



MÁSTER  
UNIVERSITARIO EN  
INVESTIGACIÓN  
Y MEDICINA  
CLÍNICA



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

## TRABAJO FIN DE MÁSTER

### Vitamina D como elemento clave en el tratamiento del Síndrome de Fatiga Crónica

**Alumno** (Apellidos, nombre): **Pérez Vázquez Antonio**

(Firma alumno aquí)

**Tutor** (Apellidos, nombre): **Frances Guarinos, Ruben Jose**

(Firma tutor aquí)

Curso: 2023-2024



## **Resumen**

La Encefalitis Miálgica o Síndrome de fatiga crónica (SFC), que se caracteriza por incapacitar a los individuos que lo padecen de forma más o menos severa, hasta llegar al extremo de una incapacitación total. Esta dolencia no posee en la actualidad tratamiento curativo ni paliativo que consiga que los individuos que la padecen recobren su estado de salud inicial previo a la enfermedad.

El síndrome de fatiga crónica ha despertado cierto interés en el ámbito de la investigación, que ha visto cómo han aumentado los estudios en los últimos años. Uno de los posibles tratamientos estudiados se realiza en base a la suplementación con vitaminas, entre las que destaca la vitamina D.

La búsqueda bibliográfica sobre el tema ofrece un resultado contradictorio, en el que existen algunos ensayos clínicos que llegan a conclusiones dispares. Por un lado ciertos estudios afirman que el uso de vitamina D en estos pacientes mejora su situación basal, sobre todo en cuanto al concepto de “sensación de bienestar” mientras que por otro lado otros estudios indican que “no se puede afirmar” que el empleo de la vitamina D ofrezca ningún beneficio sobre la situación de estos pacientes.

Se propone la realización de un ensayo clínico multicéntrico, cerrado, controlado, aleatorizado, triple ciego y paralelo para dar respuesta a la posible relación entre vitamina D y SFC, en donde se monitorizarán parámetros bioquímicos como la vitamina D y parámetros de actividad física.

## **Palabras clave**

Síndrome de fatiga crónica, SFC, vitamina D, actividad física

## **Abstract**

Myalgic Encephalitis or Chronic Fatigue Syndrome (CFS), which is characterized by incapacitating individuals who suffer from it in a more or less severe way, to the point of total incapacitation. This disease currently does not have a curative or palliative treatment that allows individuals who suffer from it to recover their initial state of health prior to the disease.

Chronic fatigue syndrome has sparked some interest in the field of research, which has seen studies increase in recent years. One of the possible treatments studied is based on supplementation with vitamins, among which vitamin D stands out.

The bibliographic search on the subject offers a contradictory result, in which there are some clinical trials that reach different conclusions. On the one hand, certain studies affirm that the use of vitamin D in these patients improves their baseline situation, especially in terms of the concept of “sense of well-being,” while on the other hand, other studies indicate that “it cannot be stated” that the use of vitamin D offers no benefit on the situation of these patients.

It is proposed to carry out a multicenter, closed, controlled, randomized, triple-blind and parallel clinical trial to respond to the possible relationship between vitamin D and CFS, where biochemical parameters such as vitamin D and physical activity parameters will be monitored.

## **Keywords**

Chronic fatigue syndrome, CFS, vitamin D, physical activity

## Índice

1.	Introducción	1
1.1	Fibromialgia	1
1.2	Síndrome de fatiga crónica	4
1.3	Vitamina D	8
1.4	Síndrome de Fatiga Crónica (SFC) y Vitamina D	9
2.	Objetivo	12
3.	Hipótesis	12
4.	Metodología	12
4.1	Ensayo clínico	12
4.1.1	Criterios de inclusión	13
4.1.2	Criterios de exclusión	14
4.1.3	Determinación analítica de Vitamina D	15
4.1.4	Tratamiento	15
4.1.5	Determinación objetiva de mejoría clínica.	16
4.2	Análisis de resultados.	17
5.	Dificultades y limitaciones	19
6.	Aplicabilidad	19
7.	Ética	20
8.	Presupuesto	
9.	Bibliografía	
Anexo 1	Autorización COIR	

## 1. Introducción

### 1.1 Fibromialgia

La fibromialgia es una enfermedad de etiología desconocida hasta la fecha y reconocida por la Organización Mundial de la Salud (OMS)[1], en el año 1992, que se caracteriza por la presencia de un dolor muscular crónico y generalizado por todo el cuerpo, acompañado por una variedad de síntomas neurológicos entre los que destacan problemas de sueño y de memoria y problemas psiquiátricos como los que afectan al estado de ánimo. La incidencia de esta enfermedad en nuestro país se sitúa en torno al 4-5% de la población general según los datos facilitados por el Instituto Nacional de Estadística, INE[2].

La fibromialgia habitualmente está relacionada con otras enfermedades, con las que coexiste, y con las que comparte síntomas. Entre estas enfermedades asociadas se encuentran:

- Síndrome de fatiga crónica (SFC)
- Síndrome de colon irritable
- Cistitis intersticial
- Ansiedad y/o depresión
- Migraña
- Síndrome de taquicardia postural.

El interés científico por la fibromialgia se ha ido incrementando con el paso del tiempo de forma exponencial, desde que apareciese el término publicado en dos artículos en el año 1945 hasta fecha de hoy, en la que aparece recogido en 964 publicaciones en el año 2023, con un total de 14451 entradas entre 1945 y 2024 según búsqueda bibliográfica directa del término “fibromyalgia” en la base de datos “PubMed”. El análisis estadístico conjunto de todos los resultados bibliográficos de los últimos 2 años (1974 publicaciones, según búsqueda en la base de datos Scopus) genera un mapa conceptual o Wordcloud que ayuda a identificar de forma directa cuales son las palabras mas usadas en la investigación de esta dolencia en la actualidad. Este método estadístico muestra cuáles son las 75 palabras más usadas en todos los abstracts analizados, siendo el tamaño de las palabras su frecuencia relativa.







- Cluster 3: Se centra en el síntoma “dolor muscular”. En este grupo se recogen las investigaciones sobre el mecanismo de la enfermedad.
- Cluster 4: Enfoca la patología desde la perspectiva de una dolencia autoinmune. En este grupo aparece el concepto “covid” por las investigaciones realizadas sobre la posible influencia de la infección en el desarrollo de la enfermedad.
- Cluster 5: Se centra en el estudio del dolor crónico, posibles tratamientos y mecanismos de la enfermedad. Entre todos los conceptos mostrados se encuentran las siglas “cfs” correspondientes a “síndrome de fatiga crónica”. Se pone de manifiesto de esta forma la estrecha relación entre la fibromialgia y el síndrome de fatiga crónica, llegando al extremo de considerar el síndrome de fatiga crónica como un apartado o una patología englobada dentro del concepto mas amplio entendido por fibromialgia.

## **1.2 Síndrome de fatiga crónica**

El síndrome de fatiga crónica o encefalitis mialgia es una enfermedad reconocida por la OMS en el año 1994 de carácter multisistémica, afectando al sistema inmunitario, neurológico, endocrino y cardiovascular. Se caracteriza por llegar a incapacitar completamente al paciente al limitar la cantidad de esfuerzo tanto físico como mental que puede realizar el sujeto[4].

Entre las características que posee se encuentran[5,6,7]:

- Fatiga extrema por un periodo de tiempo superior a los seis meses. Esta fatiga puede ser constante o intermitente, pero siempre prolongada en el tiempo y de origen no explicado por otros fenómenos conocidos como puede ser por la realización de esfuerzos.

- La fatiga debe ser de tal magnitud que produzca invalidez en el paciente que la sufre.
- La sensación de fatiga no desaparece con el descanso.

El paciente debe cumplir las características anteriores y además cuatro de las siguientes:

- Problemas relacionados con la memoria o con la capacidad de concentrarse en una tarea por ligera que sea.
- Sensación dolorosa al tragar u odinofagia.
- Dolor muscular
- Dolor articular severo sin signos de inflamación.
- Cefaleas
- Adenopatías axilares y/o cervicales dolorosas.
- La sensación de fatiga no se ve alterada por el sueño.
- Malestar generalizado tras la realización de cualquier tipo de actividad que se prolonga más de 24 horas en el tiempo.

Se trata de una afectación complicada de diagnosticar[8]. Se calcula que la incidencia general del síndrome de fatiga crónica en España, aunque no es conocida, se sitúa en torno al 0,1-1% de la población general, por lo que en la actualidad afectaría a entre 5000-50.000 personas, lo que indica que se trata de una afectación altamente infradiagnosticada.

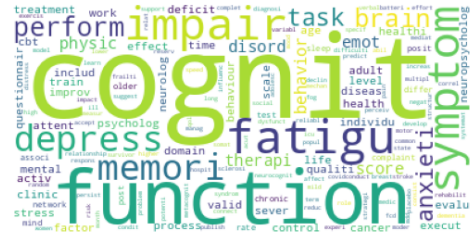
En la actualidad no existe un tratamiento efectivo que consiga curar o revertir este síndrome[9], si bien se han probado multitud de opciones en diferentes estudios llegando en la mayoría de los casos a niveles bajos de evidencia con grados de recomendación pobres. Tal es el caso de uno de los tratamientos más extendidos consistente en la realización de actividad física controlada y que se ha mantenido vigente con niveles de evidencia pobres durante los últimos 20 años y con resultados terapéuticos entre pobres y muy pobres. Actualmente este tipo de tratamiento se encuentra desaconsejado en esta patología.

El concepto de Síndrome de Fatiga Crónica o SFC aparece recogido por primera vez en un artículo de 1951, siendo el número de entradas que posee en 2023 de 699, con un total de 10771 entradas entre 1951 y 2024 según la base de datos PubMed, y 16182 entradas según la base de datos





Cluster 1



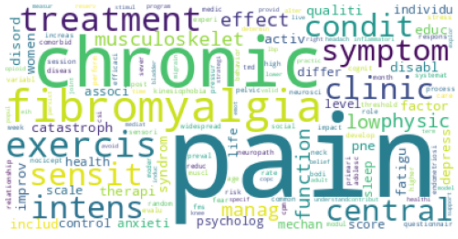
Cluster 2



Cluster 3



Cluster 4



Cluster 5

Representación gráfica conceptual de clusters empleando el método estadístico “Silhouette Score y análisis no supervisado K-medias, 16182 publicaciones, 2019-2024.

Los clusters generados son los siguientes:

- Cluster 1: Relacionado con enfermedad intestinal. Es adecuado considerar que este grupo tiene poca relación con el síndrome de fatiga crónica y esa enfocada hacia otro tipo de patología que comparte síntomas con SFC.
- Cluster 2: Centrado en el análisis de temas neurológicos y psiquiátricos tales como depresión, memoria, fatiga, ansiedad. Esta agrupación engloba los síntomas y signos de la patología a estudio pero sin centrarse en el SFC específicamente.

- Cluster 3: Posibles consecuencias del covid, y cómo una infección viral puede actuar de desencadenante del síndrome de fatiga crónica. Este concepto, por otro lado, no deja de ser una continuación de una de las teorías que se manejan sobre el origen del síndrome de fatiga crónica y que la consideraba como una consecuencia de una infección vírica debida entre otras a mononucleosis infecciosa.
- Cluster 4: Estudio del síndrome de fatiga crónica o “cfs” por sus siglas en ingles, estudios realizados sobre posibles tratamientos, manejo de la patología y posibles desencadenantes. En este cluster es donde se encuentra la bibliografía mas relevante para obtener información específica sobre SFC.
- Cluster 5: Estudio de la fibromialgia, patología con síntomas muy parecidos al SFC y que se solapan en la mayoría de casos.

### 1.3 Vitamina D

La denominada vitamina D está formada por un conjunto de dos moléculas denominadas ergocalciferol o vitamina D2 y colecalciferol o vitamina D3, ambas de carácter liposoluble e inactivas biologicamente. Ambos compuestos una vez ingeridos y metalizados en el organismo generan la 25-hidroxivitamina D o calcidiol que a continuación se transforma en 1,25-dihidroxivitamina D o calcitriol, siendo esta la forma con mayor actividad biológica.

La vitamina D ejerce funciones importantes entre otras, en la regulación de la omeostasis del calcio en el cuerpo humano, siendo su deficiencia la responsable de enfermedades como el raquitismo o la osteoporosis[10].

En la actualidad de le atribuyen a la vitamina D una multitud de funciones que van mas allá del mero hecho de ser reguladora del nivel de calcio en el cuerpo, destacando un papel altamente importante en procesos inmunes[11] además de musculares y nerviosos. Esto se debe entre otros motivos, a la ubicuidad casi total de receptores para la vitamina D presentes en las células del cuerpo.

## 1.4 Síndrome de Fatiga Crónica (SFC) y Vitamina D

La vitamina D, y más concretamente su carencia en el organismo se ha intentado relacionar con el síndrome de fatiga crónica en los últimos años, generando por un lado un número considerable de publicaciones y por otro lado cierta controversia por las afirmaciones que en estas se realizan[12].

La búsqueda bibliográfica directa “chronic fatigue syndrome” AND “Vitamin D” en la base de datos Scopus proporciona un total de 1260 publicaciones. La generación de un mapa conceptual directo empleando técnicas estadísticas comentadas anteriormente proporciona una base para el análisis de la bibliografía obtenida.



Wordcloud “SFC y Vitamina D”, 1260 publicaciones

Se obtiene de esta forma que algunos de los conceptos que con mayor frecuencia se repiten en las publicaciones objeto de estudio son:

- Fatiga
- Enfermedad
- Dolor
- Tratamiento
- Cronicidad
- Infección

Visualmente se obtiene un wordcloud muy similar a los observados para los obtenidos de las búsquedas relacionadas con fibromialgia y con síndrome de fatiga crónica.

Se realiza un análisis de clusters de la bibliografía obtenida en este apartado para identificar aquellos estudios susceptibles de ser revisados empleando los procedimientos estadísticos ya comentados con anterioridad.



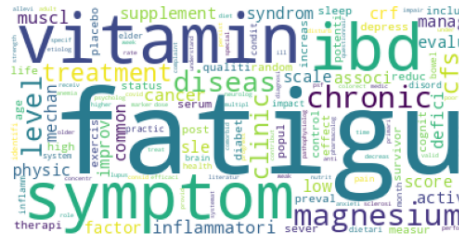
Cluster 1



Cluster 2



Cluster 3



Cluster 4



Cluster 5

Representación gráfica conceptual de clusters empleando el método estadístico “Silhouette Score y análisis no supervisado K-medias, 1260 publicaciones.

La revisión de las agrupaciones conceptuales obtenidas genera cinco agrupaciones o clusters.

- Cluster 1: relacionado con enfermedades intestinales así como con la microbiota intestinal.
- Cluster 2: relacionado con dolor y actividad física.
- Cluster 3: relaciona la vitamina D con la fibromialgia en el contexto de la endometriosis.

- Cluster 4: relaciona la vitamina D con el síndrome de fatiga crónica en el contexto de análisis de relación causa-efecto.
- Cluster 5: centrado en el aspecto autoinmune del síndrome de fatiga crónica y su posible relación con covid.

Las publicaciones que más interés tienen para encontrar una relación entre la vitamina D y el síndrome de fatiga crónica se encuentran en el cluster 4, y que corresponden a un 11% de todas las publicaciones analizadas.

La revisión de dichas publicaciones arrojan resultados cuanto menos contradictorios en función de cuales sean las preguntas que se hacen los estudios. Por una parte existen numerosos estudios que tratan de relacionar el nivel de vitamina D en el organismo con la enfermedad SFC[13]. En este caso la inmensa mayoría de los estudios llegan a la conclusión que los pacientes que sufren SFC poseen niveles de vitamina D circulando en el torrente sanguíneo inferiores a la población general[14,15]. En cierta forma este hecho puede ser explicado desde el punto de vista de la evolución de la propia enfermedad. La población afectada de SFC se encuentra altamente incapacitada, recluyéndose en el interior de sus viviendas ante la imposibilidad de moverse libremente, con lo que la exposición al sol en este grupo es inferior a la población general, y esto se puede correlacionar de forma directa con los niveles de vitamina D. Por otro lado, hay numerosos estudios que se preguntan si este nivel bajo de vitamina D en este grupo afecto de SFC es solo consecuencia de la enfermedad o es también causa de la enfermedad o de algunas manifestaciones clínicas de la enfermedad[16]. Así, se han realizado numerosos estudios en los cuales se toma una población afecta de SFC y se suplementa con vitamina D, comparándolos contra un grupo control en la mayoría de los casos. Los resultados en esta pregunta son altamente dispares, obteniendo casi un 50% de resultados positivos[17,18,19] y un 50% de resultados negativos[20,21]. Este hecho se produce debido a que la pregunta del estudio normalmente se encuentra incorrectamente formulada. Estos estudios los podemos diferenciar en dos grandes bloques. Por un lado tenemos los estudios basados en la percepción del paciente, que resultan en muchos casos positivos, hallando una relación positiva entre tratamiento con vitamina D y mejoría clínica del paciente. Por otro lado están los estudios que tratan de relacionar el tratamiento con vitamina D con un marcador bioquímico. Estos estudios arrojan en la mayoría de los casos resultados con relación negativa[22,23] entre tratamiento y enfermedad, cuando es realidad lo que deberían transmitir es una relación negativa entre tratamiento y el marcador bioquímico seleccionado para esta enfermedad. es interesante



resaltar que en la actualidad no se ha encontrado un marcador bioquímico adecuado que permita el diagnóstico o seguimiento de dicho síndrome.

La gran variabilidad de resultados[24,25] en este campo es lo que impulsa este estudio, que pretende arrojar un poco más de claridad sobre si existe relación entre el tratamiento con vitamina D y el SFC.

## **2. Objetivo**

Se pretende dar una respuesta definitiva a la pregunta planteada en numerosos estudios previos sobre la posible relación entre el tratamiento con vitamina D en pacientes con SFC y su mejoría clínica global.

## **3. Hipótesis**

Se plantea la hipótesis: “El incremento de los niveles de Vitamina D en el organismo de los individuos con “síndrome de fatiga crónica” tiene un efecto físico y mental significativamente apreciable y medible hasta llegar a lograr la remisión de los síntomas asociados a la enfermedad”

## **4. Metodología**

Para poder dar respuesta a la hipótesis generada y conseguir así el objetivo planteado, se propone la realización de un ensayo clínico con el que generar los datos necesarios de forma precisa y objetiva.

### **4.1 Ensayo Clínico**

El ensayo clínico propuesto ha de cumplir una serie de características, entre las que se destacan las siguientes:

- Estudio multicéntrico. Se persigue obtener la máxima fiabilidad en los resultados obtenidos, así como generar conclusiones representativas y extrapolables a la población general. El síndrome de fatiga crónica se considera una afectación no frecuente en nuestro país, por lo que un

planteamiento multicéntrico facilita el acceso a los posibles participantes en el estudio.

- Estudio cerrado. Se pretende obtener resultados concluyentes basándose en un procedimiento fijo y sencillo.
- Estudio controlado. El objetivo del estudio hace necesario la comparación objetiva entre el grupo que recibe el suplemento de vitamina D con un grupo control. El grupo control estará formado por un grupo de individuos con las mismas características clínicas que el grupo de intervención.
- Estudio aleatorizado. Todos los participantes del estudio tendrán las mismas probabilidades de entrar en el grupo de intervención o en el grupo de control. Se optará por realizar una aleatorización simple.
- Estudio triple ciego. Tanto el sujeto del estudio como el médico que administra el tratamiento ni el personal que analiza los datos generados saben la asignación del paciente al grupo de intervención o al grupo control.
- Estudio paralelo. Los participantes en el ensayo clínico, el grupo de intervención y el grupo control reciben el tratamiento de forma simultánea.

Se realiza por lo tanto un ensayo clínico multicentrico, cerrado, controlado, aleatorizado, triple ciego y paralelo.

#### **4.1.1 Criterios de inclusión**

Uno de los factores más importantes si no el mas decisivo de todos en la realización de cualquier ensayo clínico es la correcta selección del personal que va a realizar el ensayo. La elección de un grupo no representativo de la patología a estudio proporciona datos no extrapolables a la población a la que irá destinada el estudio, con lo que se comprometía su aplicabilidad futura. Es por ello que se plantea como condición indispensable el poseer acreditado el diagnóstico de síndrome de fatiga crónica o encefalitis miálgica, pues la complejidad de síntomas y signos de la enfermedad pueden solaparse con facilidad con otras patologías con lo que se puede interferir en el objetivo del estudio. Con esto lo que se pretende es seleccionar pacientes que cumplen los criterios de enfermedad y además están oficialmente diagnosticados con dicha patología sin tener en cuenta a

priori el grado de afectación en el momento de la selección. Esta condición de criterio de inclusión, a priori amplia resulta altamente restrictiva debido a la baja tasa de población diagnosticada en nuestro entorno comparado con los datos de incidencia global. Si se considera una incidencia media del 0,5% de la población (incidencia estimada global entre un 0,1-1%) se obtiene que para una población de 100.000 habitantes se deberán registrar 500 habitantes con diagnóstico de SFC. No existen estudios de incidencia en nuestro país en relación SFC, sin embargo las diferentes asociaciones de afectados estiman una incidencia no oficial de 0,01% y 40.000 afectados en todo el territorio nacional, datos por otro lado muy inferiores a los datos de prevalencia manejados por la comunidad científica en países donde existen estudios de incidencia oficiales. Asumiendo los peores datos de incidencia, para una población de 100.000 habitantes solo se registrarán 10 casos diagnosticados.

El tamaño muestral mínimo necesario con un nivel de confianza del 95% y un porcentaje de error asumido del 5% de una población de 100.000 habitantes es de 384 individuos. Para conseguir la participación requerida en el ensayo se requiere una población inicial mínima de 3.850.000 habitantes (tamaño muestral 385 individuos) lo que indica que dicho ensayo clínico debe asumirse desde el principio como un ensayo multicéntrico.

#### **4.1.2 Criterios de exclusión**

Los sujetos del estudio que satisfagan los criterios de inclusión, serán rechazados si cumplen alguno de los criterios de exclusión que se mencionan a continuación:

- Estar tomando de forma rutinaria un aporte de vitamina D en los últimos meses, con el que se hayan alcanzado niveles de vitamina D circulando en sangre dentro del rango considerado de normalidad.
- No estar en condiciones física y mentalmente preparados para asumir el estrés que el ensayo clínico conlleva. En situación normal, el estrés que pueda provocar el ensayo clínico propuesto es mínimo o prácticamente nulo, sin embargo, en estos pacientes, esta cantidad de esfuerzo o estímulo puede resultar no adecuado para un correcto manejo ocasionando un perjuicio personal.

### **4.1.3 Determinación analítica de Vitamina D**

La determinación analítica de la vitamina D se realiza empleando el ensayo “Access 25(OH) Vitamin D Total” en los sistemas de ensayo automatizado DxI800 de la compañía Beckman-Coulter. La determinación consiste en un ensayo inmunoenzimático competitivo en dos etapas[26]. En la primera etapa se hace reaccionar la muestra de suero del paciente a estudio con un agente liberador y un sustrato paramagnético que lleva unida en la superficie un anticuerpo anti-25(OH) vitamina D monoclonal de origen animal. La vitamina D liberada de la muestra por el agente liberador antes utilizado se transfiere a los anticuerpos anti-25(OH) vitamina D. Se añade a continuación un análogo de vitamina D unido covalentemente con fosfatasa alcalina. La vitamina D y el análogo de vitamina D enlazado a fosfatasa alcalina compiten por los lugares de unión en el sustrato recubierto con anticuerpos anti-25(OH) vitamina D. La mezcla de reacción se somete a un campo magnético que inmoviliza el sustrato que lleva enlazado el anticuerpo anti-25(OH) vitamina D, se lava eliminando cualquier metabolismo no unido al sustrato paramagnético. Por último se añade un sustrato quimioluminiscente que es catalizado por la fosfatasa alcalina ligada al análogo de la vitamina D generando luz que se mide en un fotómetro. La cantidad de vitamina D de la muestra a analizar es inversamente proporcional a la cantidad de luz generada.

Las muestras de los sujetos del estudio se conservan centrifugadas y congeladas en alícuotas a -20°C, temperatura a la cual tienen una estabilidad de 1 año.

Se decide realizar todos los análisis centralizados por etapas a la vez y por el mismo procedimiento para evitar la introducción de factores analíticos que introduzcan fuentes de error adicional.

La determinación inicial del nivel de vitamina D de cada participante del estudio debe ir acompañada de la fecha de realización de la extracción, ya que, como es bien conocido, los niveles de vitamina D en el organismo son dependientes de las horas de luz a las que los individuos están expuestos, y esto a su vez es dependiente de las estaciones del año. Es importante por lo tanto considerar este fenómeno a la hora de realizar el análisis estadístico de los valores de vitamina D en la población a estudio.

### **4.1.4 Tratamiento**

Con los valores basales de vitamina D establecidos para cada sujeto de estudio, se realiza un análisis para determinar la mejor opción de dosis de vitamina D que se puede administrar. Se debe

evitar en todo caso la instauración de niveles tóxicos de dicha vitamina en el organismo de los participantes.

Los participantes del grupo de intervención y del grupo control recibirán una dosis de vitamina D periódicamente o un placebo. La periodicidad se establece en una dosis mensual con una concentración ajustada al nivel basal de cada individuo para alcanzar un objetivo teórico de vitamina D en suero de 60-70 ng/ml[27]. La duración del tratamiento se establece el 6 meses. De esta forma cada participante del estudio deberá asistir a la consulta asignada una vez al mes para realizar un control analítico y tomar la dosis correspondiente de vitamina D. Se asegura de esta forma la correcta administración del fármaco a los individuos del estudio, la obtención de los correspondientes datos analíticos sobre los niveles de vitamina D en suero y al mismo tiempo no se realiza un requerimiento abrumador sobre los participantes que los induzca a abandonar el ensayo.

La instauración de tratamiento o placebo se realiza de forma que ni el investigador ni el paciente del estudio conocen la asignación del paciente a uno o a otro grupo.

#### **4.1.5 Determinación objetiva de mejoría clínica**

La medición de la mejoría clínica es posiblemente el proceso mas complicado de este estudio, pues por un lado intervienen factores emocionales importantes debido a la propia naturaleza de la dolencia, y por otro lado, no existe en la actualidad ningún marcador bioquímico que esté reconocido y validado para ser usado como marcador de diagnostico, pronóstico o seguimiento en SFC. Se hace complicado medir objetivamente el concepto de fatiga, concepto que por otra parte no se encuentra bien definido y que abarca multitud de interpretaciones.

Tradicionalmente se han empleado cuestionarios que resultan altamente subjetivos y aportan solo información sobre lo que piensa el paciente o sobre cómo son sus sentimientos sobre la evolución de su enfermedad. De este tipo de estudios se desprende que emocionalmente los participantes en dichos estudios encuentran mejoría clínica con la instauración de tratamiento con vitamina D.

Otros estudios emplean determinaciones objetivas de parámetros bioquímicos altamente inespecíficos y que no han arrojado ningún tipo de relación con la dolencia a estudio. Se hace complicado seleccionar un marcador bioquímico que pueda ser usado como indicador de fatiga. Estos estudios por su parte no encuentran relaciones estadísticas significativas entre SFC y los marcadores estudiados.

El ensayo clínico propuesto pretende alcanzar un resultado basado en parámetros altamente objetivos evitando en todo momento procesos susceptibles de ser alterados por la subjetividad del individuo a estudio. Es por ello que se propone monitorizar de la forma más directa posible la evolución de la enfermedad empleando una de las características fundamentales del síndrome de fatiga crónica, la fatiga. La evolución natural de la enfermedad sigue una relación causa-efecto entre fatiga e incapacitación física, por lo que se monitorizará en tiempo real la actividad física[28] de los participantes del estudio. Para lograrlo se emplearán dispositivos de medida conectados en línea a una plataforma de recogida de datos. Estos dispositivos son relativamente comunes en la actualidad en forma de “relojes inteligentes” con la capacidad de tomar ciertas medidas en todo momento. De esta forma, cada participante registrará en todo momento una serie de parámetros físicos que podrán ser estudiados y analizados. Es evidente que dichos dispositivos deberán estandarizarse para evitar diferencias en los datos debidas a diferentes marcas, modelos o versiones.

Los parámetros que se estudian de esta forma son los siguientes:

- Número de pasos. Se obtiene un registro diario de la actividad física de cada individuo.
- Distancia recorrida. Se obtiene de los datos del número de pasos combinado con la longitud de cada paso y datos medidos de localización GPS.
- Consumo de energía. Es una medida en kilocalorías estimada de la actividad física realizada en función de la intensidad del ejercicio realizado. Esta medición se clasifica en dos grupos, energía en reposo y energía en actividad.
- Frecuencia cardíaca. Se monitoriza constantemente las pulsaciones del corazón para establecer los periodos de actividad y de reposo. Estos datos se subdividen a su vez en frecuencia cardíaca en reposo y frecuencia cardíaca media.

Para estos dispositivos se establece un periodo de carga nocturno entre las 22:00 y las 07:00 de la mañana, y se insta a que cada participante lleve el dispositivo en todo momento.

La adhesión al programa se controla de forma directa con los datos proporcionados por los dispositivos de medida centralizados en un programa informático que recibe los datos de actividad periódicamente. Los participantes del estudio que decidan abandonar dicho programa son libres de hacerlo en todo momento. Los pacientes que no abandonen el estudio, pero que no registren datos analíticos o de actividad física por no estar usando correctamente los dispositivos cedidos a tal fin

serán considerados en el proceso estadístico a fin de no alterar de forma esperada los resultados. No se eliminarán participantes del análisis estadístico por haber abandonado el ensayo clínico.

#### **4.2 Análisis de resultados.**

Los participantes en este ensayo clínico, tanto los del grupo de intervención como los del grupo de control generan a lo largo del tiempo que dura el estudio una serie de datos bioquímicos en forma de niveles de vitamina D, tanto iniciales como tras la administración de vitamina, a la vez que se generan registros de su actividad física, basal al principio del estudio y de evolución tras la administración de vitamina. Se pretende conseguir la cantidad suficiente de datos para poder realizar un análisis estadístico que despeje las dudas sobre si la suplementación con vitamina D mejora los síntomas del SFC. Es importante remarcar, al igual que ya se ha hecho con anterioridad, que se persigue la generación de datos objetivos de vitamina D con actividad física. Es esta actividad física la que se correlacionará después con el SFC.

En ambos grupos de trabajo la adhesión al tratamiento es importante, pero es quizás más importante todavía el compromiso de llevar en todo momento el dispositivo de medida de actividad física. Cabe esperar que un porcentaje de sujetos del estudio acaben abandonando dicho ensayo clínico por no ser capaces de seguir las instrucciones de manejo de estos dispositivos debido fundamentalmente a la misma patología de estudio. Es por ello interesante reclutar a la vez que se añade un individuo al estudio a algún familiar directo que adquiera el compromiso de vigilar el correcto mantenimiento del dispositivo, que por otro lado, consiste exclusivamente en mantenerlo cargado según las indicaciones dadas.

Del conjunto de datos generado se esperan obtener relaciones estadísticamente significativas entre suplementación con vitamina D y aumento de la actividad física de los pacientes, lo que constituiría de hecho una importante mejoría clínica.

De los resultados obtenidos pueden generarse tres posibles respuestas:

- Efecto positivo. Se establece una relación estadísticamente significativa entre el incremento de los niveles de vitamina D en suero del grupo a estudio y un incremento de la actividad física de los individuos de dicho grupo, comparados en todo momento con el grupo control para evitar falsas asociaciones debidas a efecto placebo entre otras. El incremento de actividad física se constata con el registro a través de los dispositivos de medida de un incremento significativo de

distancia recorrida, calorías consumidas, pasos dados, e incluso con un aumento del ritmo cardiaco medio del grupo.

- No efecto. No se encuentra diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de intervención y el grupo control en lo que se refiere a la asociación de los niveles de vitamina D con un incremento de la actividad física. No existe diferencia en el incremento de actividad física en ambos grupos.
- Efecto negativo. Se observa una disminución de la actividad física en el grupo de intervención con respecto al grupo control.

## **5. Dificultades y limitaciones**

La principal dificultad de este ensayo clínico consiste en conseguir el número necesario de individuos que cumplan con los criterios de inclusión comentados con anterioridad debido a la enorme infradiagnóstico de esta patología.

Otras dificultades son también las propias de la patología a estudio. En el SFC, dependiendo del nivel de afectación, el simple hecho de tener que realizar una analítica rutinaria con un desplazamiento mínimo hasta el centro de salud, o el tener que colocarse el dispositivo de medida de actividad física puede suponer un gran esfuerzo físico con una carga emocional abrumadora que sea inhabilitante para poder continuar con el ensayo.

El resultado final del ensayo depende en gran medida de la comparación con el grupo control, ya que se está ante una patología con una base con fuerte carácter psicológico en donde el efecto placebo puede ser importante.

## **6. Aplicabilidad**

El ensayo clínico planteado constituye un estudio de alto nivel de evidencia para la determinación de una relación causa efecto entre un tratamiento y una patología. La determinación de una relación estadísticamente positiva constituiría la evidencia del primer tratamiento contrastado con efectividad en esta dolencia.

Actualmente existe un elevado número de pacientes con esta patología que esperan un tratamiento no disponible para poder continuar con sus vidas previas a verse afectados por esta



dolencia. la presión para encontrar respuestas a una enfermedad con una incidencia disparada al alza en estos momentos hace necesario obtener datos con alto valor y rigor científico.

## **7. Ética**

El principio fundamental de todo ensayo clínico de no realizar ninguna acción que perjudique al paciente se conserva en este ensayo clínico por varios factores. En primer lugar, se realiza un tratamiento con un principio activo que posee un riesgo para la salud de los pacientes muy bajo, y en el que el único peligro generado es el de la sobredosificación que produzca niveles tóxicos de vitamina D. Este peligro se elimina al realizar una monitorización periódica de los individuos del estudio, y al realizar un análisis individualizado de cada sujeto que permita ajustar la dosis para alcanzar el valor óptimo en cada momento. En relación al grupo de control, la administración de placebo se emplea además de para mantener el enmascaramiento, para analizar el efecto placebo en esta patología. Actualmente no está demostrado que la administración de vitamina D mejore la clínica de estos pacientes, por lo que no se los está privando “del mejor tratamiento”. Es importante recordar que se está ante una patología “sin tratamiento” en la actualidad.

Un aspecto más complicado de analizar es el hecho de estar sometiendo a estos pacientes a una carga micológica elevada al tener que competir en llevar un dispositivo de monitorización en todo momento.

Es importante señalar que dicho dispositivo no recopilará ningún tipo de dato en ningún caso a excepción de los propuestos en el estudio.

## **8. Presupuesto**

El ensayo clínico planteado posee la ventaja de emplear determinaciones analíticas relativamente asequibles y fármacos igualmente poco costosos por lo que el mayor gasto presupuestario se espera que se produzca en la adquisición de los dispositivos de medida de actividad física y en el tiempo empleado por el personal sanitario. Con todo ello cabe esperar, asumiendo la voluntariedad del personal que se puede realizar dicho ensayo clínico por entre unos 30.000 y 50.000 euros, incluyendo un seguro de responsabilidad adecuado para este tipo de procedimientos de investigación.

## 9. Bibliografía

---

1. Ministerio de sanidad, política social e igualdad, 2011, disponible en <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/prestacionesSanitarias/publicaciones/docs/fibromialgia.pdf>
- 2 Instituto Nacional de Estadística, INE, 2017, publicado 26/06/2018, disponible en [https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica\\_C&cid=1254736176783&menu=resultados&idp=1254735573175](https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176783&menu=resultados&idp=1254735573175)
- 3 Álvarez-Martínez FJ, Borrás-Rocher F, Micol V, Barrajón-Catalán E. Artificial Intelligence Applied to Improve Scientific Reviews: The Antibacterial Activity of *Cistus* Plants as Proof of Concept. *Antibiotics (Basel)*. 2023;12(2):327. Published 2023 Feb 4. doi:10.3390/antibiotics12020327
- 4 Yancey JR, Thomas SM. Chronic fatigue syndrome: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician*. 2012;86(8):741-746.
- 5 Centro de Control de Enfermedades, CDC, 2024, disponible en <https://www.cdc.gov/me-cfs/about/index.html>
- 6 Fernández AA, Martín AP, Martínez MI. Síndrome de fatiga crónica. Documento de consenso [Chronic fatigue syndrome. Consensus document]. *Aten Primaria*. 2009;41(10):529-531. doi:10.1016/j.aprim.2009.06.013
- 7 Grach SL, Seltzer J, Chon TY, Ganesh R. Diagnosis and Management of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Mayo Clin Proc*. 2023;98(10):1544-1551. doi:10.1016/j.mayocp.2023.07.032
- 8 Sandler CX, Lloyd AR. Chronic fatigue syndrome: progress and possibilities. *Med J Aust*. 2020;212(9):428-433. doi:10.5694/mja2.50553
- 9 National Guideline Centre (UK). Pharmacological interventions: Myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy) / chronic fatigue syndrome: diagnosis and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); October 2021.
- 10 Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357(3):266-281. doi:10.1056/NEJMr070553
- 11 Charoenngam N, Holick MF. Immunologic Effects of Vitamin D on Human Health and Disease. *Nutrients*. 2020;12(7):2097. Published 2020 Jul 15. doi:10.3390/nu12072097
- 12 Shinchuk LM, Holick MF. Vitamin d and rehabilitation: improving functional outcomes [published correction appears in *Nutr Clin Pract*. 2007 Aug;22(4):table of contents. Shinchuk, Leonid [corrected to Shinchuk, Leonid M]]. *Nutr Clin Pract*. 2007;22(3):297-304. doi:10.1177/0115426507022003297
- 13 Beserra SR, Souza FIS, Sarni ROS, Pereira MMM. Association Between Low Vitamin D Levels and the Greater Impact of Fibromyalgia. *J Clin Med Res*. 2020;12(7):436-442. doi:10.14740/jocmr4136

- 
- 14** Berkovitz S, Ambler G, Jenkins M, Thurgood S. Serum 25-hydroxy vitamin D levels in chronic fatigue syndrome: a retrospective survey. *Int J Vitam Nutr Res.* 2009;79(4):250-254. doi:10.1024/0300-9831.79.4.250
- 15** Shinchuk LM, Holick MF. Vitamin d and rehabilitation: improving functional outcomes [published correction appears in *Nutr Clin Pract.* 2007 Aug;22(4):table of contents. Shinchuk, Leonid [corrected to Shinchuk, Leonid M]]. *Nutr Clin Pract.* 2007;22(3):297-304. doi:10.1177/0115426507022003297
- 16** Ersoy S, Kesiktas FN, Sirin B, Bugdayci D, Paker N. The effect of vitamin D treatment on quality of life in patients with fibromyalgia. *Ir J Med Sci.* 2024;193(2):1111-1116. doi:10.1007/s11845-023-03521-4
- 17** Lombardo M, Feraco A, Ottaviani M, et al. The Efficacy of Vitamin D Supplementation in the Treatment of Fibromyalgia Syndrome and Chronic Musculoskeletal Pain. *Nutrients.* 2022;14(15):3010. Published 2022 Jul 22. doi:10.3390/nu14153010
- 18** Yang CC, Tsai ST, Ting B, et al. Psychological Outcomes and Quality of Life of Fibromyalgia Patients with Vitamin D Supplementation-A Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2023;12(7):2750. Published 2023 Apr 6. doi:10.3390/jcm12072750
- 19** Scaturro D, Vitagliani F, Tomasello S, et al. Can the Combination of Rehabilitation and Vitamin D Supplementation Improve Fibromyalgia Symptoms at All Ages?. *J Funct Morphol Kinesiol.* 2022;7(2):51. Published 2022 Jun 20. doi:10.3390/jfkm7020051
- 20** Earl KE, Sakellariou GK, Sinclair M, et al. Vitamin D status in chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: a cohort study from the North-West of England. *BMJ Open.* 2017;7(11):e015296. Published 2017 Nov 8. doi:10.1136/bmjopen-2016-015296
- 21** Beserra SR, Souza FIS, Sarni ROS, Pereira MMM. Association Between Low Vitamin D Levels and the Greater Impact of Fibromyalgia. *J Clin Med Res.* 2020;12(7):436-442. doi:10.14740/jocmr4136
- 22** Witham MD, Adams F, McSwiggan S, et al. Effect of intermittent vitamin D3 on vascular function and symptoms in chronic fatigue syndrome--a randomised controlled trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2015;25(3):287-294. doi:10.1016/j.numecd.2014.10.007
- 23** Lozano-Plata LI, Vega-Morales D, Esquivel-Valerio JA, et al. Efficacy and safety of weekly vitamin D3 in patients with fibromyalgia: 12-week, double-blind, randomized, controlled placebo trial. *Clin Rheumatol.* 2021;40(8):3257-3264. doi:10.1007/s10067-021-05640-8
- 24** Ali OME. Prevalence of Vitamin D Deficiency and Its Relationship with Clinical Outcomes in Patients with Fibromyalgia: a Systematic Review of the Literature. *SN Compr Clin Med.* 2022;4(1):38. doi:10.1007/s42399-021-01105-w
- 25** Daniel D, Pirotta MV. Fibromyalgia--should we be testing and treating for vitamin D deficiency?. *Aust Fam Physician.* 2011;40(9):712-716
- 26** Beckman-Coulter, Access 25(OH) Vitamin D Total, Instrucciones de uso C64659 D, enero 2024.

- 
- 27** Varsavsky M, Rozas Moreno P, Becerra Fernández A, et al. Recommended vitamin D levels in the general population. Recomendaciones de vitamina D para la población general. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2017;64 Suppl 1:7-14. doi:10.1016/j.endinu.2016.11.002
- 28** King E, Beynon M, Chalder T, Sharpe M, White PD. Patterns of daytime physical activity in patients with chronic fatigue syndrome. *J Psychosom Res.* 2020;135:110154. doi:10.1016/j.jpsychores.2020.110154

## Anexo 1

### Autorización COIR



#### INFORME DE EVALUACIÓN DE INVESTIGACIÓN RESPONSABLE DE 2. TFM (Trabajo Fin de Máster)

Elche, a 11/04/2024

Nombre del tutor/a	Ruben Jose Frances Guarinos
Nombre del alumno/a	Antonio Pérez Vázquez
Tipo de actividad	Sin implicaciones ético-legales
Título del 2. TFM (Trabajo Fin de Máster)	Vitamina D como elemento clave en el tratamiento del Síndrome de fatiga crónica
Evaluación de riesgos laborales	No solicitado/No procede
Evaluación ética humanos	No solicitado/No procede
Código provisional	240322120929
Código de autorización COIR	<b>TFM.MMC.RJFG.APV.240322</b>
Caducidad	2 años

Se considera que el presente proyecto carece de riesgos laborales significativos para las personas que participan en el mismo, ya sean de la UMH o de otras organizaciones.

La necesidad de evaluación ética del trabajo titulado: **Vitamina D como elemento clave en el tratamiento del Síndrome de fatiga crónica** ha sido realizada en base a la información aportada en el formulario online: "TFG/TFM: Solicitud Código de Investigación Responsable (COIR)", habiéndose determinado que no requiere ninguna evaluación adicional. Es importante destacar que si la información aportada en dicho formulario no es correcta este informe no tiene validez.

Por todo lo anterior, **se autoriza** la realización de la presente actividad.

Atentamente,

Alberto Pastor Campos  
Jefe de la Oficina de Investigación Responsable  
Vicerrectorado de Investigación y Transferencia



Información adicional:

- En caso de que la presente actividad se desarrolle total o parcialmente en otras instituciones es responsabilidad del investigador principal solicitar cuantas autorizaciones sean pertinentes, de manera que se garantice, al menos, que los responsables de las mismas están informados.
- Le recordamos que durante la realización de este trabajo debe cumplir con las exigencias en materia de prevención de riesgos laborales. En concreto: las recogidas en el plan de prevención de la UMH y en las planificaciones preventivas de las unidades en las que se integra la investigación. Igualmente, debe promover la realización de reconocimientos médicos periódicos entre su personal; cumplir con los procedimientos sobre coordinación de actividades empresariales en el caso de que trabaje en el centro de trabajo de otra empresa o que personal de otra empresa se desplace a las instalaciones de la UMH; y atender a las obligaciones formativas del personal en materia de prevención de riesgos laborales. Le indicamos que tiene a su disposición al Servicio de Prevención de la UMH para asesorarle en esta materia.

La información descriptiva básica del presente trabajo será incorporada al repositorio público de Trabajos fin de Grado y Trabajos Fin de Máster autorizados por la Oficina de Investigación Responsable de la Universidad Miguel Hernández. También se puede acceder a través de <https://oir.umh.es/solicitud-de-evaluacion/tfg-tfm/>

