



CONVENIO DE COLABORACIÓN

ENTRE E-MEDIKA CHAMBERS (BIOBARICA),

LA FUNDACIÓN FIVAN Y LA UNIVERSITAT DE VALÈNCIA, ESTUDI GENERAL

Valencia, de Marzo de 2018.

COMPARECEN

De una parte, la **Universitat de València, Estudi General** (en adelante la UV), con NIF Q-4618001D, y con domicilio en la Avda. de Blasco Ibáñez, 13, 46010 Valencia, y en su nombre y representación el Excmo. Dr. Esteban Morcillo Sánchez, Magnífico Rector de la UV, con poderes suficientes para la celebración de este acto en virtud de lo establecido en los Estatutos de la UV, poderes que no le han sido derogados ni modificados.

De otra parte, **E-Medika Chambers, SL** (en adelante BIOBARICA), con N.I.F. B87693693 y sede en calle Sorolla, 35 Majadahonda, Madrid, que fue constituida ante el Notario de Madrid D Enrique A. Franch Quiralte, el 21 de noviembre de 2016, inscrita en el Registro Mercantil de Madrid, el 3 de febrero de 2017, y en su nombre y representación D. Ramiro Aragonés Cuyas, actuando en calidad de apoderado, con D.N.I. XXXXXXXX, y de la cual tiene concedido poder en escritura otorgada ante el Notario de Madrid, D. Enrique A. Franch Quiralte, el 21 de noviembre de 2016, poder que no le ha sido derogado.

De otra parte, **Fundación FIVAN** (en adelante FIVAN), con N.I.F. G-97550016 y sede, a estos efectos, en Calle Conde Altea, 6-Bajo, 46005 Valencia, Fundación que fue constituida ante el Notario de Valencia, D. Manuel Chirivella Bonet, el 29 de diciembre de 2004 , inscrita en el Registro de Fundaciones del Departamento por orden Ministerial de 31/03/2005, siendo el número 1.081 el asignado en el índice cronológico para esta Fundación en el citado Registro, y en su nombre y representación D. Javier Chirivella Garrido, con D.N.I. XXXXXXXXXXXX, actuando en calidad de Presidente en acuerdo tomado por el patronato el 5 de septiembre de 2011, cargo que no le ha sido derogado.

Todas las partes (en adelante denominadas conjuntamente como las PARTES y cada una de ellas como una PARTE), reconociéndose mutuamente capacidad jurídica suficiente, suscriben el presente documento y, al efecto,



EXPONEN

- 1.- Que la Ley 14/2011, de 1 de junio, de la Ciencia, la Tecnología y la Innovación, constituye un marco de referencia para promover la colaboración de los organismos públicos de investigación y las empresas, con el fin de dar una respuesta eficaz a las exigencias del cambio tecnológico.
- 2.- Que la UV es una Entidad de Derecho Público que desarrolla actividades de formación, investigación y desarrollo científico y tecnológico, interesada en colaborar con los sectores socioeconómicos para asegurar uno de los fines de la formación y la investigación, que es la innovación y la modernización del sistema productivo.
- 3.- Que BioBarica® está formada por un grupo de profesionales interdisciplinarios con el objeto de desarrollar la Medicina Hiperbárica a través de nuevas tecnologías eficientes y amplia disponibilidad con altos standard de calidad en equipamiento y servicios.
- 4.- Que FIVAN, es una Fundación clasificada como Entidad sin ánimo de lucro e inscrita en el Registro de Fundaciones del Ministerio de Educación y Ciencia con el número 1.081 que tiene como fines fundacionales la promoción, organización, financiación y desarrollo de programas y proyectos de investigación teniendo en consideración no sólo los aspectos asistenciales y científicos, sino las repercusiones sociales de las mismas.
- 5.- Que para contribuir al desarrollo social es de fundamental importancia que se establezcan relaciones de colaboración en los campos de la ciencia y la cultura.
- 6.- Que, por tanto, las PARTES consideran conveniente acrecentar sus relaciones estableciendo para ello los instrumentos adecuados.

Y a tal efecto, deciden suscribir un Convenio de Colaboración de acuerdo a las siguientes,

ESTIPULACIONES

PRIMERA. - Objeto

El objeto del presente Convenio es establecer las bases para la colaboración entre el Departamento de Fisioterapia de la UV, BIOBARICA y FIVAN, para el desarrollo del proyecto “Estudio de la efectividad de la estimulación magnética transcraneal y la cámara hiperbárica en mujeres con fibromialgia. Ensayo clínico aleatorizado” (en adelante, el PROYECTO), descrito en la MEMORIA TÉCNICA que se incorpora como ANEXO I a este Convenio.



SEGUNDA. - Compromisos de las PARTES

Con objeto de satisfacer los objetivos definidos en el artículo anterior, las PARTES se comprometen, en la medida de los medios que puedan disponer, y conforme a las normas de cada institución, a:

- a) Intercambio recíproco de libros, publicaciones y otros materiales, siempre que no haya compromisos anteriores que lo impidan.
- b) Asesoramiento mutuo en cuestiones relacionadas con la actividad de las PARTES.
- c) Cuantas otras sean consideradas de interés mutuo, dentro de las disponibilidades de las PARTES y de las actividades que constituyen el objeto del presente acuerdo.

En concreto, las PARTES se comprometen a:

Por parte de BIOBARICA:

- Prestación de recursos materiales necesarios: Cámara Hiperbárica Revitalair 430 que será cedida y utilizada en la Fundación FIVAN por parte de las personas participantes en el PROYECTO.
- Permitir la publicación de los resultados obtenidos en revistas científicas en el marco de la presente colaboración.

Por parte de FIVAN:

- Prestación de recursos materiales necesarios: Electroencefalograma Mitsar y Estimulación Magnética Transcraneal Magstim Rapid 2, que serán empleados en la Fundación FIVAN, por parte de las personas participantes en el PROYECTO.
- Prestación de recursos humanos: persona de soporte, para cualquier duda o problema que pueda surgir al respecto.
- Permitir la publicación de los resultados obtenidos en revistas científicas en el marco de la presente colaboración.

Por parte de la UV:

- APORTAR la metodología, los instrumentos y el personal necesario para llevar a cabo el proyecto en las condiciones establecidas en la memoria que se presenta el ANEXO I.
- Difusión de los resultados obtenidos en forma de presentaciones en congresos y de artículos científicos en revistas internacionales citadas en el Journal of Citation Report, en



función de los resultados obtenidos.

TERCERA. - Personal implicado

La relación de personas que participan en las actividades que se desarrollarán en el presente Convenio son las que figuran en el ANEXO II, siendo los responsables del seguimiento y cumplimiento, por parte de la UV, las Profesoras Sara Isabel Cortés Amador y Marta Inglés de la Torre; D. Ramiro Aragonés Cuyas, por parte de BIOBARICA y D. Javier Chirivella Garrido, por parte de FIVAN.

CUARTA. - Financiación

Las PARTES, sobre la base de una justa reciprocidad, intentarán recabar fondos de financiación externos que serán utilizados para apoyar las actividades que se realicen en el ámbito de este acuerdo.

QUINTA. - Comité ético

El PROYECTO cuenta con el informe favorable del Comité Ético de Investigación de la Universitat de València, con fecha 5 de Octubre de 2017, documento que se adjunta como ANEXO III al presente contrato.

SEXTA. - Propiedad de los resultados obtenidos en el desarrollo del Convenio

La propiedad de los resultados obtenidos en el desarrollo del Convenio quedará en la UV. Toda parte del PROYECTO que forme parte de la tesis de la doctoranda Dña. Ruth Izquierdo Alventosa quedará en su propiedad.

Las publicaciones que se realicen como resultado del Convenio, incluirán los anagramas y las referencias de todas las PARTES.

SEXTA. - Establecimiento de una Comisión Mixta

Para facilitar el desarrollo del Convenio y su seguimiento y cumplimiento, se constituirá una Comisión Mixta paritaria integrada por la Vicerrectora de Investigación y Política Científica de la UV, D. Ramiro Aragonés Cuyas de BIOBARICA y D. Javier Chirivella Garrido por parte de FIVAN, o por personas en quienes deleguen, y un representante más por cada una de las PARTES.

La Comisión Mixta dictará sus normas internas de funcionamiento, debiéndose reunir cuando lo solicite alguna de las PARTES.



SÉPTIMA. - Duración

El Convenio aquí suscrito tendrá validez mínima a partir de la fecha de su firma, de dos años, después de los cuales podrá renovarse a iniciativa de cualquiera de las PARTES, previo acuerdo que en tal sentido ha de establecerse antes de la fecha de su terminación.

OCTAVA. - Ampliación de la Cooperación

Si se produjese, de común acuerdo, la realización de alguna acción concreta no prevista en este documento, dicha acción será objeto de un nuevo convenio entre las PARTES, en el que figurará el objeto de la colaboración, el plan de trabajo, los participantes y la financiación. El documento resultante será incorporado como adenda al presente Convenio.

NOVENA. - Confidencialidad de la Información y Publicación de Resultados

Cada una de las PARTES se compromete a no difundir, bajo ningún aspecto, las informaciones científicas o técnicas pertenecientes a la otra PARTE, a las que hayan podido tener acceso en el desarrollo de la presente colaboración.

La obligación de confidencialidad alcanza en particular a toda la información científica o técnica, así como a todo el know-how y la propiedad industrial y/o intelectual que las PARTES pongan a disposición del PROYECTO y que sean resultado de trabajos desarrollados previamente o en paralelo a la firma del presente acuerdo.

Esta obligación no será de aplicación cuando:

- a) La PARTE receptora pueda demostrar que conocía previamente la información recibida.
- b) La información recibida sea o pase a ser de dominio público.
- c) La PARTE receptora obtenga autorización previa y por escrito para su revelación.
- d) La información sea requerida judicialmente.

Las PARTES se comprometen a que todo el personal participante en el PROYECTO conozca y observe el compromiso de confidencialidad regulado por esta cláusula.

BIOBARICA y FIVAN autorizan a la UV a dar información pública de la firma de este acuerdo en la que podrá incluir: título, contenido, importe y plazo de realización.

La UV podrá utilizar los resultados parciales o finales, en parte o en su totalidad, para su publicación o difusión por cualquier medio, soporte o sistema.

En caso de publicación o difusión se hará siempre referencia especial al presente acuerdo. No



obstante, la utilización del nombre de la UV con fines publicitarios, requerirá la autorización previa y expresa por escrito de los órganos competentes de la misma.

Tanto en publicaciones como en patentes, se respetará siempre la mención a los autores del PROYECTO; en estas últimas figurarán en calidad de inventores.

Esta cláusula permanecerá en vigor tras la finalización del acuerdo.

NOVENA. - Modificación del Convenio

Las PARTES podrán modificar el presente documento por mutuo acuerdo y por escrito.

Los miembros de la comisión comunicarán por escrito a la Sección de I+D+i Contratada del Servicio de Investigación e Innovación de la UV dicha intención, con objeto de proceder a su modificación.

DÉCIMA. - Resolución del Convenio

El presente Convenio podrá resolverse por las siguientes causas:

- 1.- Por acuerdo entre las PARTES.** Los responsables técnicos del PROYECTO comunicarán por escrito a la Sección de I+D+i Contratada del Servicio de Investigación e Innovación de la UV dicha intención, con objeto de proceder a su resolución.
- 2.- Por caso fortuito o fuerza mayor.** Si por este motivo alguna de las PARTES se viera obligada a resolver este Convenio, deberá comunicárselo de forma fehaciente a la otra PARTE.
- 3.- Por incumplimiento de las obligaciones.** Cuando una de las PARTES considere que otra PARTE está incumpliendo los compromisos adquiridos en el presente Convenio, se lo notificará mediante método de comunicación fehaciente e indicará las causas que originan dicho incumplimiento. La PARTE notificada podrá subsanar dicha situación en un plazo de 30 días, a contar desde la fecha de envío de la notificación.

Si por causas imputables a la UV no se desarrollara el PROYECTO, BIOBARICA y FIVAN, una vez le sea comunicada esta circunstancia y sus causas, podrá dar por resuelto el Convenio, teniendo derecho a que le sea devuelta la cantidad pagada a cuenta, y que no haya sido gastada o comprometida, en un plazo que no será superior a un mes.

Asimismo, si BIOBARICA o FIVAN pretendieran dar por finalizado el trabajo antes de su terminación, deberán comunicar esta circunstancia y sus causas a la UV y deberán pagar a ésta el importe del valor del trabajo realizado, más todos los gastos que la misma haya hecho o tenga comprometidos hasta ese momento para el desarrollo del PROYECTO.



DECIMOPRIMERA. - Discrepancias

Las PARTES se comprometen a resolver de manera amistosa cualquier desacuerdo que pueda surgir en el desarrollo del presente Convenio. Todo ello sin perjuicio de poder interponer los recursos que se estimen oportunos ante la jurisdicción competente.

Y, en prueba de conformidad de cuanto antecede, firman por duplicado el presente documento, en el lugar y fecha arriba indicados,

POR LA FUNDACIÓN FIVAN

POR LA UNIVERSITAT DE VALÈNCIA

Dr. Javier Chirivella Garrido

Dr. ESTEBAN MORCILLO SÁNCHEZ

Rector

POR E-MEDIKA CHAMBERS

D. Ramiro Aragonés Cuyas

Suscribe así mismo el convenio, en prueba de aceptación y conformidad de las obligaciones asumidas, en calidad de INVESTIGADORAS PRINCIPALES,

Dña. SARA ISABEL CORTÉS AMADOR

Dña. Marta Inglés de la Torre



ANEXO I

MEMORIA TÉCNICA

1. TÍTULO DEL PLAN DE INVESTIGACIÓN: *"Estudio de la efectividad de la estimulación magnética transcraneal y la cámara hiperbárica en mujeres con fibromialgia. Ensayo clínico aleatorizado".*

2. ANTECEDENTES:

El síndrome de fibromialgia (FMS) es una enfermedad multisistémica, caracterizada por dolor musculoesquelético crónico generalizado. Además, suele acompañarse de fatiga, trastornos del sueño, rigidez matinal, trastornos cognitivos, depresión, ansiedad y estrés. Otros síntomas comunes son dolor de espalda, dolores de cabeza, intestino irritable, problemas de equilibrio y deterioro de la función física en general. Los pacientes con fibromialgia (FM) a menudo muestran dolor en puntos de presión específicos que se conocen como "puntos sensibles o tender points", con un aumento de la sensibilidad a los estímulos dolorosos (hiperalgesia) y un umbral de dolor disminuido (alodinia), lo cual se puede evidenciar en la exploración física y en ausencia de anomalías que lo justifiquen en las pruebas biológicas o de imagen. Estos puntos dolorosos a la presión, proporcionan los criterios más sensibles y específicos para hacer el diagnóstico de la enfermedad, basado tradicionalmente en los criterios de la American College of Rheumatology (ACR), según la cual, se deben presentar por lo menos 11 de 18 puntos dolorosos para confirmarla.

Aunque la etiología sigue siendo desconocida y poco clara, su aparición se atribuye a un problema de sensibilización central, es decir, cambios en el procesamiento central, que provocan una alteración de los mecanismos que regulan la sensación de dolor, con amplificación de la entrada nociceptiva y perpetuación de los estímulos dolorosos. La FM se está convirtiendo en un síndrome común en los países de Europa occidental, con una prevalencia en la población general que oscila entre el 1-3%, y concretamente en España alrededor del 2,4%. Además, tiene mayor incidencia en las mujeres que en los hombres (73-95%), afectando predominantemente a mujeres con edades comprendidas entre los 40-50 años. Alrededor del 3% de las mujeres con efectividad de la estimulación magnética transcraneal y la cámara hiperbárica en mujeres con FM. se encuentran en una edad en la que aparece la menopausia, por lo que no sólo experimentan los síntomas de ambos estados sino que incluso exacerban el síndrome entre sí.

Por otra parte y en relación a su cronicidad, el cuidado de este tipo de pacientes implica grandes costes para la sociedad con un importante consumo de recursos sanitarios en el ámbito de atención primaria, así como los costes de absentismo laboral. Por estos motivos, se considera un problema importante con un gran impacto en el sistema sanitario, y por ello cada vez más estudios se están desarrollando con el objetivo de comprender mejor la fisiopatología de esta enfermedad.

El abordaje terapéutico incluye medidas de bajo coste y fácil acceso, tales como los programas de ejercicio físico (EF) para mejorar los síntomas de la FM. El ejercicio físico ha demostrado tener efectos positivos de forma directa sobre el dolor, la rigidez articular y muscular, la sensibilidad generalizada y la fatiga, entre otros, y de forma secundaria sobre los trastornos cognitivos. Así, la gran mayoría de estudios se centran en el ejercicio aeróbico de bajo impacto, realizado entre el 60-70% de la frecuencia cardíaca máxima de dos a tres veces a la semana. Sin embargo, hasta la fecha no hay ningún estudio que compare la efectividad del ejercicio físico con otras intervenciones terapéuticas innovadoras, tales como la estimulación magnética transcraneal (TMS), la cámara hiperbárica (HBOT), en parámetros relacionados con el dolor y la calidad de vida de las pacientes con FM.



3. OBJETIVOS:

El objetivo generales estudiar la efectividad de la estimulación magnética transcraneal y la cámara hiperbárica en mujeres con FM.

Objetivos específicos:

- Evaluar el efecto de HBOT, TMS y EF sobre la calidad de vida en mujeres con FM.
- Objetivar el efecto de HBOT, TMS y EF en el funcionamiento cortical.
- Evaluar el efecto de HBOT, TMS y EF sobre la fatiga.
- Evaluar el efecto de HBOT, TMS y EF en los aspectos psicológicos, como la depresión y la ansiedad.
- Evaluar el efecto de HBOT, TMS y EF en la percepción del dolor y el número de puntos dolorosos.
- Evaluar el efecto de HBOT, TMS y EF sobre la calidad del sueño.
- Evaluar el efecto de HBOT, TMS y EF sobre la calidad de vida.
- Evaluar el efecto de HBOT, TMS y EF sobre los constructos del dolor.
- Determinar el efecto de HBOT, TMS y EF sobre los niveles de endorfinas en plasma.

4. METODOLOGIA Y PLAN DE TRABAJO:

Sujetos de estudio:

Las participantes serán reclutadas a través de diferentes Asociaciones Valencianas de Afectados de Fibromialgia. La muestra estará compuesta por 54 mujeres diagnosticadas de FM según los criterios ACR 2010 para SFM. Todas las participantes firmarán el consentimiento informado por escrito después de recibir información detallada sobre los objetivos y procedimientos del estudio.

Los criterios de inclusión y exclusión serán:

Criterios de inclusión

- I. Sexo femenino y lateralidad diestra.
- II. Edad comprendida entre 40 y 70 años con diagnóstico de FM según criterios del Colegio Americano de Reumatología de 2010.
- III. Haber llevado tratamiento farmacológico de más de tres meses sin mejoría clínica.
- IV. Tener capacidad para firmar en conformidad el formulario de consentimiento informado.
- V. No haber recibido previamente tratamiento con cámara hiperbárica (HBOT) o estimulación magnética transcraneal (TMS).
- VI. Ausencia de otras patologías asociadas al aparato locomotor en fase avanzada que imposibilite la realización de actividad física (artritis, artrosis, ácido úrico).

Criterios de exclusión

- I. Embarazadas o mujeres en periodo de lactancia.
- II. Epilepsia, medicamentos que disminuyen el umbral convulsivo, antecedentes de cefaleas intensas, elementos endocraneales y auditivos, patología relacionada con



el sistema nervioso, ya sea central o periférico, no asociada con la FM, hipertensión endocraneana.

- III. Hipertensión arterial no controlada, insuficiencia cardíaca y/o respiratoria, marcapasos cardíacos, neumotórax.
- IV. Claustrofobia y/o patologías psiquiátricas; esquizofrenia, trastorno bipolar, psicosis.
- V. Pacientes con problema de adicciones al alcohol, psicofármacos o estupefacientes.
- VI. Pacientes que presenten neoplasia.
- VII. Intervenciones quirúrgicas de menos de 4 meses.
- VIII. Perforaciones timpánicas.

Diseño del estudio:

El estudio se realizará en la Facultat de Fisioteràpia de la Universitat de València y en la Fundación FIVAN. Se llevará a cabo un diseño experimental, longitudinal y prospectivo, controlado, aleatorio y simple ciego.

Tras la redacción de la memoria del proyecto, se solicitará la aprobación por parte del Comité de ética de la Universitat de València. A continuación, se contactará por teléfono con la población elegible para pedirles su colaboración en el proyecto y se les enviará una carta personalizada explicando los objetivos del estudio e invitándole a participar en el mismo. Una vez establecido el contacto con los posibles participantes y después de haber manifestado su interés en participar en el estudio, se solicitará la firma del consentimiento informado, bien por parte del paciente o su representante legal.

Todos los protocolos de valoración y tratamiento cumplirán con los principios fundamentales establecidos en la Declaración de Helsinki, en el Convenio del Consejo de Europa relativo a los derechos humanos, así como los requisitos establecidos en la legislación española en el ámbito de la investigación biomédica, la protección de datos de carácter personal y la bioética.

Grupos de intervención:

Las mujeres serán divididas aleatoriamente en 3 grupos de intervención:

1. **Grupo HOBT:** El grupo estará compuesto por 18 participantes. Debido a limitaciones instrumentales, se dividirá en 3 subgrupos con 6 participantes cada uno. Los participantes en este grupo realizarán 5 sesiones por semana durante 8 semanas (40 sesiones en total) (1). El tiempo de cada sesión será 90 minutos(1,2) y la presión de la cámara será de 1.4 ATA con una mascarilla de oxígeno al 100%(1,2).
2. **Grupo TMS.** Este grupo también estará formado por 18 participantes. Por las mismas razones que en el caso anterior, se dividirá en 4 subgrupos con 3 participantes en cada uno y 1 subgrupo con 6 participantes. Se realizarán 5 sesiones por semana durante 2 semanas (3-5) (10 sesiones en total) (3,4), estimulando en corteza motora izquierda a frecuencias altas, 10 Hz, durante 30 minutos (3-7).
3. **Grupo EF.** Grupo con 18 participantes. Se realizará un protocolo de ejercicio físico de bajo impacto, 2 veces por semana durante 8 semanas, con un total de 16 sesiones.

A todos los grupos se les realizará una evaluación inicial y otra al final de la intervención correspondiente, tal y como muestra la Figura 1.



Valoraciones:

- I. Hoja de recogida de datos, en la que se recogerán datos personales, datos diagnósticos, y datos antropométricos (edad peso, talla y medicación).
- II. Valoración mediante cuestionario específico para FM, Fibromyalgia Impact Questionnaire Revised (FIQ-R).
- III. Valoración del funcionamiento cortical:
- IV. TMS para obtener el potencial motor evocado(PME) y el umbral motor (UM)
- V. Electroencefalograma (EEG) para actividad eléctrica cortical.
- VI. Valoración de la fatiga, mediante la prueba 6 minutos marcha y escala de Borg.
- VII. Valoraciones psicológicas:
 - a. Depresión: Beck Depression Inventory (BDI).
 - b. Ansiedad: Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS).
- VIII. Valoración de dolor:
 - a. Número de puntos dolorosos.
 - b. Puntuación del dolor según Escala Visual Analógica (EVA).
- IX. Valoración del sueño, mediante escala de somnolencia Epworth Sleepiness Scale (ESS)
- X. Valoración calidad de vida:
 - a. Cuestionario de salud SF-12.
 - b. Satisfacción con la vida, mediante Satisfaction With Life Scale (SWLS).
 - c. Cuestionario de estrés percibido, Percived Stress Scale (PSS).
- XI. Valoración constructos de dolor:
 - a. Cuestionario de dolor, McGill-Questionnaire.
 - b. Catastrofización ante el dolor, Pain Catastrophizing Scale (PCS).
 - c. Cuestionario aceptación dolor crónico, Chronic Pain Acceptance Questionnaire (CPAQ).
 - d. Autopercepción del dolor, Pain Self Perception Scale (PSPS).
 - e. Inflexibilidad psicológica ante el dolor, Psychological Inflexibility in Pain Scale (PIPS).

Asimismo, una enfermera cualificada realizará una extracción sanguínea (30mL aproximadamente) antes y después del tratamiento, mediante el material correspondiente (tubos Vacutainer® CPT™ y Vacutainer® con EDTA K2, jeringuillas, esparadrapo hipoalérgico, alcohol, garrotes, gasas, gradillas, empapador). Una vez extraída la sangre se procesará en el acto para la obtención de plasma mediante una centrifuga (1500G, 15 min, 4°C). Una vez obtenido el plasma, se alicuotará en diferentes crioviales y se congelará a -80°C hasta su posterior análisis en el Departamento de Fisiología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valencia (Valencia).

Análisis estadístico:

Todos los análisis de los datos se realizarán con el programa SPSS 21 para Windows (IBM SPSS, IBM Corporation, Somers, NY). Se realizará un análisis descriptivo de las variables, utilizando



como descriptivos de tendencia central la media y como estadísticos de dispersión la desviación típica y el rango. Antes de realizar la estadística inferencial, se comprobarán los supuestos de normalidad y homocedasticidad, empleando para ello las pruebas de Kolmogorov-Smirnov y Levene respectivamente, teniendo en cuenta que ambas pruebas asumen como hipótesis nula la normalidad y la homogeneidad de las varianzas. Para hallar las diferencias de todas las variables dependientes entre los 3 grupos se usará un ANOVA para muestras independientes (además de las correspondientes pruebas post-hoc: Tukey y Games Howell), si se asume la normalidad y la homocedasticidad, o su alternativa no paramétrica, Kruskal-Wallis, además de las correspondientes comparaciones por pares, empleando la prueba U de Mann-Whitney. Se aceptarán como significativas aquellas diferencias cuya probabilidad de ser debidas al azar sea inferior al 5% ($p < 0,05$).

5. INDICACIÓN DE LAS TAREAS E HITOS Y QUIÉN LOS REALIZA. APORTACIONES DE LAS PARTES.

A continuación se detallan las tareas a desarrollar durante el proyecto por parte de los diferentes miembros del grupo de investigación:

1. Solicitud al comité de ética de la Universitat de València: Marta Inglés, Ruth Cortés
2. Revisión del estado del arte: Ruth Izquierdo, Marta Inglés, Ruth Cortés, Pilar Serra.
3. Contacto con los sujetos potenciales de estudio: Ruth Cortés
4. Reclutamiento de los sujetos de estudio: Ruth Cortés
5. Obtención y procesamiento de las muestras de plasma pre-intervención : Marta Inglés.
6. Valoraciones (escalas, pruebas físicas) pre-intervención: Ruth Cortés.
7. Intervención 1: Ruth Cortés.
8. Intervención 2: Ruth Cortés.
9. Intervención 3: Ruth Cortés.
10. Obtención y procesamiento de las muestras de plasma post-intervención: Marta Inglés.
11. Valoraciones (escalas, pruebas físicas) post –intervención: Ruth Cortés.
12. Determinación endorfinas en plasma pre y post-intervención: Marta Inglés
13. Análisis estadístico de resultados: Pilar Serra, Ruth Cortés.
14. Redacción de manuscritos e informes: Ruth Izquierdo, Marta Inglés, Ruth Cortés, Pilar Serra.

Cronograma

En el cronograma que aparece a continuación se realiza una aproximación de la distribución temporal de las tareas detalladas en el apartado anterior:



Actividad / Tarea	Meses
1. Revisión del estado del arte (2017)	<p style="text-align: center;">E F M A M J J A S O N D</p> <p>1º año <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>2º año <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>
2. Contacto con los sujetos potenciales de estudio (2018)	<p style="text-align: center;">E F M A M J J A S O N D</p> <p>1º año <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>2º año <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>
3: Reclutamiento de los sujetos de estudio	<p style="text-align: center;">E F M A M J J A S O N D</p> <p>1º año <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>2º año <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>
4. Obtención y procesamiento de las muestras de plasma pre-intervención	<p style="text-align: center;">E F M A M J J A S O N D</p> <p>1º año <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>2º año <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>
5. Valoraciones (escalas, pruebas físicas) pre-intervención	<p style="text-align: center;">E F M A M J J A S O N D</p> <p>1º año <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>2º año <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>
6. Intervención 1	<p style="text-align: center;">E F M A M J J A S O N D</p> <p>1º año <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>2º año <input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>
7. Intervención 2	<p style="text-align: center;">E F M A M J J A S O N D</p> <p>1º año <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>2º año <input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>
8. Intervención 3	<p style="text-align: center;">E F M A M J J A S O N D</p> <p>1º año <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>2º año <input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>
9. Obtención y procesamiento de las muestras de plasma post-intervención	<p style="text-align: center;">E F M A M J J A S O N D</p> <p>1º año <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>2º año <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>
10. Valoraciones (escalas, pruebas físicas) post-intervención	<p style="text-align: center;">E F M A M J J A S O N D</p> <p>1º año <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>2º año <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>
11. Determinación endorfinas en plasma pre y post-intervención	<p style="text-align: center;">E F M A M J J A S O N D</p> <p>1º año <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>2º año <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>
12. Análisis estadístico de resultados	<p style="text-align: center;">E F M A M J J A S O N D</p> <p>1º año <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>2º año <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>
13.- Redacción de informes y difusión de resultados	<p style="text-align: center;">E F M A M J J A S O N D</p> <p>1º año <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>2º año <input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/></p>



6. ENTREGABLES.

El presente proyecto conforma el proyecto de tesis de la doctoranda Doña Ruth Izquierdo Alventosa. Por tanto los entregables que de él se derivarán son los correspondientes a los resultados que de la misma:

- E1:** Efecto de HBOT, TMS y EF sobre la calidad de vida en mujeres con FM.
- E2:** Efecto de HBOT, TMS y EF en el funcionamiento cortical.
- E3:** Efecto de HBOT, TMS y EF sobre la fatiga.
- E4:** Efecto de HBOT, TMS y EF en los aspectos psicológicos, como la depresión y la ansiedad.
- E5:** Efecto de HBOT, TMS y EF en la percepción del dolor y el número de puntos dolorosos.
- E6:** Efecto de HBOT, TMS y EF sobre la calidad del sueño.
- E7:** Efecto de HBOT, TMS y EF sobre la calidad de vida.
- E8:** Efecto de HBOT, TMS y EF sobre los constructos del dolor.
- E9:** Efecto de HBOT, TMS y EF sobre los niveles de endorfinas en plasma.

7. RESULTADOS ESPERADOS.

Se ha demostrado que el ejercicio físico de bajo impacto es efectivo en mujeres con FM para reducir el dolor, la depresión y mejorar la calidad de vida. La hipótesis de este trabajo es que la terapia mediante estimulación magnética transcraneal o la cámara hiperbárica es tan efectiva como el ejercicio en mujeres con fibromialgia. De confirmarse nuestra hipótesis, se podrían implementar estas terapias como alternativa en aquellos casos en los que el ejercicio físico pueda estar contraindicado.

8. PRESUPUESTO.

Se cuenta con financiación propia para la realización del presente proyecto.



ANEXO II

PERSONAL PARTICIPANTE

Nombre: SARA CORTÉS AMADOR

DNI:

Categoría: PROFESORA ASOCIADA (UNIVERSIDAD DE VALENCIA)

Institución: UNIVERSITAT DE VALÈNCIA

Nombre: MARTA INGLÉS DE LA TORRE

DNI:

Categoría: PROFESORA AYUDANTE DOCTORA (UNIVERSIDAD DE VALENCIA)

Institución: UNIVERSITAT DE VALÈNCIA

Nombre: PILAR SERRA AÑÓ

DNI:

Categoría: PROFESORA CONTRATADA DOCTORA INTERINA (UNIVERSIDAD DE VALENCIA)

Institución: UNIVERSITAT DE VALÈNCIA

Nombre: JAVIER CHIRIVELLA GARRIDO

DNI:

Categoría: PRESIDENTE

Institución: Fundación FIVAN

Nombre: RUTH IZQUIERDO ALVENTOSA

DNI:

Categoría: FISIOTERAPEUTA

Institución: Fundación FIVAN

Nombre: RAMIRO ARAGONÉS CUYAS

DNI:

Categoría: GERENTE

Institución: E-Medika Chambers, SL (BIOBARICA)



VNIVERSITAT
DE VALÈNCIA



FUNDACIÓN
FIVAN



El personal participante que arriba se relaciona, ha sido informado por las INVESTIGADORAS RESPONSABLES de las condiciones estipuladas en el presente Convenio y éstas declaran que han aceptado la realización del PROYECTO mencionado, en los términos, plazos y condiciones de todo tipo que se regulan en el mismo.

Asimismo, se comprometen a informar a cualquier colaborador/a adicional que se pueda incorporar al PROYECTO.

Así lo rubrican:

Dña. Sara Isabel Cortés Amador

Dña. Marta Inglés de la Torre

LAS INVESTIGADORAS RESPONSABLES



ANEXO III

INFORME FAVORABLE COMITÉ DE ÉTICA

D. José María Montiel Company, Profesor Contratado Doctor Interino del departamento de Estomatología, y Secretario del Comité Ético de Investigación en Humanos de la Comisión de Ética en Investigación Experimental de la Universitat de València,

CERTIFICA:

Que el Comité Ético de Investigación en Humanos, en la reunión celebrada el 5 de octubre de 2017, una vez estudiado el proyecto de investigación titulado:

“Estudio de la efectividad de la estimulación magnética transcraneal y la cámara hiperbárica en mujeres con fibromialgia. Ensayo clínico aleatorizado”, número de procedimiento H1500635077573,

cuya responsable es Dña. Sara Isabel Cortés Amador, ha acordado informar favorablemente el mismo dado que se respetan los principios fundamentales establecidos en la Declaración de Helsinki, en el Convenio del Consejo de Europa relativo a los derechos humanos y cumple los requisitos establecidos en la legislación española en el ámbito de la investigación biomédica, la protección de datos de carácter personal y la bioética.

Y para que conste, se firma el presente certificado en Valencia, a diez de octubre de dos mil diecisiete.

