

Eficacia del entrenamiento de fuerza en pacientes con Glucogenosis Tipo V

Protocolo de ensayo clínico controlado aleatorizado

Autoría: Jesús Ruiz López

Curso/Convocatoria: 4º/1ª

Asignatura: Treball Final de Grau

Tutora: Miriam Tur Segura



Facultat de Ciències de la Salut Blanquerna

Universitat Ramon Llull

Barcelona, 5 mayo 2023

Índice

1 Título.....	3
2 Resumen	3
3 Title	4
4 Summary	4
5 Antecedentes.....	5
6 Referencias Bibliográficas	10
7 Hipótesis.....	15
8 Objetivos.....	15
9 Metodología.....	16
9.1 Diseño	16
9.2 Sujetos de estudio.....	16
9.2.1 Sujetos y cálculo de la muestra.....	16
9.2.2 Criterios de inclusión-exclusión	18
9.3 Intervención.....	18
9.4 Variables	25
9.4.1 Variables dependientes	25
9.4.2 Variables independientes	27
9.5 Recogida de datos	27
9.6 Análisis de datos	27
9.7 Limitaciones del estudio.....	28
10 Consideraciones éticas.....	28
11 Plan de trabajo.....	29
12 Recursos necesarios	30
12. 1 Recursos humanos	30
12.2 Recursos materiales	31
13 Aplicabilidad y utilidad de los resultados	32

14 Plan de difusión	32
15 Anexos.....	34
15.1 Anexo I. Hoja Informativa.....	34
15.2 Anexo II. Consentimiento Informado (CI).....	35
15.3 Anexo III. Revocación del CI.....	35
15.3 Anexo III. Revocación del CI.....	36
15.4 Anexo IV. Escala OMNI-RES.....	36
15.4 Anexo IV. Escala OMNI-RES.....	37
15.5 Anexo V. Escala de Borg	38
15.6 Anexo VI. Escala EVA.....	39
15.7 Anexo VII. Circuito de Fuerza	40
15.8 Anexo VIII. Escala SF-12	41
15.9 Anexo IX. Patient Specific Functional Scale (PSFS)	44
15.10 Anexo X. Exercise Self Efficacy Scale (EXSE).....	45
15.11 Anexo XI. Registro Episodios Mioglobinuria	47

1 Título

Eficacia del entrenamiento de fuerza en pacientes con Glucogenosis Tipo V: protocolo de ensayo clínico controlado y aleatorizado.

2 Resumen

Introducción: La glucogenosis tipo V o enfermedad de McArdle es un trastorno metabólico congénito caracterizado por una deficiencia o ausencia total de la enzima miofosforilasa. Esta patología se hereda con un patrón autosómico recesivo y afecta principalmente a los músculos esqueléticos. Se estima que en España la prevalencia de casos diagnosticados es de 1 cada 139.543. La clínica más común en estos pacientes es la intolerancia a la actividad física, debido a síntomas como calambres musculares dolorosos, rigidez, debilidad muscular o fatiga. En la actualidad no existe un tratamiento biomédico eficaz y el ejercicio físico parece ser el principal y único modificador del curso clínico de esta patología. Diversos estudios han demostrado la eficacia del entrenamiento aeróbico, pero en lo referido al entrenamiento de fuerza, la evidencia es muy limitada.

Objetivo: Evaluar los efectos del entrenamiento de fuerza combinado con el entrenamiento aeróbico en pacientes con Glucogenosis tipo V en comparación con el entrenamiento aeróbico.

Metodología: Ensayo clínico controlado y aleatorizado, multicéntrico, paralelo y con ciego simple. Pacientes con una edad comprendida entre los 18 y 65 años con diagnóstico de Glucogenosis tipo V serán aleatorizados en dos grupos. El grupo control realizará ejercicio aeróbico y el grupo experimental combinará ejercicio aeróbico con ejercicio de fuerza. Las variables de estudio serán: calidad de vida, funcionalidad, clase de gravedad clínica, tolerancia al ejercicio, seguridad de la intervención y confianza para seguir entrenando tras el estudio.

Palabras clave: Glucogenosis, Enfermedad de McArdle, Fisioterapia, entrenamiento aeróbico, entrenamiento de fuerza.

3 Title

Efficacy of strength training in patients with Type V Glycogenosis: a randomised controlled clinical trial protocol.

4 Summary

Introduction: Glycogenosis type V or McArdle's disease is a congenital metabolic disorder characterised by a deficiency or complete absence of the enzyme myophosphorylase. This pathology is inherited in an autosomal recessive pattern and mainly affects skeletal muscles. The prevalence of diagnosed cases in Spain is estimated to be 1 in 139,543. The most common clinical manifestation in these patients is intolerance to physical activity, due to symptoms such as painful muscle cramps, stiffness, muscle weakness or fatigue. There is currently no effective biomedical treatment and physical exercise seems to be the main and only modifier of the clinical course of this pathology. Several studies have demonstrated the efficacy of aerobic training, but for strength training, the evidence is very limited.

Objective: To evaluate the effects of strength training combined with aerobic training in patients with Glycogenosis type V compared to aerobic training.

Methods: Single-blind, parallel, multicentre, randomized controlled clinical trial. Patients aged between 18 and 65 years with a diagnosis of Glycogenosis type V will be randomised into two groups. The control group will perform aerobic exercise and the experimental group will combine aerobic exercise with strength exercise. The study variables will be: quality of life, functionality, clinical severity class, exercise tolerance, safety of the intervention and confidence to continue training after the study.

Key Words: Keywords: Glycogenosis, McArdle's disease, Physiotherapy, aerobic training, strength training.

5 Antecedentes

La glucogenosis tipo V, enfermedad de McArdle o deficiencia de miofosforilasa fue descrita por primera vez en 1951 por el Dr Brian McArdle (1). Es un trastorno metabólico congénito caracterizado por una deficiencia o ausencia total de una enzima llamada glucógeno fosforilasa muscular (o miofosforilasa), cuya función es catalizar reacciones que provocan la conversión de glucógeno en glucosa. Como resultado, el metabolismo de los carbohidratos del músculo esquelético se ve afectado y no se puede generar energía a partir de las reservas de glucógeno de los músculos. Y a su vez, se produce una acumulación de glucógeno en los tejidos (2).

Esta patología se hereda con un patrón autosómico recesivo y afecta principalmente a los músculos esqueléticos. Las mutaciones genéticas del gen PYGM inactivan la miofosforilasa (3). Se han identificado un total de 179 variantes que en conjunto afectan al gen PYGM, e independientemente de la mutación, el resultado en la mayoría de los pacientes es la ausencia de dicha enzima (4).

La prevalencia exacta de la enfermedad de McArdle no se conoce con precisión. Existe una variación entre la prevalencia basada en datos genéticos y la prevalencia según casos diagnosticados, debido al retraso en la realización del diagnóstico. Un estudio analizó la frecuencia de genes para informar de la verdadera prevalencia de esta enfermedad, y los resultados revelaron que es mucho más común de lo que se pensaba. Estimó con un intervalo de confianza del 95% una prevalencia de 1 en 7560 (5,6). En España, un estudio reportó una prevalencia de casos diagnosticados de alrededor de 1 en 139.543. Sin embargo, los estudios genéticos apuntan a que la prevalencia real es al menos 3 veces mayor. En términos de género, en nuestro país se ha observado la siguiente proporción de hombres a mujeres: 55:45 (7).

Existe heterogeneidad en la manifestación clínica de la enfermedad de McArdle, lo que complica el diagnóstico y la comprensión de esta afección. La clínica más común en estos pacientes es la intolerancia a la actividad física, debido a

síntomas como calambres musculares dolorosos, rigidez, debilidad muscular o fatiga. Estos síntomas son mucho más pronunciados poco después de iniciar el ejercicio y se alivian con su finalización. En casos de contracción muscular súbita y persistente durante el ejercicio de alta intensidad, se puede producir un daño muscular grave, que provoca una liberación masiva de proteínas musculares como la creatinina quinasa, la mioglobina en la sangre o la mioglobinuria que se presenta como orina de color oscuro. En algunos, pueden llegar a producirse episodios de insuficiencia renal aguda y de rabdomiólisis (degradación muscular) (8). En la mayoría de los pacientes se observa una característica única de la enfermedad de McArdle, que se conoce como “fenómeno del segundo aliento” y consiste en la atenuación de los síntomas después de aproximadamente 10 minutos de actividad aeróbica suave (6). Este fenómeno se puede monitorizar a través de una elevación de FC durante los primeros minutos de ejercicio, volviendo a valores normales posteriormente. Su aparición puede utilizarse como herramienta diagnóstica, y fisiológicamente ocurre debido a que el inicio de la actividad actúa como calentamiento (induciendo la vasodilatación muscular), tras lo cual las fibras musculares que trabajan disponen de más ácidos grasos libres circulantes y, especialmente, de glucosa; por lo tanto, el bloqueo previo de la glucogenólisis se evita parcialmente, lo que conduce a una atenuación considerable de la fatiga temprana (9).

En la última actualización del registro español de pacientes, el 8% se declararon asintomáticos durante la vida diaria normal. Por el contrario, el 21% de los pacientes refirieron episodios de mioglobinuria recurrente, debilidad muscular fija que afectaba principalmente a la parte superior del cuerpo y, en ocasiones, atrofia muscular asociada. Estos individuos estaban gravemente limitados en la mayoría de las actividades de la vida diaria (AVD) (7).

Diferentes modelos in vitro e in vivo de la enfermedad de McArdle han permitido evaluar posibles tratamientos moleculares en fase preclínica. Sin embargo, el valproato (VPA), único fármaco probado en humanos en un ensayo clínico piloto, no ha reportado ninguna mejora clínica en los pacientes. En cuanto a la terapia génica, aunque se han obtenido resultados alentadores y positivos con el modelo

ovino y de ratón, todavía se necesitan más estudios antes de poder proponer este enfoque para los pacientes. Por tanto, en la actualidad no existe un tratamiento biomédico eficaz para suplir la deficiencia de miofosforilasa en pacientes con enfermedad de Mcardle (10).

El ejercicio físico parece ser el principal modificador del curso clínico de la enfermedad de McArdle. En 2005 se publicó el primer estudio que abordó esta cuestión en cinco pacientes varones. Fueron incluidos en un programa de entrenamiento en un cicloergómetro al 60-70% de su frecuencia cardiaca máxima tres veces por semana (45 minutos/sesión) durante un total de ocho semanas. Tras este programa de entrenamiento los pacientes mostraron una mejora de la intolerancia al ejercicio, incluida una aparición más temprana del segundo aliento (11). Un año después, se publicó un segundo estudio en el que se evaluaron los efectos del entrenamiento en cuatro hombres y cuatro mujeres con enfermedad de McArdle. De nuevo, fueron entrenados en un cicloergómetro, esta vez, cuatro veces por semana durante 14 semanas. La intensidad del ejercicio fue del 60-70% de su frecuencia cardiaca máxima y la duración de las sesiones se incrementó de 30 minutos durante la primera mitad del programa a 40 minutos a partir de entonces. En comparación con los valores iniciales, los pacientes mostraron valores más altos de capacidad de trabajo máxima, VO₂ pico y gasto cardíaco tras el programa de entrenamiento. Además, el entrenamiento indujo un aumento de los niveles de enzimas clave del metabolismo mitocondrial, indicando una mejora de la capacidad oxidativa muscular (12). En 2007 se realizó un estudio más prolongado en el tiempo, en el que se observaron los efectos del entrenamiento en nueve pacientes con enfermedad de Mcardle durante 8 meses. Durante este periodo, los pacientes caminaron o entrenaron en un cicloergómetro cinco veces por semana. La intensidad y duración de las sesiones fue similar a los artículos ya mencionados, aunque los pacientes ingirieron 100 g de hidratos de carbono complejos una hora antes del ejercicio y bebieron una bebida deportiva (330 ml, equivalente a 30 g de hidratos de carbono simples) cinco minutos antes del ejercicio. De nuevo, varios indicadores de la capacidad de ejercicio, en concreto el umbral ventilatorio y el VO₂ pico, mejoraron respecto a los valores previos al entrenamiento (13).

En un periodo de 4 años, el 81% de los pacientes físicamente activos, es decir, con niveles de actividad física superiores a la recomendación mínima de 150/min semana (14), fueron asignados a la clase de gravedad clínica más baja (8,11). Los pacientes con enfermedad de McArdle que son sometidos a un programa de entrenamiento supervisado pueden llegar a ser prácticamente asintomáticos durante sus actividades de la vida diaria (15,16). También es importante tener en cuenta que la actividad física se ha asociado con mejoras en el VO₂ pico; un importante indicador de salud (8). Además, en estos estudios se informa de que las intervenciones han sido seguras y no se han registrado efectos adversos de los programas de entrenamiento (17).

Los estudios anteriormente mencionados se centran en la evaluación de los efectos de un programa de entrenamiento aeróbico, pero también se han realizado dos estudios que evalúan la eficacia de un programa de entrenamiento de fuerza. En 2013 un adolescente de 15 años, fue entrenado 2 días a la semana realizando un circuito de entrenamiento de fuerza, y demostró una atenuación en su gravedad clínica según la clasificación propuesta por Martinuzzi et al. (18,19). En 2014, 5 mujeres y 2 hombres con McArdle realizaron un entrenamiento similar durante 4 meses consiguiendo también una atenuación de los síntomas y una mayor calidad de vida (20). En ambos casos, se concluyó que el entrenamiento de fuerza es seguro para estos pacientes.

Justificación del estudio

A los pacientes con enfermedad de McArdle clásicamente se les ha prohibido la actividad física para evitar las complicaciones que el ejercicio puede desencadenar (1). Sin embargo, gracias a diferentes estudios se ha visto que pese a tratarse de un síndrome de intolerancia al ejercicio, paradójicamente, la implementación de un programa de entrenamiento con ciertos parámetros puede ser muy beneficioso (21). La mayoría de estudios han estado enfocados al entrenamiento aeróbico, mostrando resultados muy positivos. El entrenamiento de fuerza sólo ha sido evaluado en casos aislados de dos estudios, con

resultados prometedores pero con una evidencia limitada debido al diseño de estos (19,20).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda al menos 2 días de fortalecimiento a la semana que impliquen a los principales grupos musculares (22), por lo que sería interesante adaptar este tipo de entrenamiento a los pacientes con enfermedad de McArdle.

Este estudio tiene como objetivo proporcionar el primer ensayo clínico controlado y aleatorizado que determine los efectos de un programa de entrenamiento de fuerza combinado con entrenamiento aeróbico, en comparación con un entrenamiento sólo aeróbico. De este modo, se podrá determinar cuál es la mejor estrategia de entrenamiento para la enfermedad de McArdle.

6 Referencias Bibliográficas

1. McARDLE B. Myopathy due to a defect in muscle glycogen breakdown. Clin Sci [internet]. 1951 febrero [citado 5 mayo 2023];10(1):13-35. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24540673/>
2. Santalla A, Nogales-Gadea G, Ørtenblad N, Brull A, de Luna N, Pinós T, et al. McArdle disease: a unique study model in sports medicine. Sports Med Auckl NZ [internet]. noviembre 2014[citado 5 mayo 2023];44(11):1531-44. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25028051/>
3. de Luna N, Brull A, Lucia A, Santalla A, Garatachea N, Martí R, et al. PYGM expression analysis in white blood cells: a complementary tool for diagnosing McArdle disease? Neuromuscul Disord NMD [internet]. diciembre de 2014[citado 5 mayo 2023];24(12):1079-86. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25240406/>
4. García-Consuegra I, Asensio-Peña S, Ballester-Lopez A, Francisco-Velilla R, Pinos T, Pintos-Morell G, et al. Missense mutations have unexpected consequences: The McArdle disease paradigm. Hum Mutat [internet]. octubre de 2018[citado 5 mayo 2023];39(10):1338-43. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30011114/>
5. De Castro M, Johnston J, Biesecker L. Determining the prevalence of McArdle disease from gene frequency by analysis of next-generation sequencing data. Genet Med Off J Am Coll Med Genet [internet]. diciembre de 2015 [citado 5 mayo 2023];17(12):1002-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25741863/>
6. Nogales-Gadea G, Godfrey R, Santalla A, Coll-Cantí J, Pintos-Morell G, Pinós T, et al. Genes and exercise intolerance: insights from McArdle disease. Physiol Genomics [internet]. febrero de 2016 [citado 5 mayo 2023];48(2):93-100. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26465709/>
7. Santalla A, Nogales-Gadea G, Encinar AB, Vieitez I, González-Quintana A, Serrano-Lorenzo P, et al. Genotypic and phenotypic features of all Spanish

- patients with McArdle disease: a 2016 update. BMC Genomics [internet]. 14 de noviembre de 2017[citado 5 mayo 2023];18(Suppl 8):819. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29143597/>
8. Lucia A, Ruiz JR, Santalla A, Nogales-Gadea G, Rubio JC, García-Consuegra I, et al. Genotypic and phenotypic features of McArdle disease: insights from the Spanish national registry. J Neurol Neurosurg Psychiatry [internet]. marzo de 2012[citado 5 mayo 2023];83(3):322-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22250184/>
 9. Salazar-Martínez E, Santalla A, Valenzuela PL, Nogales-Gadea G, Pinós T, Morán M, et al. The Second Wind in McArdle Patients: Fitness Matters. Front Physiol. 2021[citado 5 mayo 2023];12:744632. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34721068/>
 10. Villarreal-Salazar M, Brull A, Nogales-Gadea G, Andreu AL, Martín MA, Arenas J, et al. Preclinical Research in McArdle Disease: A Review of Research Models and Therapeutic Strategies. Genes. 28 de diciembre de 2021[citado 5 mayo 2023];13(1):74. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35052414/>
 11. Ollivier K, Hogrel JY, Gomez-Merino D, Romero NB, Laforêt P, Eymard B, et al. Exercise tolerance and daily life in McArdle's disease. Muscle Nerve. mayo de 2005[citado 5 mayo 2023];31(5):637-41. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15614801/>
 12. Haller RG, Wyrick P, Taivassalo T, Vissing J. Aerobic conditioning: an effective therapy in McArdle's disease. Ann Neurol. junio de 2006[citado 5 mayo 2023];59(6):922-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Aerobic+conditioning%3A+an+effective+therapy+in+McArdle%E2%80%99s+disease>.
 13. Maté-Muñoz JL, Moran M, Pérez M, Chamorro-Viña C, Gómez-Gallego F, Santiago C, et al. Favorable responses to acute and chronic exercise in McArdle patients. Clin J Sport Med Off J Can Acad Sport Med. julio de

- 2007[citado 5 mayo 2023];17(4):297-303. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17620784/>
14. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, Lee IM, et al. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc.* julio de 2011[citado 5 mayo 2023];43(7):1334-59. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21694556/>
15. Pérez M, Foster C, González-Freire M, Arenas J, Lucia A. One-year follow-up in a child with McArdle disease: exercise is medicine. *Pediatr Neurol.* febrero de 2008[citado 5 mayo 2023];38(2):133-6. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18206796/>
16. Pérez M, Moran M, Cardona C, Maté-Muñoz JL, Rubio JC, Andreu AL, et al. Can patients with McArdle's disease run? *Br J Sports Med.* enero de 2007[citado 5 mayo 2023];41(1):53-4. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17000713/>
17. Quinlivan R, Vissing J, Hilton-Jones D, Buckley J. Physical training for McArdle disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 7 de diciembre de 2011[citado 5 mayo 2023];(12):CD007931. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22161416/>
18. Martinuzzi A, Sartori E, Fanin M, Nascimbeni A, Valente L, Angelini C, et al. Phenotype modulators in myophosphorylase deficiency. *Ann Neurol.* abril de 2003[citado 5 mayo 2023];53(4):497-502. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12666117/>
19. García-Benítez S, Fleck SJ, Naclerio F, Martín MA, Lucia A. Resistance (weight lifting) training in an adolescent with McArdle disease. *J Child Neurol.* junio de 2013[citado 5 mayo 2023];28(6):805-8. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22832773/>

20. Santalla A, Munguía-Izquierdo D, Brea-Alejo L, Pagola-Aldazábal I, Díez-Bermejo J, Fleck SJ, et al. Feasibility of resistance training in adult McArdle patients: clinical outcomes and muscle strength and mass benefits. *Front Aging Neurosci.* 2014[citado 5 mayo 2023];6:334. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25566067/>
21. Lucia A, Quinlivan R, Wakelin A, Martín MA, Andreu AL. The «McArdle paradox»: exercise is a good advice for the exercise intolerant. *Br J Sports Med.* agosto de 2013[citado 5 mayo 2023];47(12):728-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22753862/>
22. Actividad física [Internet]. [citado 5 mayo 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/physical-activity>
23. Cobos-Carbó A. Ensayos clínicos aleatorizados (CONSORT). *Med Clínica.* 1 de diciembre de 2005[citado 5 mayo 2023];125:21-7. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-ensayos-clinicos-aleatorizados-consort-13083727>
24. Scalco RS, Lucia A, Santalla A, Martinuzzi A, Vavla M, Reni G, et al. Data from the European registry for patients with McArdle disease and other muscle glycogenoses (EUROMAC). *Orphanet J Rare Dis.* 24 de noviembre de 2020[citado 5 mayo 2023];15(1):330. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=the+European+registry+for+patients+with+McArdle+disease+and+other+muscle+glycogenoses+%28EUROMAC%29>
25. Calculadora [Internet]. [citado 5 mayo 2023]. Disponible en: <https://www.imim.cat/ofertadeserveis/software-public/granmo/>
26. Oneupweb. Home [Internet]. Asociación Española de Enfermos de Glucogenosis (AEEG). [citado 5 mayo 2023] Disponible en: <https://www.glucogenosis.org/>
27. Nogales-Gadea G, Santalla A, Ballester-Lopez A, Arenas J, Martín MA, Godfrey R, et al. Exercise and Preexercise Nutrition as Treatment for McArdle

- Disease. *Med Sci Sports Exerc.* abril de 2016[citado 5 mayo 2023];48(4):673-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26559449/>
28. Lucia A, Martinuzzi A, Nogales-Gadea G, Quinlivan R, Reason S, International Association for Muscle Glycogen Storage Disease study group. Clinical practice guidelines for glycogen storage disease V & VII (McArdle disease and Tarui disease) from an international study group. *Neuromuscul Disord NMD.* diciembre de 2021[citado 5 mayo 2023];31(12):1296-310. Disponible en:
29. Schmidt S, Vilagut G, Garin O, Cunillera O, Tresserras R, Brugulat P, et al. Normas de referencia para el Cuestionario de Salud SF-12 versión 2 basadas en población general de Cataluña. *Med Clínica.* 8 de diciembre de 2012[citado 5 mayo 2023];139(14):613-25. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34848128/>
30. Sterling M. Patient specific functional scale. *Aust J Physiother.* 1 de marzo de 2007[citado 5 mayo 2023];53(1):65-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17326743/>
31. Cacau L de AP, de Santana-Filho VJ, Maynard LG, Gomes M, Fernandes M, Carvalho VO. Reference Values for the Six-Minute Walk Test in Healthy Children and Adolescents: a Systematic Review. *Braz J Cardiovasc Surg.* 2016[citado 5 mayo 2023];31(5):381-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27982347/>
32. Neupert SD, Lachman ME, Whitbourne SB. Exercise self-efficacy and control beliefs: effects on exercise behavior after an exercise intervention for older adults. *J Aging Phys Act.* 2009 Jan[citado 5 mayo 2023]; ;17(1):[1-16]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19299835/>

7 Hipótesis

En pacientes con glucogenosis tipo V, un programa de entrenamiento aeróbico combinado con entrenamiento de fuerza tendrá una mayor repercusión sobre la calidad de vida, la funcionalidad y la tolerancia al ejercicio que un programa aislado de entrenamiento aeróbico.

8 Objetivos

Objetivo general

Evaluar los efectos del entrenamiento de fuerza combinado con el entrenamiento aeróbico en pacientes con Glucogenosis tipo V en comparación con el entrenamiento aeróbico.

Objetivos específicos

- Evaluar la eficacia de las intervenciones sobre la calidad de vida de los pacientes mediante el cuestionario SF-12.
- Evaluar la eficacia de las intervenciones sobre la funcionalidad de los pacientes mediante la escala "Patient specific functional Scale".
- Evaluar la eficacia de las intervenciones sobre la sintomatología de los pacientes mediante la clasificación de gravedad clínica propuesta por Martinuzzi et al. 2003.
- Evaluar la eficacia de las intervenciones en la mejora de la tolerancia al ejercicio de los pacientes mediante un aumento de la VO₂ máx. en la prueba de esfuerzo, y una disminución del esfuerzo percibido en la escala de Borg durante el 12 min Walking Test.
- Evaluar la capacidad de ambos grupos para continuar entrenando 3 días a la semana una vez finalizado el estudio mediante la Exercise Self Efficacy Scale.
- Determinar la seguridad de las intervenciones en base al registro de episodios de mioglobinuria.

9 Metodología

9.1 Diseño

Se propone un protocolo de ensayo clínico controlado y aleatorizado, multicéntrico, paralelo y con ciego simple. A partir de una muestra poblacional de sujetos que cumplan los criterios de selección, se dividirán en dos grupos de forma aleatoria. Este protocolo se realizará en base a las directrices propuestas por la guía CONSORT para ensayos clínicos no farmacológicos (23).

El grupo control (GC) realizará un programa de entrenamiento basado exclusivamente en ejercicios aeróbicos durante 12 semanas, 3 días a la semana.

El grupo experimental (GE) realizará un programa de entrenamiento basado en ejercicios aeróbicos combinado con ejercicios de fuerza durante 12 semanas, 3 días a la semana.

9.2 Sujetos de estudio

9.2.1 Sujetos y cálculo de la muestra

La población diana del estudio serán las personas diagnosticadas de Glucogenosis Tipo V. El número de la población se estimará a partir de la evidencia científica más reciente y la colaboración que será solicitada a EUROMAC, una base de datos que cuenta con el registro de los pacientes europeos con enfermedad de McArdle y afecciones relacionadas que den su consentimiento para la inclusión que, entre otros, tiene el objetivo de facilitar el acceso de los pacientes a los especialistas (7,24). Una vez obtenido el número estimado de la población diana, se pasará al cálculo del tamaño de la muestra que se realizará con la ayuda de un estadístico utilizando el Software GRANMO (25). Se aceptará un valor "p" de 0.05 (5%) con un intervalo de confianza del 95% y asumiendo un 20 % de pérdidas de seguimiento.

El reclutamiento de pacientes se iniciará una vez que el protocolo sea aprobado por el CER de la FCS Blanquerna, Universidad Ramon Llull y el CEIC del Hospital Universitario de la Vall d'Hebron de Barcelona. Para el reclutamiento se

solicitará la colaboración de la Asociación Española de Enfermos de Glucogenosis (26) para tener acceso al contacto de los pacientes con glucogenosis tipo V residentes en España. El investigador principal será el encargado de contactar con estas personas, facilitándoles una hoja informativa sobre el proyecto (Anexo I). Una vez se obtenga respuesta sobre si están interesados, se les citará en una reunión informativa dónde se acabará de detallar la información necesaria sobre el proyecto y se les dará el consentimiento informado (Anexo II). Se informará sobre el motivo, objetivos, necesidad del estudio, duración, procedimientos y posibles beneficios y riesgos. Se informará también a los pacientes sobre sus derechos y la posibilidad de abandonar el estudio en cualquier momento y sin dar explicaciones. Se les entregará la hoja de renuncia/abandono (Anexo III).

Al tratarse de una enfermedad con una prevalencia tan limitada, el estudio será multicéntrico para facilitar el reclutamiento del mayor número de participantes posibles. Se incluirán en el estudio 3 centros colaboradores con EUROMAC, el Hospital Universitario Vall d'Hebron (Barcelona), la Universidad Europea (Madrid) y la Universidad Pablo de Olavide (Sevilla). Todos los centros disponen tanto de las instalaciones como de los profesionales necesarios para llevar a cabo el estudio.

Una vez que el investigador principal valide el cumplimiento de los criterios de selección los participantes serán asignados a una intervención de forma aleatoria. La distribución de los grupos será creada por un estadístico que no participará posteriormente en el estudio, usando aleatorización por bloques mediante ordenador. Se utilizará una asignación 1:1 utilizando tamaños de bloque aleatorios de dos y cuatro. Posteriormente a la aleatorización y la asignación, se informará mediante llamada telefónica a los participantes sobre la intervención que realizarán y el inicio del estudio.

9.2.2 Criterios de inclusión-exclusión

Criterios de inclusión

- Pacientes de ambos sexos con diagnóstico de Glucogenosis tipo V.
- Con una edad comprendida entre los 18 y 65 años.
- Disponibilidad para entrenar 3 días a la semana durante 12 semanas en uno de los centros propuestos.
- Lectura y firma del consentimiento informado.

Criterios de exclusión

- Embarazo.
- Enfermedad cardiaca o pulmonar que contraindique la realización de una prueba de esfuerzo máximo o el ejercicio extenuante.
- Clase de gravedad clínica 0 en base a la clasificación propuesta por Martinuzzi et al. (18)
- Participación simultánea en otros ensayos que puedan interferir en los resultados.
- Incapacidad para comprender el propósito del ensayo.
- Ingesta de medicamentos como betabloqueantes o antidepresivos que puedan interferir con los resultados o comprometer el rendimiento del ejercicio.

9.3 Intervención

La intervención en ambos grupos consistirá en un programa de ejercicios de 12 semanas de duración, con 3 días a la semana de entrenamiento de 1 hora. Previo al inicio del programa, se hará una recogida de datos basales (sexo, edad, peso, altura, situación laboral) así como de las variables de estudio (V0) donde se medirá: la calidad de vida, la funcionalidad, la clase de gravedad clínica y la tolerancia al ejercicio. Estas medidas se recogerán en ambos grupos de intervención a la semana 6 (V1) y a la semana 12 (V2). La persona responsable de las evaluaciones estará cegada con el objetivo de dar una mayor calidad metodológica al estudio, en ningún momento conocerá el origen del grupo de intervención del que procede cada paciente.

En ambos grupos, el programa se dividirá en dos fases. La Fase 1 durará 4 semanas y será de adaptación especialmente en el grupo experimental, dónde será importante enseñar una correcta técnica de ejecución de los ejercicios de fuerza. La Fase 2 durará 8 semanas, y servirá para realizar una progresión en la carga de ambos grupos. En los ejercicios de fuerza, esta progresión estará basada en el aumento del porcentaje RM, que será medido en la V0 a través de un encoder lineal. En los ejercicios de abdominales dónde el uso de este dispositivo no podrá realizarse, la progresión se basará en la escala OMNI-RES (Anexo IV). Para los ejercicios aeróbicos, la progresión se basará en la duración de los ejercicios y en el tiempo de descanso. La intensidad será monitorizada en base al porcentaje de FCmax (calculada en prueba de esfuerzo V0) mediante un pulsómetro y a la escala de Borg de percepción del esfuerzo (Anexo V). Además del método de progresión, hay varios aspectos a tener en cuenta en lo referido al momento pre y post entrenamiento:

Ingesta de bebida Isotónica

Se pedirá a los participantes que tomen 330 ml de bebida isotónica 15 minutos antes del calentamiento con el objetivo de aumentar la glucosa en sangre y favorecer su degradación durante el ejercicio, previniendo así calambres musculares y mioglobinuria inducida por este. Debemos recordar que los pacientes con esta patología no son capaces de degradar el glucógeno muscular, por lo que la única entrada de glucosa es a través de la sangre (13,27). La bebida será de la misma marca comercial en ambos grupos.

Calentamiento

El calentamiento toma especial relevancia en estos pacientes ya que tendrá el objetivo de pasar el denominado segundo aliento. Es muy importante asegurarnos de que los pacientes calienten todos los músculos que trabajarán en la sesión. Un error sería pasar el segundo aliento caminando y luego hacer un press de pecho, ya que la musculatura que participa en el ejercicio no ha hecho este proceso y podremos generar un gran daño muscular. Para los ejercicios de fuerza se realizará el mismo gesto sin carga extra hasta pasar el segundo aliento, y para los ejercicios aeróbicos se caminará (9,20).

Dolor

Una vez pasado el segundo aliento, la percepción de dolor al realizar todos los ejercicios deberá ser 0-1 según la escala de EVA (Anexo VI).

Hidratación post entrenamiento

Se recomendará a los participantes una hidratación considerable después del entrenamiento ya que en estos pacientes se vierte en sangre una gran cantidad de proteínas durante el entrenamiento. La ingesta de grandes volúmenes de agua ayudarán a diluir la orina y así evitar un trabajo excesivo del riñón (28)

- Grupo control

El grupo control realizará ejercicios aeróbicos los 3 días. En la tabla 1 y 2 se muestra la distribución de los ejercicios a lo largo de la semana, así como su intensidad y duración en ambas fases.

- Grupo experimental

El grupo experimental realizará 3 días de entrenamiento en los que combinará el ejercicio aeróbico con el entrenamiento de fuerza. El entrenamiento de fuerza consistirá en realizar un circuito que incluirá Press de Banca, Press de pierna, Pull Down y Abdominales (Anexo VII).

En la tabla 3 y 4 se muestra la distribución de los ejercicios a lo largo de la semana, así como su intensidad y duración en ambas fases.

Fase 1 (S1-4)	Ejercicios	Intensidad	Duración
Lunes	-Caminar en cinta -Cicloergómetro -Máquina escaladora	-60-70% de la FCmax	Total: 1 h 1 Calentamiento: 15 min 2 Cinta: 15 min 3 Descanso: 5 min 4 Cicloergómetro: 15 min 5 Descanso: 5 min 6 Escaleras: 5 min
Martes			
Miércoles	-Caminar en cinta -Bicicleta Elíptica -Máquina escaladora	-60-70% de la FCmax	Total: 1 h 1 Calentamiento: 15 min 2 Cinta: 15 min 3 Descanso: 5 min 4 Elíptica: 15 min 5 Descanso: 5 min 6 Escaleras: 5 min
Jueves			
Viernes	-Cicloergómetro -Bicicleta Elíptica -Máquina escaladora	-60-70% de la FCmax	Total: 1 h 1 Calentamiento: 15 min 2 Cicloergómetro: 15 min 3 Descanso: 5 min 4 Elíptica: 15 min 5 Descanso: 5 min 6 Escaleras: 5 min

Tabla 1-Programación Fase 1 GC

Fase 2 (S5-12)	Ejercicios	Intensidad	Duración
Lunes	-Caminar en cinta -Máquina escaladora	-60-70% de la FCmax	Total: 1 h 1 Calentamiento: 15 min 2 Cinta: 30 min 3 Descanso: 5 min 4 Escaleras: 10 min
Martes			
Miércoles	-Cicloergómetro -Máquina escaladora	-60-70% de la FCmax	Total: 1 h 1 Calentamiento: 15 min 2 Cicloergómetro: 30 min 3 Descanso: 5 min 4 Escaleras: 10 min
Jueves			
Viernes	-Bicicleta Elíptica -Máquina escaladora	-60-70% de la FCmax	Total: 1 h 1 Calentamiento: 15 min 2 Elíptica: 30 min 3 Descanso: 5 min 4 Escaleras: 10 min

Tabla 2-Programación Fase 2 GC

Fase 1 (S1-4)	Ejercicios	Intensidad	Duración
Lunes	E. Fuerza Circuito: -Press de banca -Press de pierna -Pull Down -Abdominales E. Aeróbico -Caminar en cinta	E. Fuerza 55% del 1RM *En ejercicios de Abs (4-5/10 escala OMNI-RES) E. Aeróbico -60-70% de la FCmax	Total: 1 h 1 Calentamiento:15 min 2 Fuerza: 20 min *4 vueltas al circuito 12 repeticiones por ejercicio 3 Descanso: 5 min 4 Cinta: 20 min
Martes			
Miércoles	E. Fuerza Circuito: -Press de banca -Press de pierna -Pull Down -Abdominales E. Aeróbico -Cicloergómetro	E. Fuerza 55% del 1RM *En ejercicios de Abs (4-5/10 escala OMNI-RES) E. Aeróbico -60-70% de la FCmax	Total: 1 h 1 Calentamiento:15 min 2 Fuerza: 20 min *4 vueltas al circuito 12 repeticiones por ejercicio 3 Descanso: 5 min 4 Cicloergómetro: 20 min
Jueves			
Viernes	E. Fuerza Circuito: -Press de banca -Press de pierna -Pull Down -Abdominales E. Aeróbico -Bicicleta Elíptica	E. Fuerza 55% del 1RM *En ejercicios de Abs (4-5/10 escala OMNI-RES) E. Aeróbico -60-70% de la FCmax	Total: 1 h 1 Calentamiento:15 min 2 Fuerza: 20 min *4 vueltas al circuito 12 repeticiones por ejercicio 3 Descanso: 5 min 4 Elíptica: 20 min

Tabla 3-Programación Fase 1 GE

Fase 2 (S5-12)	Ejercicios	Intensidad	Duración
Lunes	E. Fuerza Circuito: -Press de banca -Press de pierna -Pull Down -Abdominales E. Aeróbico -Caminar en cinta	E. Fuerza 75% del 1RM *En ejercicios de Abs (7-8/10 escala OMNI-RES) E. Aeróbico -60-70% de la FCmax	Total: 1 h 1 Calentamiento: 15 min 2 Fuerza: 20 min *7 vueltas al circuito 5 repeticiones por ejercicio 3 Descanso: 5 min 4 Cinta: 20 min
Martes			
Miércoles	E. Fuerza Circuito: -Press de banca -Press de pierna -Pull Down -Abdominales E. Aeróbico -Cicloergómetro	E. Fuerza 75% del 1RM *En ejercicios de Abs (7-8/10 escala OMNI-RES) E. Aeróbico -60-70% de la FCmax	Total: 1 h 1 Calentamiento: 15 min 2 Fuerza: 20 min *7 vueltas al circuito 5 repeticiones por ejercicio 3 Descanso: 5 min 4 Cicloergómetro: 20 min
Jueves			
Viernes	E. Fuerza Circuito: -Press de banca -Press de pierna -Pull Down -Abdominales E. Aeróbico -Bicicleta Elíptica	E. Fuerza 75% del 1RM *En ejercicios de Abs (7-8/10 escala OMNI-RES) E. Aeróbico -60-70% de la FCmax	Total: 1 h 1 Calentamiento: 15 min 2 Fuerza: 20 min *7 vueltas al circuito 5 repeticiones por ejercicio 3 Descanso: 5 min 4 Elíptica: 20 min

Tabla 4-Programación Fase 2 GE

9.4 Variables

9.4.1 Variables dependientes

Todas las variables dependientes se recogerán durante la semana previa al inicio del estudio (V0), en la semana 6 de intervención (V1) y en la semana 12 (V3).

- **Calidad de vida**

Para medir la calidad de vida de los participantes se utilizará el cuestionario SF-12. Se trata de una versión reducida con solo 12 ítems seleccionados del SF-36, que requiere un tiempo promedio de administración de 1-2 minutos (29). (Anexo VIII).

- **Funcionalidad**

Para medir la funcionalidad de los participantes se utilizará la escala *Patient Specific Functional Scale (PSFS)*. En ella, cada sujeto deberá identificar hasta cinco actividades importantes que no pueda realizar o le resulten dificultosas a causa de su patología. Una vez identificadas, se le solicita que califique en una escala de 11 puntos el nivel actual de dificultad asociado con cada actividad, donde “0” implica que es incapaz de realizar la misma y “10”, que es capaz de realizarla al mismo nivel que antes del inicio de los síntomas. Esta escala ha demostrado ser válida, fiable y sensible al cambio; principalmente en pacientes con trastornos musculoesqueléticos (30) (Anexo IX).

- **Clase de gravedad clínica**

Para medir la clase de gravedad clínica se utilizará la clasificación propuesta por Martinuzzi et al para pacientes con Glucogenosis tipo V. Esta clasificación consta de las siguientes clases (18):

Clase 0: prácticamente sin síntomas

Clase 1: Síntomas en ejercicio intenso

Clase 2: Síntomas en ejercicio intenso + orinas oscuras de vez en cuando

Clase 3: Afectación muy severa por la sintomatología

- Tolerancia al ejercicio

La tolerancia al ejercicio se medirá mediante una prueba de esfuerzo y mediante el 6MWT. La prueba de esfuerzo se realizará con el objetivo de conocer la VO₂max y la FCmax de los pacientes (13). En el 6MWT se indica a los pacientes que caminen en ambos sentidos durante seis minutos en un pasillo de unos 30 metros, que está delimitado por dos conos. La distancia máxima recorrida es el resultado principal en el 6MWT (31).

- Capacidad para continuar ejercitándose 3 veces por semana

Se utilizará la Exercise Self Efficacy Scale (EXSE) para medir en ambos grupos la confianza que tienen de poder seguir entrenando 3 días a la semana durante más de 40 minutos por sesión una vez finalizado el estudio. Esto permitirá determinar si los participantes del grupo experimental se sienten menos confiados de seguir entrenando por su cuenta que los del grupo control. Esta escala consta de 8 ítems que evalúan gradualmente la confianza de seguir con el entrenamiento desde la próxima semana hasta las próximas 8 semanas (32) (Anexo X).

- Seguridad de la intervención

La seguridad de la intervención se evaluará mediante el registro de episodios de mioglobinuria. Se ha elaborado una tabla en la que los pacientes serán instruidos para anotar los episodios de mioglobinuria (Anexo XI).

Variables dependientes	Tipo de variable	Instrumento de medida
Calidad de vida	Cuantitativa discreta	Cuestionario SF-12
Funcionalidad	Cuantitativa discreta	Patient Specific Functional Scale (PSFS)
Clase de gravedad clínica	Cuantitativa discreta	Clasificación de Martinuzzi et al
Tolerancia al ejercicio	Cuantitativa continua	Prueba de esfuerzo y 6MWT
Capacidad para continuar ejercitándose	Cuantitativa continua	Exercise Self Efficacy Scale (EXSE)
Seguridad de la intervención	Cuantitativa discreta	Tabla registro de episodios de mioglobinuria

Tabla 5-VARIABLES dependientes

9.4.2 Variables independientes

Variables independientes	Tipo de variable
Edad	Cuantitativa discreta
Sexo	Cualitativa nominal
Peso	Cuantitativa continua
Altura	Cuantitativa continua
Situación Laboral	Cualitativa nominal
Duración del programa	Cuantitativa discreta
Sesiones de entrenamiento	Cuantitativa discreta
Intensidad del entrenamiento	Cuantitativa discreta

Tabla 6-VARIABLES INDEPENDIENTES

9.5 Recogida de datos

Todos los datos serán registrados y guardados en el Cuaderno de Recogida de Datos (CRD). Estará dividido en tres secciones:

- Primera sección: recogerá toda la información basal de carácter personal del paciente.
- Segunda sección: recogerá toda la información de las valoraciones basales y temporales de cada variable. A esta parte del cuaderno sólo tendrá acceso el evaluador.
- Tercera sección: Recogerá toda la información referente a los efectos adversos que pudieran aparecer en el transcurso del estudio.

9.6 Análisis de datos

En este apartado se solicitará la ayuda de un estadístico, el cual únicamente tendrá acceso a los datos recogidos en el CDR, pero no será conocedor de la intervención realizada en ambos grupos ni de la metodología empleada en el estudio.

El análisis se realizará mediante el programa estadístico SPSS. En primer lugar, se realizará un análisis descriptivo de todas las variables mencionadas en el apartado 9.4. Para realizar la comparación entre ambos grupos se utilizará el valor de la media de cada una de las variables. Se realizarán 3 comparaciones, una en la semana previa al inicio de la intervención, otra en la semana 6 y otra

en la semana 12. Se establecerá un intervalo de confianza del 95%, y las diferencias entre ambos grupos sólo se considerarán significativas si $p < 0,05$.

9.7 Limitaciones del estudio

La principal limitación de este estudio es el tamaño de la muestra. Al tratarse de una enfermedad minoritaria será difícil conseguir un elevado número de participantes. Esto a su vez, puede provocar que, debido a la aleatorización de los grupos, existan diferencias entre ambos en lo referido a ciertas variables independientes, como la edad, el sexo, el peso o la altura. Por otro lado, si la muestra es limitada, el abandono de alguno de los participantes tendrá un mayor impacto en el resultado final.

Otra limitación a tener en cuenta será la variabilidad subjetiva de las sesiones, influenciada tanto por los diferentes fisioterapeutas como por las posibles variaciones en las instalaciones de los 3 centros implicados. La principal variabilidad de la intervención puede producirse en la técnica al ejecutar los ejercicios de fuerza.

Por último, una limitación puede ser la adherencia al tratamiento, al tratarse de personas que probablemente tenían un nivel bajo de actividad física antes de comenzar el estudio.

10 Consideraciones éticas

Este estudio será sometido a la aprobación del CER de la FCS Blanquerna, Universidad Ramon Llull y el CEIC del Hospital Universitario de la Vall d'Hebron de Barcelona. Su diseño y su posterior aplicación se llevará cabo respetando los 3 principios bioéticos recogidos en la Declaración de Helsinki de 1964, actualizada en 2013 (beneficencia, autonomía y justicia), y en todo momento se tendrá en cuenta el código deontológico del Consejo General de Colegios de Fisioterapeutas de España.

Todos los participantes serán citados a una reunión de carácter informativo en la que se les explicará verbalmente los aspectos relevantes acerca del estudio. Se detallarán los objetivos de este, las intervenciones que se realizarán y los posibles beneficios y riesgos de participar en él. Por otro lado, se proporcionará la información necesaria acerca del tratamiento de sus datos, así como de los derechos que tienen respecto a ellos. Una vez explicado, se dará la opción a los participantes de preguntar cualquier duda que consideren y posteriormente se entregará un documento escrito con toda la información mencionada (Anexo I), el consentimiento informado (Anexo II) que deberá ser firmado antes de iniciar el estudio, y el documento de revocación del mismo (Anexo III) que permitirá a los participantes abandonar el estudio en cualquier momento sin necesidad de dar explicaciones.

Cabe destacar que en todo momento se garantizará el anonimato, la intimidad y la confidencialidad de los datos de todos los participantes mediante el cumplimiento de la Ley Orgánica 3/2018 de Protección de datos personales y garantía de derechos digitales. Los participantes serán identificados con un código, y sólo el investigador principal (IP) tendrá acceso a la lista que relaciona dicho código con los datos personales de cada uno. Esta lista será almacenada en un disco duro y se realizará una copia de seguridad.

Para garantizar la validez de los resultados, tanto el IP como sus colaboradores deberán firmar un documento en el que se declare la ausencia de conflictos de interés y/o éticos en relación al estudio.

Por último, una vez finalizado el estudio, todos los participantes serán informados de los resultados, y en caso de demostrarse la hipótesis, el grupo control tendrá la oportunidad de recibir el tratamiento aplicado al grupo experimental.

11 Plan de trabajo

Este estudio está planteado para tener una duración de aproximada de 1 año, desde su aprobación por el comité de ética hasta el primer mes de difusión de resultados. A continuación, se muestra un diagrama de Gantt dónde se indican las diferentes tareas a realizar y el encargado de ellas a lo largo de las semanas.

Tareas	Responsable	May 2023	Jun 2023	Jul 2023	Ag 2023	Sept 2023	Oct 2023	Nov 2023	Dic 2023	En 2024	Feb 2024	Mar 2024	Abr 2024
Aprobación del estudio	CEIC	█	█	█	█	█							
Reclutamiento del personal	IP			█	█	█	█						
Reclutamiento de los participantes	IP + AEEG			█	█	█	█						
Reunión informativa + firma del CI	IP					█							
Registro de datos personales	IP					█							
Alatorización de los grupos	E1					█							
Evaluación inicial (V0)	FE+ M					█							
Fase 1 de la intervención	F1						█	█	█				
Evaluación 1 (V1)	FE+ M							█					
Fase 2 de la intervención	F1							█	█	█	█		
Evaluación 2 (V2)	FE+ M								█				
Análisis de resultados	E2									█	█	█	
Redacción del artículo	IP + C										█	█	█
Difusión del Artículo	IP + C												█

**CEIC: Comité de ética de investigación clínica- IP: Investigador principal -FI: Fisioterapeuta intervencionista- FE: Fisioterapeuta evaluador -M: Médico- E1: Estadista 1 -E2: Estadista 2 -AEEG: Asociación española enfermos de glucogenosis -C: Colaboradores

12 Recursos necesarios

12. 1 Recursos humanos

o 1 Investigador principal (IP)

El IP será un fisioterapeuta encargado de realizar las siguientes funciones:

- Enviar el proyecto al CEIC
- Reclutar al resto de profesionales necesarios
- Presentar el proyecto a la AEEG para solicitar la colaboración en el reclutamiento de pacientes
- Dirigir la reunión informativa y la recolecta de datos
- Redactar el artículo
- Difundir los resultados

o 3 Médicos

Se requerirá 1 médico en cada uno de los 3 centros para realizar las pruebas de esfuerzo en las 3 evaluaciones del estudio y para analizar las tablas de registro de episodios de mioglobinuria.

o **9 Fisioterapeutas**

En cada uno de los 3 centros será necesaria la participación de 3 fisioterapeutas. Uno para que realice el seguimiento de la intervención del grupo control, otro para el grupo experimental, y un tercero que no conocerá la distribución de los grupos y sólo se encargará de realizar las 3 evaluaciones.

o **2 Estadistas**

Un estadista será el encargado de realizar la aleatorización de los dos grupos y otro de analizar los datos obtenidos durante el estudio.

12.2 Recursos materiales

o Material de evaluación

- Copias impresas de escala SF-12, PSFS, EXSE, Borg y tabla “Registro episodios de mioglobinuria”
- Pulsómetros
- Material prueba de esfuerzo (Tensiómetro, Electrodo, Cinta rodante)
- Ordenador
- Software GRANMO y SPSS
- Material de oficina
- Encoder lineal
- Cronómetro

o Material de gimnasio

- Banco de musculación
- Barra olímpica de 10 y 20 kg
- Discos olímpicos
- Máquina Leg Press
- Máquina Pull Down
- Máquina abdominales
- Cinta Rodante
- Cicloergómetro
- Bicicleta Elíptica
- Máquina escaladora

13 Aplicabilidad y utilidad de los resultados

Los beneficios del entrenamiento de fuerza en la población general son ampliamente conocidos, y en el caso de comprobarse la hipótesis del presente estudio, también podrá ser utilizado como estrategia de tratamiento en las pacientes con Glucogenosis Tipo V. Esto toma especial relevancia al tratarse de una patología que carece de tratamiento médico, ya que el ejercicio es la única opción para mejorar el curso clínico de esta patología.

Otra posibilidad es que no se cumpla la hipótesis. En ese caso deberían analizarse posibles causas e identificar posibles errores en la planificación del entrenamiento. No obstante, no se trataría de un resultado negativo siempre y cuando se demuestre que el ejercicio de fuerza es seguro en estos pacientes.

De forma más global, los resultados de este estudio pueden significar un paso más en la evidencia acerca de los beneficios de realizar actividad física, poniendo en relevancia el papel del fisioterapeuta en el manejo de las patologías crónicas a través de la terapia activa.

14 Plan de difusión

A partir de Abril de 2024, tras la obtención de los resultados, se procederá a la difusión de estos mediante Congresos, Jornadas y la publicación en revistas. Se tratará de priorizar la difusión a través medios específicamente dedicados a esta patología o al grupo de enfermedades raras, sin dejar de lado la publicación en revistas de alto impacto para un mayor alcance. En la tabla 7 se resumen los medios de difusión.

Congresos y Jornadas	
XV Congreso Internacional de Glucogenosis	
XI Congreso Internacional de Enfermedades Raras	
Jornada multidisciplinar Hospital 12 de Octubre "Día Mundial de las enfermedades Raras"	
XIX Congreso Nacional de Fisioterapia	
Revistas Científicas	
Clinical Journal of Sport Medicine	FI: 3.454
British Journal of Sport Medicine	FI: 18.473
Journal of Physiotherapy	FI: 10.714
Sport Medicine	FI: 11.928
Physical Therapy and Rehabilitation Journal	FI: 3.679
European Journal of Applied Physiology	FI: 3.346
American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation	FI: 3.412
European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine	FI: 5.313
Orphanet journal of rare diseases	FI: 3.687

Tabla 7-medios de Difusión de resultados

15 Anexos

15.1 Anexo I. Hoja Informativa

HOJA INFORMATIVA PARA VOLUNTARIOS

Título del estudio: Eficacia del entrenamiento de fuerza en pacientes con Glucogenosis Tipo V: protocolo de ensayo clínico controlado y aleatorizado.

Investigador principal: Jesús Ruiz López (fisioterapeuta).

Centro/s: Hospital Universitario Vall d'Hebron (Barcelona), la Universidad Europea (Madrid) y la Universidad Pablo de Olavide (Sevilla).

Objetivo: el principal objetivo es evaluar los efectos del entrenamiento de fuerza combinado con el entrenamiento aeróbico en pacientes con Glucogenosis tipo V en comparación con el entrenamiento aeróbico.

Descripción general del estudio: los participantes se dividirán de forma aleatoria en dos grupos. Ambos grupos realizarán sesiones de 1 hora de entrenamiento, 3 días a la semana durante 12 semanas. El grupo control realizará ejercicios aeróbicos (caminar, elíptica, escaleras etc.) y el grupo experimental además de lo anterior realizará ejercicios de fuerza en máquinas de gimnasio.

Beneficios de participar: se esperan beneficios directos sobre la calidad de vida, funcionalidad y tolerancia al ejercicio en ambos grupos. En caso de que el grupo experimental obtenga mejores resultados, el grupo control tendrá derecho a recibir la intervención experimental.

Posibles riesgos: no se espera ningún efecto negativo.

Confidencialidad y tratamiento de datos: en todo momento se garantizará el anonimato, la intimidad y la confidencialidad de los datos de todos los participantes mediante el cumplimiento de la Ley Orgánica 3/2018 de Protección de datos personales y garantía de derechos digitales.

15.2 Anexo II. Consentimiento Informado (CI)

CONSENTIMIENTO INFORMADO VOLUNTARIOS

Título del estudio: “Eficacia del entrenamiento de fuerza en pacientes con Glucogenosis Tipo V: protocolo de ensayo clínico controlado y aleatorizado”

Yo _____ (nombre y apellidos del voluntario)

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

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He hablado con: _____ (nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

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

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Fecha y firma del participante

Fecha y firma del investigador

15.3 Anexo III. Revocación del CI

REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo _____ (nombre del voluntario) deniego/revoco el consentimiento de participación en el estudio, arriba firmado.

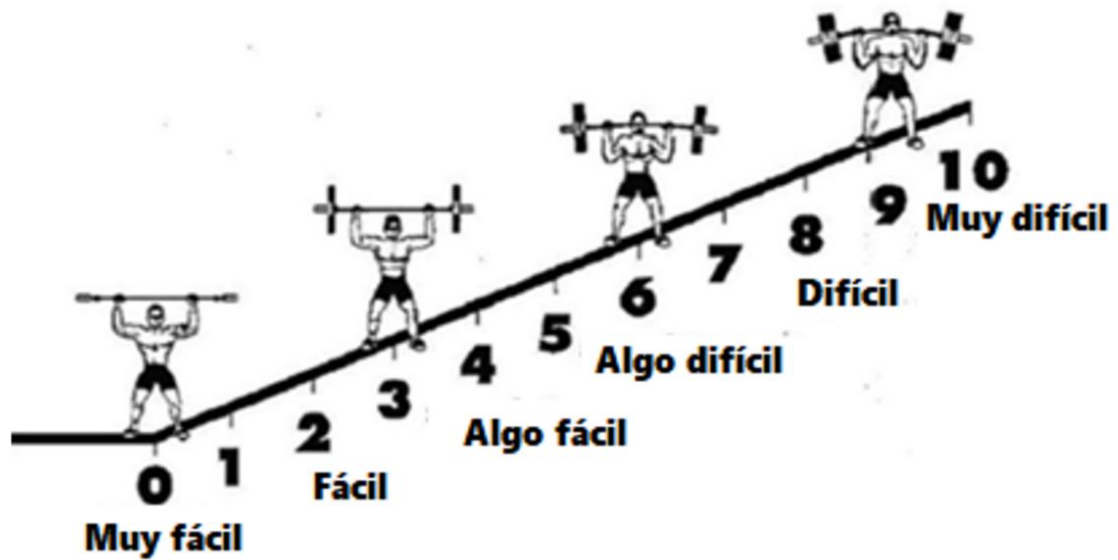
Esta revocación de consentimiento informado supone que desde la fecha en la que se firma el mismo no se podrá recoger más datos médicos sin que esto perjudique a la conservación de los datos resultantes de las investigaciones que se hubiesen realizado con carácter previo.

Fecha de la denegación/revocación _____

Fecha y firma del participante

Fecha y firma del investigador

15.4 Anexo IV. Escala OMNI-RES



*Imagen extraída de: <https://www.hsnstore.com/blog/deportes/fitness/escala-esfuerzo-subjetivo-entrenamiento/>

15.5 Anexo V. Escala de Borg



ESCALA DE BORG		Percepción del esfuerzo
0 - Reposo		
1 - Muy, muy ligero		
2 - Muy ligero		
3 - Ligero		
4 - Algo pesado		
5 - Pesado		
6 - Más pesado		
7 - Muy pesado		
8 - Muy, muy pesado		
9 - Máximo		
10 - Extremo		

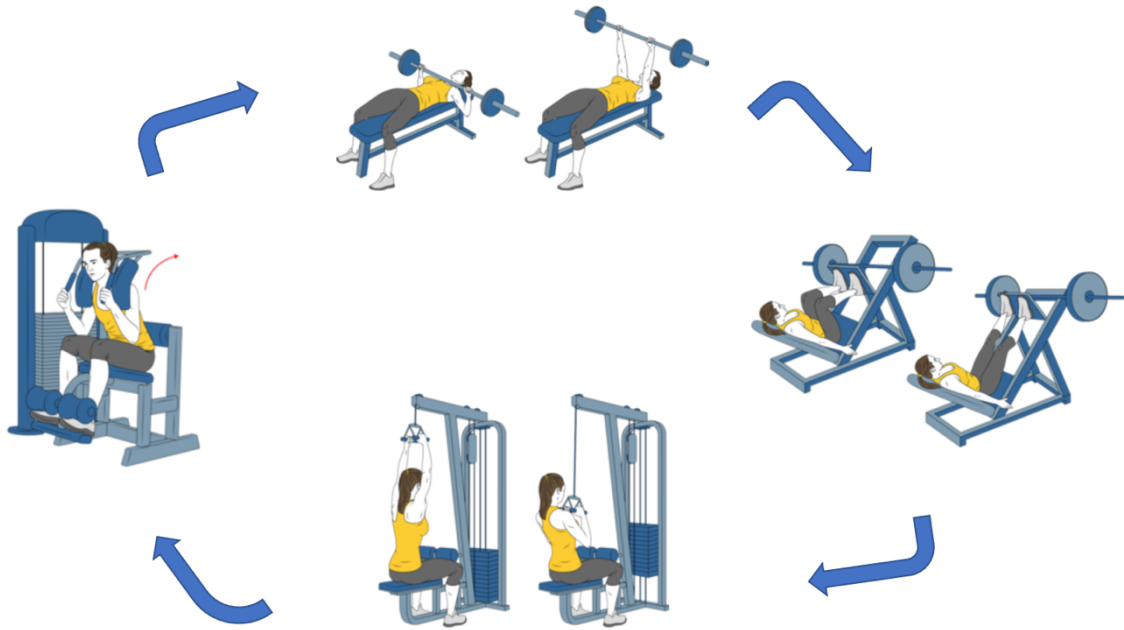
Imagen extraída de: <https://www.metaentrenador.com/que-es-el-rpe/>

15.6 Anexo VI. Escala EVA



Imagen extraída de: <https://doctorcarlosmorales.com/blog/escala-del-dolor/>

15.7 Anexo VII. Circuito de Fuerza



*Imágenes extraídas de: <https://www.entrenamientos.com>

15.8 Anexo VIII. Escala SF-12

CUESTIONARIO DE SALUD SF12

Instrucciones:

Las preguntas que siguen se refieren a lo que usted piensa sobre su salud. Sus respuestas permitirán saber cómo se encuentra usted y hasta qué punto es capaz de hacer actividades habituales.

Por favor, conteste cada pregunta marcando una casilla. Si no está seguro/a de cómo responder a una pregunta, por favor, conteste lo que le parezca más cierto.

1. En general, usted diría que **su salud** es:

- Excelente
- Muy buena
- Buena
- Regular
- Mala

2. Su salud actual, ¿le limita para hacer **esfuerzos moderados**, como mover una mesa, pasar la aspiradora, jugar a los bolos o caminar más de una hora?

- Sí, me limita mucho
- Sí, me limita un poco
- No, no me limita nada

3. Su salud actual, ¿le limita para subir **varios pisos** por la escalera?

- Sí, me limita mucho
- Sí, me limita un poco
- No, no me limita nada

4. Durante las **4 últimas semanas**, ¿hizo menos de lo que hubiera querido hacer, **a causa de su salud física**?

- Sí
- No

5. Durante las **4 últimas semanas**, ¿tuvo que **dejar de hacer algunas tareas** en su trabajo o en sus actividades cotidianas, **a causa de su salud física**?

- Sí
- No

6. Durante las **4 últimas semanas**, ¿hizo **menos** de lo que hubiera querido hacer, **a causa de algún problema emocional** (como estar triste, deprimido, o nervioso)?

- Sí
- No

7. Durante las **4 últimas semanas**, ¿no hizo su trabajo o sus actividades cotidianas tan **cuidadosamente** como de costumbre, **a causa de algún problema emocional** (como estar triste, deprimido, o nervioso)?

- Sí
- No

8. Durante las **4 últimas semanas**, ¿hasta qué punto el **dolor** le ha dificultado su trabajo habitual (incluido el trabajo fuera de casa y las tareas domésticas)?

- Nada
- Un poco
- Regular
- Bastante
- Mucho

9. Durante las **4 últimas semanas**, ¿cuánto tiempo se sintió **calmado y tranquilo**?

- Siempre
- Casi siempre
- Algunas veces
- Muchas veces
- Sólo alguna vez
- Nunca

10. Durante las **4 últimas semanas**, ¿cuánto tiempo tuvo **mucha energía**?

- Siempre
- Casi siempre
- Algunas veces
- Muchas veces
- Sólo alguna vez
- Nunca

11. Durante las **4 últimas semanas**, ¿cuánto tiempo se sintió **desanimado y triste**?

- Siempre
- Casi siempre
- Algunas veces
- Muchas veces
- Sólo alguna vez
- Nunca

12. Durante las **4 últimas semanas**, ¿con qué frecuencia la **salud física o los problemas emocionales** le han dificultado sus **actividades sociales** (como visitar a los amigos o familiares)?

- Siempre
- Casi siempre
- Algunas veces
- Muchas veces
- Sólo alguna vez
- Nunca

15.9 Anexo IX. Patient Specific Functional Scale (PSFS)

Initial Assessment:

I am going to ask you to identify up to three important activities that you are unable to do or are having difficulty with as a result of your _____ problem. Today, are there any activities that you are unable to do or having difficulty with because of your _____ problem? (Clinician: show scale to patient and have the patient rate each activity).

Follow-up Assessments:

When I assessed you on (state previous assessment date), you told me that you had difficulty with (read all activities from list at a time). Today, do you still have difficulty with: (read and have patient score each item in the list)?

Patient-specific activity scoring scheme (Point to one number):

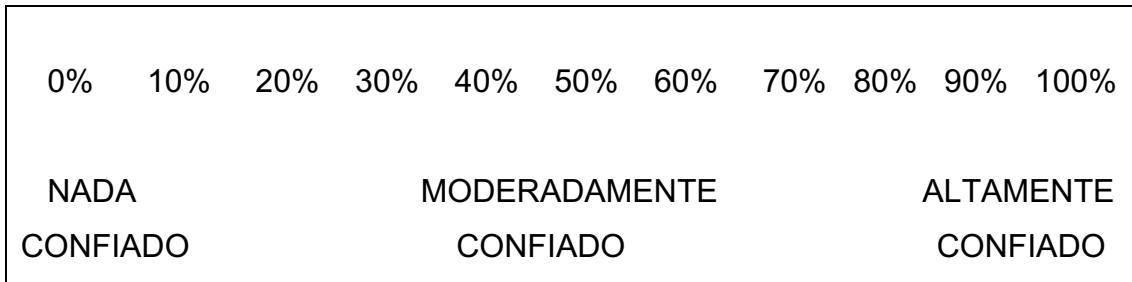
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Unable to perform activity						Able to perform activity at the same level as before injury or problem				

(Date and Score)

Activity	Initial					
1.						
2.						
3.						
4.						
5.						
Additional						
Additional						

Total score = sum of the activity scores/number of activities
 Minimum detectable change (90%CI) for average score = 2 points

15.10 Anexo X. Exercise Self Efficacy Scale (EXSE)



1 Soy capaz de continuar haciendo ejercicio tres veces por semana a una intensidad moderada. Durante más de 40 min sin abandonar en la PRÓXIMA SEMANA

0% 10% 20% 30% 40% 50% 60% 70% 80% 90% 100%

2 Soy capaz de continuar haciendo ejercicio tres veces por semana a una intensidad moderada. Durante más de 40 min sin abandonar en las PRÓXIMAS DOS SEMANAS

0% 10% 20% 30% 40% 50% 60% 70% 80% 90% 100%

3 Soy capaz de continuar haciendo ejercicio tres veces por semana a una intensidad moderada. Durante más de 40 min sin abandonar en las PRÓXIMAS TRES SEMANAS

0% 10% 20% 30% 40% 50% 60% 70% 80% 90% 100%

4 Soy capaz de continuar haciendo ejercicio tres veces por semana a una intensidad moderada. Durante más de 40 min sin abandonar en las PRÓXIMAS CUATRO SEMANAS

0% 10% 20% 30% 40% 50% 60% 70% 80% 90% 100%

5 Soy capaz de continuar haciendo ejercicio tres veces por semana a una intensidad moderada. Durante más de 40 min sin abandonar en las PRÓXIMAS CINCO SEMANAS

0% 10% 20% 30% 40% 50% 60% 70% 80% 90% 100%

6 Soy capaz de continuar haciendo ejercicio tres veces por semana a una intensidad moderada. Durante más de 40 min sin abandonar en las PRÓXIMAS SEIS SEMANAS

0% 10% 20% 30% 40% 50% 60% 70% 80% 90% 100%

7 Soy capaz de continuar haciendo ejercicio tres veces por semana a una intensidad moderada. Durante más de 40 min sin abandonar en las PRÓXIMAS SIETE SEMANAS

0% 10% 20% 30% 40% 50% 60% 70% 80% 90% 100%

8 Soy capaz de continuar haciendo ejercicio tres veces por semana a una intensidad moderada. Durante más de 40 min sin abandonar en las PRÓXIMAS OCHO SEMANAS

0% 10% 20% 30% 40% 50% 60% 70% 80% 90% 100%

15.11 Anexo XI. Registro Episodios Mioglobinuria

Anote en la siguiente tabla todos los casos en que la tonalidad supere el 5 según la imagen adjunta. En actividad realizada deberá anotarse toda actividad física relevante realizada durante las horas previas (no incluir el entrenamiento del estudio).

Fecha	Hora	Actividad realizada	Tonalidad

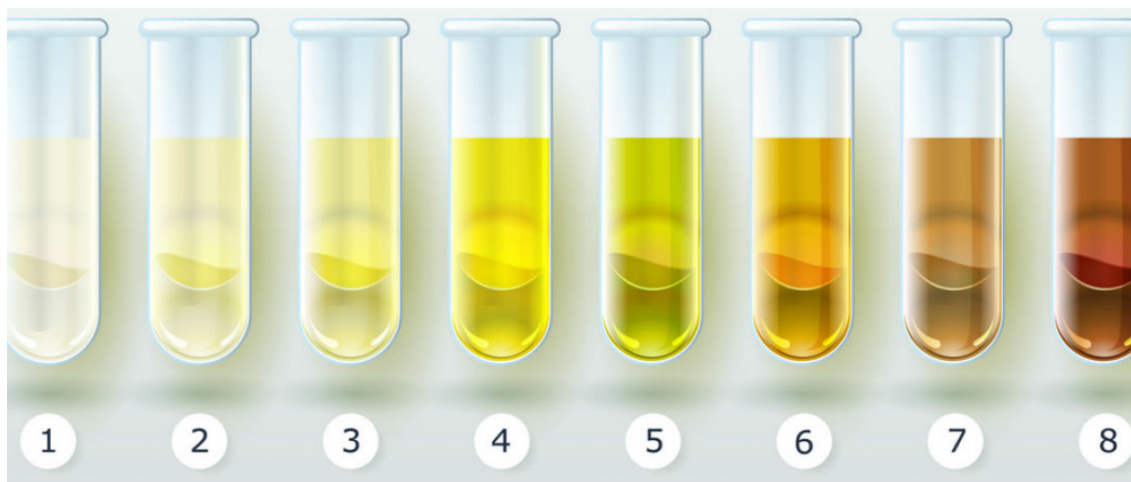


Imagen extraída de: <https://www.salud180.com/salud-dia-dia/6-cosas-que-dice-el-color-de-tu-orina-de-tu-salud>