15.9± 1.3</p>	<p><u>Grupo experimental:</u> TCCi [n=68]</p>	<p>1º sección psicoeducacional 2º sección intervencional: 21 módulos interactivos + retroalimentación por email</p>	<p>Fatiga: <i>FSS</i> Funcionamiento físico: <i>CHQ-CF87</i> Asistencia a escuela (%) Mejoría autoevaluada</p>	<p>Mejoría significativa en grupo experimental en todos los parámetros a los 6 meses. A los 12 meses, resultados similares No efectos adversos graves</p>

		GC. 15.8± 1.3	<u>Grupo control:</u> tto habitual [n=67]  Duración: 6 meses	Programa de rehabilitación individual: TCC cara a cara + ETG		
--	--	---------------------	---	--	--	--

[Tabla 2] Análisis de estudios. Terapia cognitivo conductual.

\* (número que pacientes que finalizaron el estudio)

M: Mujeres, H: Hombres, GE: Grupo Experimental, GC: Grupo Control, TCCi: Terapia Cognitivo Conductual vía internet. **Escalas:** PSS: Percived Stress Scale, POMS: Profile Of Mood States, QOLI: Quality Of Life Inventory, CDC: Centre for Disease Control, FSS: Fatigue Severity Scale, SF-36-PF: Short Form 36 Subscale of Physical Function, BDI: Beck Depression Inventory, BAI: Beck Anxiety Inventory, SIP: Sickness Impact Profile, SCL-90: Symptom Checklist 90, CHQ-CF87: Child Health Questionnaire Child Form 87 Questions

Referencia	Muestra	Edades	Grupos	Intervención	Parámetros	Resultados
<i>Núñez M, et al</i> <sup>17</sup>  Clinical Rheumatology 2011	120 (115*)  M:101/ H:12	33-55  GE: 42.5± 9.6   GC: 44.27± 10.76	<u>Grupo experimental:</u> TCC + ETG + tto farmacológico [n=60]          <u>Grupo control:</u> terapia habitual SFC [n=60]  Duración: 3 meses	TCC: 9 sesiones (2/semana) de 90' 3 meses: reestructuración cognitiva + relajación + higiene del sueño + modificación de conductas ETG: sesiones 1h (3/semana) durante 3 meses: Ejercicio aeróbico (marcha) de incremento gradual + flexibilidad + relajación  Tto farmacológico + consejo de ejercicio	Función física: <i>SF-36</i> Dolor: <i>PDS</i> Capacidad funcional para AVD: <i>HAQ</i> Comorbilidades	Grupo experimental: Empeoramiento significativo de calidad de vida + función física respecto al inicio y en comparación con el grupo control. No cambios en cap AVD, pero si aumento del dolor + debilidad. Aumento de comorbilidades.          Grupo control: no cambios significativos respecto al inicio. Únicamente, aumento de comorbilidades
<i>Vos-Vromans DCWM, et al</i> <sup>18</sup>  Journal of internal medicine 2016	122 (112*)  M: 97/ H:25	28-53  G1: 40.0± 10.2   G2: 40.6± 12.0	<u>Grupo 1:</u> tratamiento multidisciplinar [n=62]          <u>Grupo 2:</u> TCC [n=60]  Duración: 6 meses	4 semanas: planificación y objetivos 10 semanas: TCC + conciencia corporal + higiene del sueño + incremento actividad + reintegración social 12 semanas: control de tto  16 sesiones (45-60') en 6 meses + ejercicios en casa: cambios	Fatiga: <i>CIS fatigue subscale</i> Función física: <i>SF-36</i> Síntomas psicológicos: <i>SCL-90</i> Autoeficacia: <i>SES</i> Impacto emocional de la enfermedad: <i>SIP-8</i> Actividad física Satisfacción con la vida Autoevaluación de mejoría	Incremento de calidad de vida en ambos grupos, sin diferencias significativas. Reducción significativa de fatiga a las 52 semanas en TM respecto TCC. Aumento de la fatiga en grupo TCC entre el final del tto y 52 semanas. Grupo TM se mantuvo. Mayor satisfacción y alcance de objetivos en TM que en TCC.

				conductuales + aumento gradual de actividad en casa		Mejores resultados en pacientes con menor nivel de educación.
<b>Risdale L, et al</b> <sup>19</sup>  Psychological Medicine 2012	222 (163*)  M: 170/ H: 48	34-46  G1: 42,6  G2: 39,7  GC: 37,3	<u>Grupo 1:</u> ETG [n=71]  <u>Grupo 2:</u> Consejo [n=76]  <u>Grupo control:</u> cuidado habitual [n=75]  Duración: 6 meses	GE 1: programa de ejercicio individualizado (marcha) con monitoreo de FC e incremento gradual de intensidad/tiempo (5-30')  GE 2: reflexión sobre pensamientos y dificultades + asesoramiento para cambio conductual (50'/sesión)  GC: Tto farmacológico + folleto sobre principios de TCC	Fatiga: <i>CFS</i> Ansiedad y depresión: <i>HADS</i> y <i>WSAS</i> Calidad de vida: <i>EQ-5D</i> Satisfacción	Disminución de la fatiga en los 3 grupos. No diferencias significativas en ningún parámetro entre grupos, ni a los 6 ni 12 meses. Insatisfacción alta (menor en los grupos de intervención que en el control).
<b>White PD, et al</b> <sup>20</sup>  The lancet 2011	640 (630*)  M:495/ H:145	26-50  38± 12	<u>Grupo 1:</u> CME [n=160]  <u>Grupo 2:</u> CME +ETG [n=160]	Grupo 1: folleto consejo g° SFC + tto farmacológico sintomático  Grupo 2: ejercicio aeróbico (caminata) con incremento gradual en tpo/velocidad hasta un max 30' (5 veces/semana)	Fatiga: <i>CFS</i> Función física: <i>SF-36</i> Efectos adversos	Mejoría de fatiga + función física en grupos TCC y ETG en comparación con TAD y CME. TAD similares resultados que CME No efectos adversos graves

			<p><u>Grupo 3:</u> CME + TCC [n=161]</p> <p><u>Grupo 4:</u> CME + TAD [n=159]</p> <p>Duración: 6 meses</p>	<p>Grupo 3: reeducación sobre síntomas y actividades + incremento de actividad de mental y física + higiene del sueño</p> <p>Grupo 4: diario para planificación de actividad + conciencia de síntomas + relajación + reincorporación a actividades</p>		
<p><b>White PD, et al<sup>21</sup></b></p> <p>Psychological Medicine 2013</p>	<p>640 (585*)</p> <p>M: 450/ H: 135</p>	<p>26-50</p> <p>38± 12</p>	<p><u>Grupo 1:</u> [n=150]</p> <p><u>Grupo 2:</u> [n=143]</p> <p><u>Grupo 3:</u> [n=143]</p> <p><u>Grupo 4:</u> [n=149]</p>	<p>Tratamiento recibido en el “ensayo PACE”</p>	<p>Fatiga: <i>CFS</i></p> <p>Función física: <i>SF-36</i></p> <p>Cambio g° en la salud: <i>PCGIC</i></p> <p>Recuperación jerárquica y funcional</p>	<p>Porcentaje de recuperación:</p> <p>TCC: 22% (32/143)</p> <p>ETG: 22% (32/143)</p> <p>TAD: 8% (12/149)</p> <p>CME: 7% (11/150)</p>
<p><b>Boruke JH, et al<sup>22</sup></b></p> <p>Psychological Medicine 2014</p>	<p>640 (589*)</p>	<p>26-50</p> <p>38± 12</p>	<p><u>Grupo 1:</u> [n=149]</p> <p><u>Grupo 2:</u> [n=144]</p> <p><u>Grupo 3:</u> [n=145]</p> <p><u>Grupo 4:</u> [n=151]</p>	<p>Tratamiento recibido en el “ensayo PACE”</p>	<p>Fatiga: <i>CFS</i></p> <p>Dolor muscular</p> <p>Dolor de rodilla</p> <p>Comorbilidades</p>	<p>Reducción significativa de dolor muscular en TCC/ETG vs CME, y ETG vs TAD</p> <p>Reducción significativa del dolor de rodilla en TCC/ETG vs TAD.</p> <p>Cambios en el dolor independientes de variación de fatiga</p> <p>Disminución de comorbilidad con fibromialgia en ETG vs CME</p>

<i>Sharpe M, et al</i> <sup>23</sup> The lancet 2015	640 (479*)  M: 449/ H: 30	26-50  38,6± 12	<u>Grupo 1:</u> [n=115]  <u>Grupo 2:</u> [n=127]  <u>Grupo 3:</u> [n=118]  <u>Grupo 4:</u> [n=119]  Duración: 2,5 años	Tratamiento recibido en el “ensayo PACE” + tratamiento adicional (44% pacientes)	Fatiga: <i>CFS</i> Función física: <i>SF-36</i> Cambio en salud: <i>PCGIC</i> Mejoría en AVD: <i>WSAS</i>	44% de los pacientes recibieron tto adicional tras finalizar el estudio Las mejorías en los grupos TCC y ETG se mantuvieron Grupos de TAD y CME mejoraron la fatiga + funcionamiento físico + calidad de vida. Posible relación con el tto posterior
--	---------------------------------------	--------------------------	--	---	---	---

[Tabla 3] Análisis de estudios. Terapia combinada.

\* (número que finalizaron el estudio)

M: Mujeres, H: Hombres, GE: Grupo Experimental, GC: Grupo Control, SFC: Síndrome de Fatiga Crónica, TCC: Terapia Cognitivo Conductual, ETG: Ejercicio Terapéutico Graduado, TM: Terapia Multidisciplinar, CME: Cuidado Médico Especializado, TAD: Terapia de Adaptación al Dolor. **Escalas:** SF-36 PF: Short Form 36 of Physical Function, PDS: Pain Dimension Scores, HAQ: Health Assessment Questionnaire, SCL-90: Symptom Checklist-90-Revised, SES: Self Efficacy Scale, SIP-8: Sickness Impact Profile-8, CFS: Chadler Fatigue Sbuscale, HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale, WSAS: Work and Social Adjustment Scale, EQ-D5: European Questionarie of 5 Dimensions, PCGIC: Participant-rated Clinical Global Impresión of Change