

## Efectividad del ejercicio físico en el síndrome de fatiga crónica. Una revisión sistemática

### *Effectiveness of exercise in chronic fatigue syndrome. A systematic review*

Girón-Damas C<sup>a</sup>, Molina-Gómez P<sup>b</sup>, López-Méndez N<sup>c</sup>, Osuna-Pérez MC<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Ejercicio libre de la Fisioterapia. Granada. España

<sup>b</sup> Ejercicio libre de la Fisioterapia. Zaragoza. España

<sup>c</sup> Ejercicio libre de la Fisioterapia. Jaén. España

<sup>d</sup> Departamento de Ciencias de la Salud, Universidad de Jaén. Jaén. España

#### Correspondencia:

Candela Girón Damas  
cgd00014@gmail.com

Recibido: 1 junio 2020

Aceptado: 24 agosto 2020

#### RESUMEN

**Introducción:** el síndrome de fatiga crónica es una enfermedad incapacitante con una incidencia elevada en adultos jóvenes cuya principal característica es la fatiga persistente. A pesar de no existir un tratamiento curativo efectivo, su pronóstico es desfavorable si no es tratado. **Objetivo:** analizar de manera crítica y agrupar la evidencia disponible respecto a la efectividad del ejercicio físico en pacientes con el síndrome de fatiga crónica. **Material y método:** se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica en las bases de datos Scopus, Medline y PEDro durante los meses de febrero a mayo de 2019. Los términos MeSH utilizados fueron "Fatigue Syndrome, Chronic" y "Exercise". Los estudios seleccionados fueron ensayos clínicos aleatorizados escritos en inglés o español. Para su inclusión, los pacientes debían ser adultos de ambos sexos diagnosticados de síndrome de fatiga crónica cuya intervención fuese el ejercicio físico. **Resultados:** se seleccionaron 10 ensayos clínicos aleatorizados para el análisis a texto completo. La terapia Qigong y el ejercicio gradual no protocolizado encontró mejora significativa para los valores de fatiga; la terapia de ejercicio gradual protocolizado mostró mejoría significativa tanto en la fatiga como en la función física; y por último, el ejercicio isométrico obtuvo resultados diferentes entre los estudios o la mejoría no fue significativa. **Conclusiones:** esta revisión sistemática ha mostrado mejoras significativas para la variable fatiga en los pacientes diagnosticados con este síndrome al realizar las terapias Qigong y de ejercicio gradual (tanto protocolizado como no protocolizado).

**Palabras clave:** síndrome de fatiga crónica, ejercicio, ejercicio isométrico, yoga.

#### ABSTRACT

**Introduction:** chronic fatigue syndrome is a disabling disease with a high incidence in young adults whose main characteristic is persistent fatigue. Despite the fact that there is no effective curative treatment, the prognosis is unfavorable if it is not treated. **Objective:** to recognize and analyze the available evidence about the effectiveness of physical exercise in patients with chronic fatigue syndrome. **Material and method:** a literature search was carried out between February to May 2019 in the following databases; Scopus, Medline and PEDro. The keywords used were "Fatigue Syndrome, Chronic" and "Exercise". The selected studies were randomized clinical trials written in english or spanish. To include them, the patients had to be adults of both sexes diagnosed with chronic fati-

*gue syndrome whose intervention was physical exercise. Results: ten randomized clinical trials were selected for in-depth analysis. Qigong therapy and non-protocolized gradual exercise, as well as protocolized gradual exercise, revealed an important improvement in fatigue values, the latest also showing improvement in physical function; lastly, isometric exercise had different results between studies or they were not significant. Conclusions: this systematic review found a significant improvement for fatigue values in patients diagnosed with this syndrome when performing Qigong and gradual exercise therapies (protocolized and non-protocolized).*

**Keywords:** *chronic fatigue syndrome, exercise, isometric exercise, yoga.*

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de fatiga crónica (SFC) es una enfermedad incapacitante cuya principal característica es la fatiga persistente, durante al menos 6 meses de duración, que no se alivia con el reposo<sup>(1)</sup>. Además de la fatiga severa e incapacitante, otros síntomas comunes son el dolor musculoesquelético, las cefaleas, los trastornos del sueño y la disminución de la concentración y de la memoria a corto plazo<sup>(2)</sup>. Los mecanismos fisiopatológicos no se conocen en su totalidad, aunque en las últimas décadas se han estudiado factores predisponentes<sup>(3)</sup> (genéticos) o desencadenantes (exposición a toxinas, vacunas o atravesar un trauma físico o emocional significativo) que influyen en su desarrollo. Respecto a su epidemiología, afecta en su mayoría a adultos jóvenes de entre 20 y 40 años de edad y con una prevalencia 4 veces mayor en el género femenino<sup>(2,4)</sup>. En la población mundial, se estima una incidencia de entre el 0,2 y el 2,6 %, aunque puede variar según el criterio diagnóstico elegido<sup>(5,6)</sup>. Actualmente se utilizan diferentes criterios como los de Fukuda<sup>(1)</sup>, de Oxford<sup>(7)</sup> o de NICE<sup>(8)</sup>.

El SFC tiene un pronóstico desfavorable si no es tratado, con una media de recuperación de solo el 5 % de los afectados<sup>(9)</sup>. No obstante, actualmente no existe un tratamiento curativo efectivo<sup>(10)</sup>. Al revisar la literatura se observa que la terapia cognitivo conductual y la terapia de ejercicio gradual han demostrado ser efectivas para los pacientes con esta patología<sup>(6)</sup>. Por otra parte, el uso de la medicina complementaria y alternativa como el Qigong o el yoga también han demostrado efectos beneficiosos<sup>(11,12)</sup>. En esta revisión han sido consideradas todo tipo de terapias físicas para poder determinar el ejercicio más adecuado en el tratamiento de esta patología.

El principal objetivo de esta revisión consistió en analizar de manera crítica la evidencia disponible respecto a

la efectividad del ejercicio físico en cuanto a la sintomatología que presentan los pacientes con el SFC.

## MATERIAL Y MÉTODO

### Estrategia de búsqueda

En esta revisión sistemática se han seguido los criterios PRISMA<sup>(13)</sup>. Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica durante los meses de febrero a mayo de 2019 en las bases de datos Scopus, MEDLINE y PEDro. En todas ellas se utilizó la cadena de búsqueda “*Fatigue Syndrome, Chronic*” AND “*Exercise*”, ambos descriptores como términos estandarizados (MeSH) y sin la aplicación de filtros.

### Criterios de inclusión

- Tipo de estudio: ensayos clínicos aleatorizados y controlados.
- Población: adultos de ambos sexos con SFC diagnosticado.
- Tratamiento: al menos un grupo de intervención en el que se realice algún tipo de ejercicio físico.
- Idioma: español o inglés.
- Calidad de los estudios: puntuación superior o igual a 5/10 en la escala PEDro

### Criterios de exclusión

Los artículos fueron descartados en el caso de tratarse de un estudio con un diseño metodológico diferente a ensayo clínico, escrito en otro idioma o que no definiere correctamente las variables de estudio.

### Extracción de datos

La extracción de los datos fue llevada a cabo por dos autoras y una tercera colaboró en su interpretación y revisión. Se obtuvieron los datos correspondientes a la muestra poblacional y sus principales características, así como las intervenciones a las que estaba sujeta. Igualmente se extrajo la duración del tratamiento, de las valoraciones realizadas y del periodo de seguimiento.

### Variables de estudio e instrumentos de medida

La principal variable de estudio analizada fue la fatiga, cuyo principal instrumento de medida es la Escala de Fatiga de Chalder<sup>(14)</sup>. También se tuvieron en cuenta otras variables como la función física, la ansiedad, la depresión, y variables fisiológicas como la presión arterial y la frecuencia cardíaca.

### Evaluación de la calidad metodológica

La calidad metodológica de los ensayos fue evaluada mediante la escala PEDro<sup>(15)</sup>. Esta escala está compuesta por 11 ítems, sin embargo, la puntuación oscila entre 0 y 10 ya que el primer ítem hace referencia a la validez externa del estudio y no es puntuable. Una mayor puntuación en esta escala implica una mejor calidad metodológica y menor riesgo de sesgo. La estrategia para analizar y presentar los datos de los estudios escogidos sigue el modelo cualitativo propuesto por el grupo Cochrane<sup>(16)</sup>. Los niveles de evidencia incluidos son los siguientes:

- Evidencia sólida: obtenida a partir de resultados consistentes de varios Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA) con bajo riesgo de sesgo.
- Evidencia moderada: obtenida a partir de resultados consistentes de un ECA con bajo riesgo de sesgo y/o varios ECAs con alto riesgo de sesgo.
- Evidencia limitada: obtenida a partir de resultados consistentes de un ECA de moderado riesgo de sesgo y uno o más ECAs con alto riesgo de sesgo.

- Evidencia insuficiente: obtenida a partir de resultados consistentes de uno o más ECAs con alto riesgo de sesgo o cuando se presentan resultados contradictorios en los estudios.

### RESULTADOS

Tras aplicar la estrategia de búsqueda descrita, se obtuvieron un total de 959 artículos potencialmente válidos. Asimismo, se realizó un preciso análisis de los estudios en el que, tras excluir aquellos que no cumplían con los criterios de inclusión y eliminar los duplicados, se seleccionaron 10 ensayos clínicos aleatorizados y controlados para la revisión (figura 1).

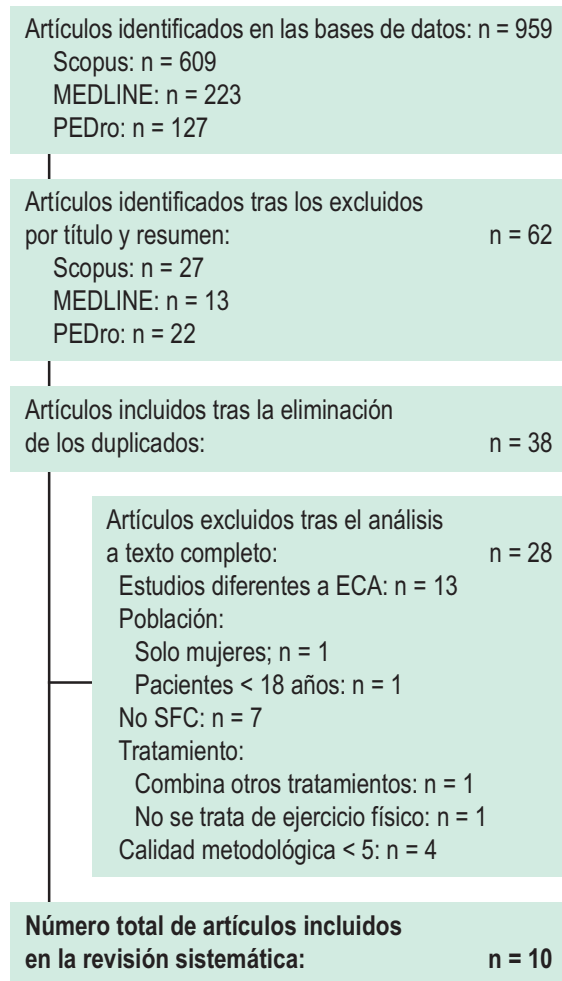


FIGURA 1. Diagrama de flujo.

Según la escala de puntuación PEDro<sup>(15)</sup>, todos los estudios son considerados de moderada o alta calidad metodológica y bajo riesgo de sesgo, siendo la puntuación máxima de 8 y la mínima de 5 (tabla 1).

Todos los pacientes de los estudios fueron diagnosticados de SFC siguiendo los criterios de Fukuda<sup>(1)</sup>, Oxford<sup>(7)</sup> o NICE<sup>(8)</sup>. Se observa mayor incidencia en mujeres y una franja amplia de edad (entre 18 y 74 años). Por lo general todos los artículos tienen una duración de trata-

miento larga (entre 2 y 6 meses) y 4 de ellos presentan periodo de seguimiento. En todos los estudios el tratamiento consistía en alguna terapia de ejercicio físico comparado con un grupo placebo y/o con uno o varios grupos de intervención.

Para facilitar el estudio de los artículos y poder determinar la intervención más adecuada, han sido agrupados en 4 grupos atendiendo al tipo de ejercicio aplicado. Los resultados se encuentran detallados en la tabla 2.

TABLA 1. Evaluación de la calidad metodológica con la Escala PEDro.

Estudios	Asignación aleatoria	Asignación oculta	Grupos homogéneos al inicio	Cegamiento de los participantes	Cegamiento de los terapeutas	Cegamiento de los evaluadores	Seguimiento adecuado	Análisis por intención de tratar	Comparación entre grupos	Medidas puntuales y de variabilidad	Puntuación total
Clark y cols. <sup>(23)</sup> (2017)	Sí	No	Sí	No	No	No	Sí	Sí	Sí	Sí	6/10
Oka y cols. <sup>(19)</sup> (2014)	Sí	No	Sí	No	No	No	Sí	No	Sí	Sí	5/10
Chan y cols. <sup>(18)</sup> (2013)	Sí	No	Sí	No	No	No	No	Sí	Sí	Sí	5/10
Ho y cols. <sup>(19)</sup> (2012)	Sí	No	Sí	No	No	Sí	No	Sí	Sí	Sí	6/10
White y cols. <sup>(22)</sup> (2011)	Sí	Sí	Sí	No	No	No	Sí	No	Sí	Sí	6/10
Sutcliffe y cols. <sup>(20)</sup> (2010)	Sí	Sí	Sí	No	No	No	Sí	No	Sí	Sí	6/10
Moss-Morris y cols. <sup>(23)</sup> (2005)	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No	Sí	Sí	Sí	Sí	8/10
Wallman y cols. <sup>(24)</sup> (2004)	Sí	No	Sí	No	No	No	Sí	No	Sí	Sí	5/10
Powell y cols. <sup>(26)</sup> (2001)	Sí	Sí	Sí	No	No	No	Sí	Sí	Sí	Sí	7/10
Wearden y cols I. <sup>(25)</sup> (1998)	Sí	No	Sí	No	No	No	No	Sí	Sí	Sí	5/10

TABLA 2. Resultados de los estudios realizados.

Clark y cols. <sup>(23)</sup> (2017)	<p><b>Participantes.</b> n = 211. Diagnóstico: SFC (criterios de NICE).</p> <p><b>Diseño de estudio.</b> ECA; 2 grupos: GC n = 104, GI n = 107. Valoración realizada al inicio, a las 4 semanas, al final del tratamiento y a los 12 meses.</p> <p><b>Intervención.</b> Duración del tratamiento: 12 semanas. GC: atención médica estandarizada. GI: atención médica estandarizada + programa autoguiado de ejercicio gradual (estiramientos y caminar aumentando duración e intensidad).</p> <p><b>Variabes de estudio e instrumentos de medida.</b> Fatiga: escala de fatiga de Chalder. Función física: SF-12.</p> <p><b>Resultados.</b> A las 12 semanas encontramos diferencias estadísticamente significativas a favor de GI en ambas variables: diferencia media de -4,2 IC 95 % (-6,1 a -2,3) p &lt; 0,001 en la escala de Chalder y una diferencia media de 6,3 IC 95 % (1,8 a 10,8) p = 0,006 en el SF-36.</p>
Oka y cols. <sup>(19)</sup> (2014)	<p><b>Participantes.</b> n = 30. Diagnóstico: SFC (criterios de Fukuda).</p> <p><b>Diseño de estudio.</b> ECA; 2 grupos: GC n = 15, GI n = 15. Valoración de los efectos a <u>corto plazo</u>, al inicio y al final de cada sesión; a <u>largo plazo</u> medidos al inicio y al final del tratamiento.</p> <p><b>Intervención.</b> Duración de tratamiento: aproximadamente 2 meses. GC: farmacoterapia convencional. GI: farmacoterapia convencional + yoga isométrico (20 min + tratamiento domiciliario).</p> <p><b>Variabes de estudio e instrumentos de medida.</b> Fatiga física, mental y total. <u>Efectos a corto plazo</u>: cuestionario del perfil del estado de ánimo. <u>Efectos a largo plazo</u>: escala de fatiga de Chalder.</p> <p><b>Resultados.</b> A <u>corto plazo</u> la puntuación media de fatiga disminuyó significativamente en el GI: de 21,9 ± 7,7 a 13,8 ± 6,7; p &lt; 0,001. A <u>largo plazo</u> se observan diferencias significativas intragrupo e intergrupo a favor de GI.</p>
Chan y cols. <sup>(18)</sup> (2013)	<p><b>Participantes.</b> n = 137. Diagnóstico: SFC (criterios de Fukuda).</p> <p><b>Diseño de estudio.</b> ECA; 2 grupos: GC n = 65, GI n = 72. Valoración obtenida al inicio y al final del tratamiento.</p> <p><b>Intervención.</b> Duración del tratamiento: 4 meses. GC: sin tratamiento. GI: 10 sesiones de ejercicio *Qigong (2 h, 2 veces/semana durante 5 semanas) + *Qigong domiciliario (30 min/día durante 12 semanas).</p> <p><b>Variabes de estudio e instrumentos de medida.</b> Fatiga física, mental y total: escala de fatiga de Chalder (versión en chino). Ansiedad y depresión: escala de ansiedad y depresión en el hospital (versión en chino)</p> <p><b>Resultados.</b> Encontramos diferencias significativas intergrupo a favor del GI en las variables depresión, fatiga física, mental y total. No hay cambios significativos para la variable ansiedad. Las mejorías intragrupo fueron estadísticamente significativas para todas sus variables en ambos grupos, a excepción de la depresión en el GC.</p>

Ho y cols.<sup>(19)</sup>  
(2012)

**Participantes.** n = 70. Diagnóstico: SFC (criterios de Fukuda).  
**Diseño de estudio.** ECA; 2 grupos: GC: sin tratamiento, GI: tratamiento mediante ejercicio \*Qigong (2 h, 2 veces/semana durante 5 semanas) + \*Qigong en el hogar (30 min/día durante 12 semanas).  
**Intervención.** Duración del tratamiento: 4 meses. GC: sin tratamiento. GI: tratamiento mediante ejercicio \*Qigong (2 h, 2 veces/semana durante 5 semanas) + \*Qigong en el hogar (30 min/día durante 12 semanas).  
**Variables de estudio e instrumentos de medida.** Fatiga física, mental y total: escala de fatiga de Chalder. Función física y mental: SF-12 (versión en chino).  
**Resultados.** Se observan diferencias estadísticamente significativas de las variables de fatiga: intragrupo (en ambos grupos) e intergrupo (a favor del GI). Respecto a la función mental hay mejoría significativa intergrupo a favor del GI. No hay diferencias significativas en la variable función física.

White y cols.<sup>(22)</sup>  
(2011)

**Participantes.** n = 641. Diagnóstico: SFC (criterios de Oxford).  
**Diseño de estudio.** ECA; 4 grupos: GC n = 160, GI1 n = 160, GI2 n = 161, GI3 n = 160. Valoración realizada al inicio, a las 12, a las 24 y a las 52 semanas.  
**Intervención.** Duración del tratamiento: 52 semanas. GC: atención médica especializada. GI1: atención médica especializada + terapia de estimulación adaptativa. GI2: atención médica especializada + terapia cognitivo conductual. GI3: atención médica especializada + terapia de ejercicio gradual (caminar, 30 min 5 veces/semana aumentando duración e intensidad).  
**Variables de estudio e instrumentos de medida.** Fatiga: escala de fatiga de Chalder. Función física: SF.12.  
**Resultados.** No se encontraron mejoras significativas en el GI1. Encontramos mejoras significativas en ambas variables a favor de GI2 respecto al GC. El GI3 obtuvo cambios significativos respecto al GC con una diferencia media de -3,2 puntos IC 95 % (-4,8 a -1,7) en la escala de fatiga de Chalder, y un cambio medio de 9,4 puntos IC 95 % (4,4 a 14,4) en el cuestionario SF-36.

Sutcliffe y cols.<sup>(20)</sup>  
(2010)

**Participantes.** n = 38. Diagnóstico SFC (criterios de Fukuda).  
**Diseño de estudio.** ECA; 2 grupos: GI n = 19, GC n = 19. Valoración al inicio, a la semana, a las 4 semanas y a los 6 meses.  
**Intervención.** Duración del tratamiento: 6 meses. GI: entrenamiento ortoestático diario (semisentadilla isométrica 40 minutos o hasta la aparición de síntomas). GC: placebo diario (mantener la misma posición solo 10 minutos y movilizandpiernas para evitar el posible efecto).  
**Variables de estudio e instrumentos de medida.** Fatiga: escala de impacto de la fatiga. Presión arterial y frecuencia cardíaca: electrocardiograma, cardiografía de impedancia y un monitoreo no invasivo de presión arterial. Resistencia periférica.  
**Resultados.** Para la variable fatiga hubo una tendencia a la mejoría en el GI pero no fueron cambios significativos. Encontramos diferencias significativas intergrupo a favor del GI para la variable presión arterial con una reducción media significativa a las 4 semanas de 8 mmHg (IC 95 %: 1,0 a 15,0; p = 0,3) y de 6 mmHg (IC 95 %: 0,0 a 12,6; p = 0,05) a los 6 meses. La resistencia periférica total y la frecuencia cardíaca mejoraron pero no de manera significativa.

Moss-Morris y cols.<sup>(21)</sup>  
(2005)

**Participantes.** n = 49. Diagnóstico de SFC (criterios de Fukuda).

**Diseño de estudio.** ECA; 2 grupos: GC n = 24, GI n = 25. Valoración al inicio, al final del tratamiento y a los 6 meses.

**Intervención.** Duración del tratamiento: 12 semanas. GC: atención médica estándar. GI: atención médica estándar + terapia de ejercicio gradual (caminar aumentando duración e intensidad).

**Variables de estudio e instrumentos de medida.** Fatiga física, mental y total: escala de fatiga de Chalder. Función física: SF-12. Autoevaluación de la mejora de los participantes: escala de impresión clínica global auto clasificada.

**Resultados.** Se observan diferencias significativas intergrupo a favor del GI en la variables fatiga y en la autoevaluación de la mejoría. No hay diferencias estadísticamente significativas en la variable función física.

Wallman y cols.<sup>(24)</sup>  
(2004)

**Participantes.** n = 61. Diagnóstico: SFC (criterios de Fukuda).

**Diseño de estudio.** ECA; 2 grupos: GC n = 32, GI n = 29. Valoración realizada 4 semanas antes, al inicio y al final del tratamiento y 4 semanas después.

**Intervención.** Duración del tratamiento: 12 semanas. GC: terapia de relajación y flexibilidad. GI: Ejercicio gradual (caminar, nadar o ciclismo).

**Variables de estudio e instrumentos de medida.** Frecuencia cardíaca y presiones arteriales sistólica y diastólica: índice de potencia aeróbica. Esfuerzo percibido: consumo de oxígeno y lactato en sangre: escala de Borg. Fatiga mental y física: escala de fatiga de Chalder. Ansiedad y depresión: escala de ansiedad y depresión en el hospital. Función cognitiva: *Stroop Colour Word test* (modificado).

**Resultados.** Encontramos diferencias significativas intergrupo a favor del GI para las variables frecuencia cardíaca, presión arterial sistólica, esfuerzo percibido, lactato en sangre, fatiga mental, depresión y función cognitiva. Las diferencias no fueron significativas para las variables presión diastólica, consumo de oxígeno, fatiga física y ansiedad.

Powell y cols.<sup>(26)</sup>  
(2001)

**Participantes.** n = 148. Diagnóstico: SFC (criterios de Oxford).

**Diseño de estudio.** ECA; 4 grupos: GC n = 34, GI1 n = 37, GI2 n = 39, GI3 n = 38. Valoración al inicio, a los 3, a los 6 y a los 12 meses.

**Intervención.** Duración del tratamiento: 12 meses. GC: atención médica estandarizada. GI1: atención médica estandarizada + 2 sesiones de tratamiento individual + paquete educativo integral de ejercicio gradual en el hogar. GI2: como GI1 + 7 llamadas de seguimiento adicionales durante 3 meses. GI3: como GI1 + 7 sesiones adicionales durante 3 meses.

**Variables de estudio e instrumentos de medida.** Función física: subescala de función física del SF-36. Fatiga: escala de fatiga de Chadler.

**Resultados.** Al año hubo diferencias significativas a favor de los GI en los valores de función física (media de 24,15 IC 95 % (3 a 142);  $p < 0,001$ ) con respecto al GC. No se observan diferencias significativas entre los 3 grupos de intervención.

Wearden y cols.<sup>(25)</sup>  
(1998)

**Participantes.** n = 136. Diagnóstico de SVC (criterios de Oxford),

**Diseño de estudio.** ECA; 4 grupos: GC n = 34, GI1 n = 35, GI2 n = 34, GI3 n = 33. Valoración al inicio, a las 12 y a las 26 semanas.

**Intervención.** Duración del tratamiento: 26 semanas. GC: ejercicio placebo + droga pla-

cebo. GI1: fluoxetina + ejercicio placebo. GI2: ejercicio gradual + droga placebo. GI3: ejercicio gradual + fluoxetina.

**VARIABLES DE ESTUDIO E INSTRUMENTOS DE MEDIDA.** Fatiga: escala de fatiga de Chadler. Capacidad de trabajo funcional: ergómetro. Depresión: escala de ansiedad y depresión en el hospital. Estado general de salud: SF-12.

**RESULTADOS.** El ejercicio, tanto a las 12 como a las 26 semanas, mejora de manera significativa las variables fatiga y trabajo funcional. La fluoxetina no tiene efecto. Los grupos que recibieron fluoxetina redujeron significativamente la variable depresión a las 12 semanas, pero no a las 26 semanas. No hay cambios significativos en el ejercicio. En la variable estado general de salud se produjeron cambios significativos en los grupos cuyo tratamiento era el ejercicio a las 26 semanas, pero no a las 12 semanas.

ECA: ensayo clínico aleatorizado. SFC: Síndrome de fatiga crónica. n: tamaño muestral.

GI: grupo de intervención. GC: grupo control. SF-36 y SF-12: cuestionarios de salud. h: hora.

\*Qijong = meditación y relajación, posturas, estiramientos y torsiones, todo ello acompañado de la respiración.

### Grupo 1. Efectividad de la terapia Qigong en el SFC

Dos de los 10 artículos incluidos en esta revisión emplearon la terapia Qigong para tratar el SFC. Este ejercicio es una antigua práctica de origen chino que incluye movimientos suaves en determinadas posturas corporales, complementadas con la respiración y la meditación.

Ho y cols.<sup>(17)</sup> desarrollaron un estudio para determinar la eficacia de esta terapia sobre la fatiga y la función. En el grupo de intervención (GI) se distinguió una primera fase de entrenamiento grupal, con una sesión educativa previa, meditación y estiramientos; y una segunda fase de ejercicio en el hogar. Al grupo control (GC) se le indicó mantener sus actividades diarias habituales. Tanto en la valoración intermedia como al final del tratamiento se encontró mejoría estadísticamente significativa intergrupo a favor del GI en las variables de fatiga y función mental aunque no para la función física.

Chan y cols.<sup>(18)</sup> realizaron un estudio en el que se analizaron los efectos de la terapia Qigong sobre los síntomas de fatiga, ansiedad y depresión. El tratamiento se desarrolló siguiendo las pautas del artículo anterior; no obstante, se modificó la duración de las sesiones y se incluyó además una ronda de preguntas para resolver posibles dudas. Tras el tratamiento, se encontró mejoría significativa intergrupo a favor del GI para las variables de depresión, fatiga total, mental y física; en el caso de la variable ansiedad no se encontraron cambios significativos. Las mejorías intragrupo fueron significativas para

todas sus variables en ambos grupos exceptuando los valores de depresión en el GC.

### Grupo 2. Efectividad del ejercicio isométrico en el SFC

Dos de los 10 artículos de la revisión utilizaron ejercicio isométrico como tratamiento para el SFC aunque, en este caso, la terapia fue diferente en cada uno de ellos.

Oka y cols.<sup>(19)</sup> evaluaron la efectividad del yoga isométrico tanto en la fatiga más inmediata como a largo plazo. En este estudio los sujetos fueron distribuidos en un GC, que solo recibía farmacoterapia convencional; y en un GI que además recibía sesiones individualizadas de yoga isométrico e información para continuar con un tratamiento domiciliario. Los valores de fatiga a corto plazo disminuyeron de forma significativa en el GI. Esta diferencia significativa intragrupo se mantuvo a largo plazo y no se observó en el GC. En relación a las diferencias intergrupo, se observó una mejora significativa a favor del GI.

Sutcliffe y cols.<sup>(20)</sup> estudiaron la efectividad de un entrenamiento ortoestático, sus síntomas y cambios fisiológicos asociados. El GI realizaba una terapia ortoestática diaria que consistía en una semisentadilla durante 40 minutos o hasta que apareciesen los síntomas de fatiga. El GC por el contrario, solo mantenía esta posición



durante 10 minutos y movilizándolo sus extremidades para evitar el efecto del ejercicio isométrico. Para su estudio se realizaron varias mediciones. En todas ellas la variable fatiga obtuvo mejoría a favor del GI pero no de manera significativa. En cuanto a las variables hemodinámicas, se encontraron diferencias intergrupo a favor del GI en la variable presión arterial tanto a las 4 semanas como a los 6 meses. No se encontraron cambios significativos en el resto de variables.

### Grupo 3. Efectividad del ejercicio gradual protocolizado: caminar

Seis de los 10 artículos incluidos en la revisión emplearon el ejercicio gradual para el tratamiento del SFC. En 3 de ellos, el ejercicio elegido fue aeróbico, y en concreto caminar.

Moss-Morris y cols.<sup>(21)</sup> analizaron la efectividad del ejercicio gradual sobre la fatiga y la discapacidad. Los participantes fueron aleatorizados en un GC, que recibió atención médica estandarizada y en un GI que además recibió una terapia de ejercicio gradual. Tanto al final del tratamiento como en la evaluación a los 6 meses de seguimiento, el GI obtuvo mejoras significativas en los valores de fatiga y en la autoevaluación de mejora de los participantes, respecto al GC. Esta mejora se produjo también para la variable función física pero no de manera significativa.

White y cols.<sup>(22)</sup> compararon diversas terapias frente a la atención médica especializada. Tanto el GC como los GI recibieron farmacoterapia sintomática. El GI1 utilizaba terapia de estimulación adaptativa. El GI2 terapia cognitivo conductual. Por último, el GI3 mediante ejercicio gradual, pretendía revertir la intolerancia al ejercicio y por lo tanto, reducir la fatiga y la discapacidad. Tras el tratamiento se encontraron diferencias significativas intergrupo, tanto para la fatiga como la función física, a favor de GI2 y GI3 respecto al GC; sin embargo, no se encontraron diferencias respecto al GI1.

Clark y cols.<sup>(23)</sup> compararon la efectividad y la seguridad de la autoayuda de ejercicios graduados guiados frente a la atención médica. Todos los participantes, distribuidos en 2 grupos, recibieron atención médica especializada. El GI recibió además una copia de un folleto de

autoayuda con 6 pasos de autogestión de ejercicios graduados (caminar) y asistencia por parte de un fisioterapeuta. Al final del tratamiento, los participantes del GI obtuvieron mejoras significativas en las variables de fatiga y función física respecto al GC. Este cambio se produjo en mayor medida para la fatiga, que para la función física.

### Grupo 4. Efectividad del ejercicio gradual no protocolizado en el SFC

Tres de los 6 artículos que emplearon terapia de ejercicio gradual no especificaron el ejercicio a seguir (fue a elección del paciente) o no lo detallaron en la redacción del estudio.

Wallman y cols.<sup>(24)</sup> pretendían confirmar o refutar los resultados de ensayos previos (que aseguraban mejoras fisiológicas y psicológicas) y probar el efecto que ejercía en la función cognitiva. Los participantes fueron aleatorizados y asignados a un GC, que realizaba estiramientos y ejercicios de relajación y a un GI que recibió terapia de ejercicio gradual, cuya actividad aeróbica era elegida por el paciente. Las variables y los instrumentos de medida son numerosos en este ensayo por lo que para facilitar su análisis, los resultados se diferencian en fisiológicos y psicológicos. En relación a los primeros, se observó una mejora significativa en la presión sanguínea sistólica, las calificaciones de esfuerzo percibido y la producción de lactato en sangre a favor del GI; en cambio, los valores de consumo de oxígeno fueron más altos en el GI pero no de manera significativa. Respecto a los cambios psicológicos, la variable depresión obtuvo puntuaciones significativamente más bajas en el GI; en la variable fatiga, no se observaron diferencias significativas posteriores a la intervención, aunque se observaron en la medición a las 4 semanas de seguimiento para la fatiga mental; no se observan cambios significativos en la variable ansiedad.

Wearden y cols.<sup>(25)</sup> llevaron a cabo un ensayo para determinar la efectividad del tratamiento con fluoxetina y ejercicio gradual. El GC recibió terapia placebo tanto de ejercicio como de medicamento; el GI1, fluoxetina como tratamiento y ejercicio placebo; el GI2, terapia de ejercicio gradual con droga placebo y el GI3 recibió ambas te-

rapias. Tras analizar los datos, se encontraron diferencias significativas para las variables de fatiga y trabajo funcional a favor del tratamiento con ejercicio, tanto a la semana 12 como a la 26. Sin embargo, no se obtuvieron cambios significativos en los grupos que utilizaban tratamiento con fluoxetina. Por otra parte, para la variable depresión los cambios fueron significativos para el tratamiento con fluoxetina en la semana 12 pero no en la semana 26; estos cambios no fueron significativos en el tratamiento con ejercicio en ninguna de sus mediciones. Por último, con el ejercicio, los grupos mejoraron significativamente la percepción del estado general de salud a las 26 semanas, aunque no se observaron cambios en la semana 12.

Powell y cols.<sup>(26)</sup> realizaron una intervención en la que educaban a los pacientes acerca de los efectos físicos y psicológicos de la falta de acondicionamiento, fomentando un programa de ejercicio gradual. Estos pacientes fueron aleatorizados en 4 grupos que recibieron atención médica estandarizada; los 3 GI, recibieron además explicaciones de su sintomatología y un programa de ejercicios graduados. Asimismo estos 3 grupos difirieron en el método y el número de sesiones. Al año de seguimiento, se observaron diferencias significativas en todas las variables a favor de los GI con respecto al GC. Por el contrario, no se observó diferencia alguna entre los tres GI.

## DISCUSIÓN

El objetivo de esta revisión fue analizar y agrupar la evidencia actual disponible sobre la efectividad del ejercicio físico en cuanto a la sintomatología de pacientes con SFC. Para ello se analizaron 10 artículos que emplean diferentes terapias de ejercicio y, como se ha expuesto en el apartado de resultados, sus efectos difieren para cada uno de ellos.

Ho y cols.<sup>(17)</sup> y Chan y cols.<sup>(18)</sup> en sus estudios sobre la efectividad del Qigong obtuvieron una mejoría significativa de la fatiga. Esta afirmación se encuentra en concordancia con los artículos incluidos en la revisión de Alraek y cols.<sup>(11)</sup> en los que se obtuvieron beneficios favorables para esta variable al combinar terapia Qigong y meditación. Por otro lado, Chan y cols.<sup>(18)</sup> en su

estudio también valoraron los niveles de ansiedad y depresión. Si bien los resultados fueron favorables para la depresión, no se obtuvieron mejoras significativas para la variable ansiedad. Estos resultados difieren parcialmente con los obtenidos por Wang y cols.<sup>(27)</sup> en su metaanálisis más actual, en él que determinaron que la terapia Qigong mejoraba los niveles de ambas variables. Otras de las variables que estudiaron Ho y cols.<sup>(17)</sup> fue la función física, cuyos resultados no fueron significativos, y la función mental que obtuvo una mejoría. Estas variables no mostraron mejoría significativa en las revisiones sistemáticas de Alraek y cols.<sup>(11)</sup> ni de Wang y cols.<sup>(28)</sup>

Tanto Oka y cols.<sup>(19)</sup> como Sutcliffe y cols.<sup>(20)</sup> buscaron la efectividad del ejercicio isométrico en el SFC. En el estudio de Oka y cols.<sup>(19)</sup>, en el que utilizaron ejercicios de yoga isométrico, los cambios fueron significativos para el GI en todas sus mediciones. Tres años después Oka y cols.<sup>(29)</sup> realizaron un estudio piloto similar cuyos resultados concuerdan con su ensayo anterior. Estos 2 estudios se encuentran en concordancia con el estudio de caso de Yadav y cols.<sup>(30)</sup> en el que un paciente masculino con SFC asistió a un programa de yoga y mejoró de manera significativa su calidad de vida y síntomas como la fatiga. En el estudio de Sutcliffe y cols.<sup>(20)</sup> optaron por un entrenamiento ortoestático (semisentadilla isométrica), que a diferencia de los estudios anteriores, no mostró cambios significativos para la variable fatiga. En este artículo también se evaluaron variables fisiológicas como la presión arterial, que obtuvo cambios significativos, la frecuencia cardíaca y la resistencia periférica cuyos cambios no fueron significativos. El estudio de Howden y cols.<sup>(31)</sup>, que observó el efecto de un entrenamiento isométrico sobre la tolerancia ortoestática en personas sanas, coincide en el descenso significativo de la presión arterial. Sin embargo, Oka y cols.<sup>(32)</sup> en su último estudio, demostraron una reducción significativa de la frecuencia cardíaca, por lo que sus resultados no se corresponden.

Moss-Morris y cols.<sup>(21)</sup>, White y cols.<sup>(22)</sup> y Clark y cols.<sup>(23)</sup> estudiaron la efectividad del ejercicio gradual, en concreto caminar, aumentando progresivamente la duración e intensidad. Sendos artículos concluyeron que la terapia era efectiva para la variable fatiga. Los resultados fueron similares para la función física, exceptuando en el

de White y cols.<sup>(22)</sup> en el que no encontraron resultados significativos. Estos resultados se encuentran en concordancia con el ensayo de Nijs y cols.<sup>(33)</sup> en el que mostraron que el ejercicio de caminar, limitando la intensidad y la duración, mejoraba significativamente a largo plazo para ambas variables; sin embargo, en este estudio los síntomas a corto plazo empeoraron significativamente. También cabe mencionar un estudio reciente de Wilshire y cols.<sup>(34)</sup> en el que revisaron los datos originales del estudio de White y cols.<sup>(22)</sup>. Este estudio contradice algunas de sus conclusiones y plantea serias dudas sobre la solidez de sus afirmaciones.

Wearden y cols.<sup>(25)</sup> y Wallman y cols.<sup>(24)</sup> también estudiaron la efectividad del ejercicio gradual aeróbico, aunque en este caso a elección del paciente. Wearden y cols.<sup>(25)</sup> concluyeron en su estudio que el ejercicio gradual mejora la fatiga, la capacidad de trabajo funcional y el estado general de salud al final del tratamiento. Estos resultados se encuentran en concordancia con los del estudio piloto de Gordon y cols.<sup>(35)</sup> en el que adolescentes mejoraron significativamente los niveles de capacidad física, calidad de vida y fatiga tras un entrenamiento aeróbico. Sin embargo, mencionaron que estas mejoras no podían atribuirse íntegramente al tratamiento. Respecto a la variable depresión, Wearden y cols.<sup>(25)</sup> no encontraron cambios significativos a diferencia de Gordon y cols.<sup>(35)</sup> cuyos valores mejoraron de manera significativa. El ensayo clínico de Wallman y cols.<sup>(24)</sup> obtuvo unos resultados muy heterogéneos, ya que estudiaron numerosas variables fisiológicas y psicológicas. En contraste con el artículo anterior no demostraron cambios para la fatiga física, aunque éstos fueron significativos para la depresión al igual que en el de Gordon y cols.<sup>(35)</sup>. Asimismo, no encontraron diferencias significativas para la ansiedad, resultado que se confirma con la revisión de Larun y cols.<sup>(36)</sup> en la que se encontró mínima o ninguna diferencia para esta variable. Por otro lado, Powell y cols.<sup>(26)</sup> utilizaron un programa de ejercicio gradual en el hogar combinado con un seguimiento telefónico sin especificar el ejercicio empleado. Al año de seguimiento encontraron diferencias significativas tanto para la función física como para la fatiga. En la revisión de la literatura de Van Cauwenbergh y cols.<sup>(37)</sup>, se muestra la viabilidad de un programa de ejercicios en el hogar.

## Limitaciones

Previo a la exposición de las conclusiones, es necesario considerar que los artículos incluidos en esta revisión fueron ECAs publicados en inglés o español. En consecuencia, todos los estudios de diferente diseño o escritos en otro idioma, quedaron excluidos de la revisión independientemente de su contenido o calidad. No obstante, los artículos incluidos no están condicionados por año de publicación, sino que fueron limitados por su calidad metodológica en la escala PEDro. Es por ello que se han considerado todos los artículos de relevancia y bajo riesgo de sesgo desde el inicio de su estudio hasta la actualidad.

## CONCLUSIÓN

Los estudios incluidos y analizados en la presente revisión han mostrado que el ejercicio gradual (tanto protocolizado como no protocolizado) y la terapia Qigong mejoran de manera significativa los niveles de fatiga en pacientes diagnosticados de SFC. Para los valores de función física solo se encontró mejoría en el grupo de ejercicio gradual no protocolizado. En cuanto a la efectividad del ejercicio isométrico, encontramos una mejoría, aunque no de manera significativa tanto en la fatiga como en el resto de variables. Es necesario realizar nuevas investigaciones, de alta calidad metodológica, que permitan determinar con exactitud la efectividad de las diferentes modalidades de ejercicio en la mejora de la fatiga u otros síntomas en pacientes con SFC.

## RESPONSABILIDADES ÉTICAS

**Protección de personas y animales.** Las autoras declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos, derecho a la privacidad y consentimiento informado.** En este artículo no aparecen datos personales de sujetos de estudio.

**Conflicto de intereses.** Las autoras declaran que no existe conflicto de intereses.

**Financiación.** Las autoras declaran que no se ha recibido ningún tipo de financiación para este trabajo.

**Contribución de autoría.** Todas las autoras de este estudio declaran que cumplen con los criterios de autoría habiendo participado activamente en el diseño, estrategia de búsqueda, lectura y análisis de los documentos incluidos y han contribuido intelectualmente al desarrollo, redacción, supervisión y revisión del estudio. Todas las autoras han tenido acceso completo al contenido de este artículo y han aprobado la versión final presentada. Las autoras asumen la plena responsabilidad pública del contenido del presente artículo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Fukuda K, Straus SE, Hickie I, Sharpe MC, Dobbins JG, Komaroff A. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. *Ann Intern Med.* 1994 Dec 15; 121(12): 953–9.
2. Prins JB, van der Meer JW, Bleijenberg G. Chronic fatigue syndrome. *Lancet* 2006 Jan 28; 367(9507): 346–55.
3. Albright F, Light K, Light A, Bateman L, Cannon-Albright LA. Evidence for a heritable predisposition to chronic fatigue syndrome. *BMC Neurol.* 2011 May 27; 11: 62.
4. Afari N, Buchwald D. Chronic fatigue syndrome: A review. *Am J Psychiatry.* 2003 Feb; 160(2): 221–36.
5. Nacul LC, Lacerda EM, Pheby D, Champion P, Molkhia M, Leite J, et al. Prevalence of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) in 3 regions of England: A repeated cross-sectional study in primary care. *BMC Medicine.* 2011 Jul 28; 9: 91.
6. Reyes M, Nisenbaum R, Hoaglin DC, Unger ER, Emmons C, Randall C, et al. Prevalence and incidence of chronic fatigue syndrome in Wichita, Kansas. *Arch Intern Medicine.* 2003 Jul 14; 163(13): 1530–6.
7. Sharpe MC, Archard LC, Banatvala JE, Borysiewicz LK, Clare AW, David A, et al. A report—chronic fatigue syndrome: guidelines for research. *J Roy Soc Med.* 1991 Feb; 84(2): 118–21.
8. National Institute for Health and Care Excellence. Chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy): diagnosis and management chronic fatigue syndrome. London: National Institute for Health and Care Excellence. 2007. Disponible en: <http://guidance.nice.org.uk/CG53>.
9. Cairns R, Hotopf M. A systematic review describing the prognosis of chronic fatigue syndrome. *Occup Med.* 2005 Jan; 55(1): 20–31.
10. Avellaneda Fernández A, Pérez Martín A, Izquierdo Martínez M, Arruti Bustillo M, Barbado Hernández FJ, de la Cruz Labrado J, et al. Chronic fatigue syndrome: aetiology, diagnosis and treatment. *BMC Psychiatry.* 2009 Oct 23; 9 Suppl 1(Suppl 1): S1.
11. Alraek T, Lee MS, Choi TY, Cao H, Liu J. Complementary and alternative medicine for patients with chronic fatigue syndrome: a systematic review. *BMC Complement Altern Med.* 2011 Oct 7; 11 (87).
12. Bentler SE, Hartz AJ, Kuhn EM. Prospective observational study of treatments for unexplained chronic fatigue. *J Clin Psychiatry.* 2005 May; 66(5): 625–32.
13. Urrútia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Med Clin.* 2010; 135(11): 507–11.
14. Chalder T, Berelowitz G, Hirsch S, Pawlikowska T, Wallace P, Wessely S. Development of a fatigue scale. *J Psychosom Res.* 1993 Feb; 37(2): 147–53.
15. Moseley AM, Herbert RD, Sherrington C, Maher CG. Evidence for physiotherapy practice: a survey of the Physiotherapy Evidence Database (PEDro). *Aust J Physiother.* 2002; 48(1): 43–9.
16. Van Tulder M, Furlan A, Bombardier C, Bouter L. Editorial board of the Cochrane Collaboration back review group. Updated method guidelines for systematic reviews in the Cochrane Collaboration back review group. *Spine.* 2003 Jun 15; 28(12): 1290–9.
17. Ho RT, Chan JS, Wang CW, Lau BW, So KF, Yuen LP, et al. A randomized controlled trial of qigong exercise on fatigue symptoms, functioning, and telomerase activity in persons with chronic fatigue or chronic fatigue syndrome. *Ann Behav Med.* 2012 Oct; 44(2): 160–70.
18. Chan JS, Ho RT, Wang CW, Yuen LP, Sham JS, Chan CL. Effects of qigong exercise on fatigue, anxiety, and depressive symptoms of patients with chronic fatigue syndrome-like illness: a randomized controlled trial. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2013; 2013: 485341.
19. Oka T, Tanahashi T, Chijiwa T, Lkhagvasuren B, Sudo N, Oka K. Isometric yoga improves the fatigue and pain of pa-

- tients with chronic fatigue syndrome who are resistant to conventional therapy: a randomized, controlled trial. *Biopsychosoc Med*. 2014 Dec 11; 8(1): 27.
20. Sutcliffe K, Gray J, Tan MP, Pairman J, Wilton K, Parry SW, et al. Home orthostatic training in chronic fatigue syndrome – a randomized, placebo-controlled feasibility study. *Eur J Clin Invest*. 2010 Jan; 40(1): 18–24.
  21. Moss-Morris R, Sharon C, Tobin R, Baldi JC. A randomized controlled graded exercise trial for chronic fatigue syndrome: outcomes and mechanisms of change. *J Health Psychol*. 2005 Mar; 10(2): 245–59.
  22. White PD, Goldsmith KA, 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 Mar 5; 377(9768): 823–36.
  23. Clark LV, 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 Jul 22; 390(10092): 363–73.
  24. Wallman KE, Morton AR, Goodman C, Grove R, Guilfoyle AM. Randomised controlled trial of graded exercise in chronic fatigue syndrome. *Med J Aust*. 2004 May 3; 180(9): 444–8.
  25. Wearden AJ, Morriss RK, Mullis R, Strickland PL, Pearson DJ, Appleby L, et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled treatment trial of fluoxetine and graded exercise for chronic fatigue syndrome. *Br J Psychiatry*. 1998 Jun; 172: 485–90.
  26. Powell P, Bentall RP, Nye FJ, Edwards RH. Randomised controlled trial of patient education to encourage graded exercise in chronic fatigue syndrome. *BMJ*. 2001 Feb 17; 322(7283): 387–90.
  27. Wang CW, Chan CH, Ho RT, Chan JS, Ng SM, Chan CL. Managing stress and anxiety through qigong exercise in healthy adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Complement Altern Med*. 2014 Jan 9; 14: 8.
  28. Wang YY, Li XX, Liu JP, Luo H, Ma LX, Alraek T. Traditional Chinese medicine for chronic fatigue syndrome: a systematic review of randomized clinical trials. *Complement Ther Med*. 2014 Aug; 22(4): 826–33.
  29. Oka T, Wakita H, Kimura K. Development of a recumbent isometric yoga program for patients with severe chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: A pilot study to assess feasibility and efficacy. *Biopsychosoc Med*. 2017 Mar 3; 11: 5.
  30. Yadav RK, Sarvottam K, Magan D, Yadav R. A two-year follow-up case of chronic fatigue syndrome: substantial improvement in personality following a yoga-based lifestyle intervention. *J Altern Complement Med*. 2015 Apr; 21(4): 246–9.
  31. Howden R, Lightfoot JT, Brown SJ, Swaine IL. The effects of isometric exercise training on resting blood pressure and orthostatic tolerance in humans. *Exp Physiol*. 2002 Jul; 87(4): 507–15.
  32. Oka T, Tanahashi T, Sudo N, Lkhagvasuren B, Yamada Y. Changes in fatigue, autonomic functions, and blood biomarkers due to sitting isometric yoga in patients with chronic fatigue syndrome. *Biopsychosoc Med*. 2018 Apr 10; 12: 3.
  33. Nijs J, Almond F, De Becker P, Truijen S, Paul L. Can exercise limits prevent post-exertional malaise in chronic fatigue syndrome? An uncontrolled clinical trial. *Clin Rehabil*. 2008; 22(5): 426–35.
  34. Wilshire CE, Kindlon T, Courtney R, Matthees A, Tuller D, Geraghty K, et al. Rethinking the treatment of chronic fatigue syndrome—a reanalysis and evaluation of findings from a recent major trial of graded exercise and CBT. *BMC Psychol*. 2018 Mar 22; 6(1): 6.
  35. 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 Dec; 24(12): 1072–9.
  36. Larun L, Brurberg KG, Odgaard-Jensen J, Price JR. Exercise therapy for chronic fatigue syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Apr 25; 4(4) :CD003200.
  37. Van Cauwenbergh D, De Kooning M, Ickmans K, Nijs J. How to exercise people with chronic fatigue syndrome: evidence-based practice guidelines. *Eur J Clin Invest*. 2012 Oct; 42(10): 1136–44.