



Informe Tècnic

Síndrome de fatiga crònica

IN01/2001
Abril de 2001



Agència d'Avaluació
de Tecnologia i Recerca Mèdiques

L'Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques és una empresa pública, sense ànim de lucre, creada el maig de 1994. Té com a objectius promoure que la introducció, l'adopció, la difusió i la utilització de tecnologies mèdiques es faci d'acord amb criteris d'eficàcia, seguretat, efectivitat i eficiència demostrades, i també promoure la recerca orientada a les necessitats de salut de la població i a les de coneixement del sistema sanitari.

Per citar aquest document cal fer-ho de la manera següent: M. Dolors Estrada. Síndrome de fatiga crònica. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. Servei Català de la Salut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Abril de 2001.

Les persones interessades a rebre exemplars d'aquest document poden adreçar-se a:

Unitat de Documentació i Comunicació. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques.
Travessera de les Corts, 131-159, Pavelló Ave Maria, 08028 Barcelona
Tel. 93 227 29 00, Fax 93 227 29 98, E-mail: diraatm@olimpia.scs.es, <http://www.aatm.es>

Edita: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques\ 1a edició, abril de 2001, Barcelona

Disseny: Joana López Corduente

Correcció: Elisa Rius Umpiérrez (AATM)

Impressió: AATM

Dipòsit legal: B-23.935-2001

© Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques

L'Agència té la propietat intel·lectual d'aquest document. Cap fragment d'aquesta edició no pot ser reproduït, emmagatzemat o transmès de cap forma ni per cap procediment, sense el permís previ exprés del titular del *copyright*.

Informe Tècnic

Síndrome de fatiga crònica

M. Dolors Estrada

AGRAÏMENTS

L'autora agraeix sincerament els comentaris i suggeriments a una versió prèvia d'aquest document dels revisors externs següents: Dr. José Alegre Martín, Dr. Joaquim Fernández Solà, Dra. Ana Maria García Quintana, Dr. Ramón Pujol Farriols, Dr. Miquel Vilardell Tarrés, tots ells internistes, Dr. Antonio Collado, reumatòleg, Dr. Joaquim Gascón, especialista en Medicina Tropical, i el Dr. Teodor Marcos Bars, psicòleg. Agraeix també els comentaris del Dr. Jaume Duran i Navarro, en qualitat de Subdirector General de Serveis Sanitaris del Departament de Sanitat i Seguretat Social, i dels doctors Joan M. V. Pons, Itziar Larizgoitia i Marta Aymerich de l'Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques (AATM).

ÍNDEX

| | |
|--|-----------|
| INTRODUCCIÓ | 11 |
| JUSTIFICACIÓ I OBJECTIUS | 13 |
| MÈTODE | 15 |
| DEFINICIÓ | 17 |
| Criteris diagnòstics de síndrome de fatiga crònica | 17 |
| Solapament amb altres malalties | 20 |
| EPIDEMIOLOGIA | 23 |
| Perfil de cas de síndrome de fatiga crònica | 23 |
| Prevalença dels estats de fatiga | 23 |
| ETIOPATOGÈNIA | 27 |
| Hipòtesis infeccioses | 27 |
| Hipòtesis immunològiques | 28 |
| Hipòtesis de disfunció del sistema nerviós | 29 |
| Hipòtesis neuromusculars i metabòliques | 30 |
| Hipòtesis sobre intoxicacions | 30 |
| Hipòtesis funcionals | 31 |
| Hipòtesis integradores | 31 |
| DIAGNÒSTIC DE LA SÍNDROME DE FATIGA CRÒNICA | 33 |
| Història clínica | 33 |
| Exploració física | 33 |
| Exploracions complementàries | 34 |
| Avaluació psiquiàtrica | 34 |
| TRACTAMENT DE LA SÍNDROME DE FATIGA CRÒNICA | 37 |
| Tractament habitual i seguiment | 37 |
| Tractaments investigats | 38 |
| Teràpies psicològiques conductuals | 41 |
| PRONÒSTIC | 47 |
| SITUACIÓ DE LA SÍNDROME DE FATIGA CRÒNICA A CATALUNYA | 49 |
| CONCLUSIONS | 51 |
| RECOMANACIONS | 53 |
| ANNEXOS | 57 |
| BIBLIOGRAFIA | 59 |

INTRODUCCIÓ

La síndrome de fatiga crònica (SFC), al contrari d'altres malalties, encara no té ben identificades ni la seva causa ni els seus mecanismes d'acció. Això, associat a la multiplicitat de símptomes, que individualment poden ser molt comuns a la població general, a la subjectivitat de la fatiga invalidant, el principal símptoma que pateixen els seus afectats, a la fluctuació del seu curs i al solapament amb altres entitats de diagnòstic exclusivament clínic, contribueix al fet que aquesta síndrome, tot i ser definida des de fa més de 13 anys¹, segueix sent controvertida tant a nivell mèdic com social.

Per a alguns professionals mèdics, l'SFC és com qualsevol altra malaltia de la qual l'etiopatogènia i el tractament curatiu encara són desconeguts. D'aquesta mateixa opinió semblen ser els editors de llibres de referència de malalties infeccioses^a o de medicina interna^b des del moment en què li dediquen algun dels seus capítols o la inclouen dins d'altres; o els metges que associats en la societat científica americana d'SFC consideren d'interès organitzar anualment un congrés internacional focalitzat exclusivament en aquesta síndrome. De la vessant més escèptica en són exemples la pròpia Classificació Internacional de Malalties 9a Revisió^{2, 3} que inclou l'SFC en la categoria de símptomes, signes i afeccions mal definits; o l'origen somàtic funcional que alguns li atorguen amb el conseqüent rebuig (clar o solapat) d'atenció. Els que recolzen aquesta darrera visió es fonamenten, a banda dels punts febles ja esmentats de l'SFC (desconeixement etiològic, inespecificitat clínica, curs variable, etc.) en l'observació del fet que la incidència de les síndromes somàtiques funcionals ha variat. Això fa pensar que molts d'aquests patiments o malalties no deixen de ser "constructes" socials i que, aleshores, la seva explicació pot modificar-se a mesura que canvien les expectatives socials i culturals.⁴ Fets característics dels temps actuals que les fan diferir d'altres condicions clíniques anteriors són, en primer lloc, la pèrdua d'autoritat i prestigi dels metges, la qual cosa pot suposar que hi hagi una menor resposta a mesures explicatives, de confort i de pal·liació. En segon lloc, la situació present està molt influïda pels mitjans de comunicació que generen la seva pròpia dinàmica, no sempre rigorosa científicament parlant. Finalment, aquestes condicions clíniques es presenten en un context marcat per ramificacions a nivell polític, legal i regulador i econòmic, sorgint grups de defensors i associacions d'afectats, disputes quant a la cobertura de les asseguradores mèdiques, de les prestacions a nivell laboral o els subsidis per discapacitat.⁵ Propi dels temps actuals és també l'accés a informació mèdica via Internet, que no sols reforça i potencia els grups d'autoajuda sinó que també pot donar lloc a expectatives infundades davant de pàgines webs que ofereixen alternatives terapèutiques novedoses, però no provades, davant de les quals cal tenir cautela fins que els resultats d'estudis rigorosos les confirmin.

La literatura mèdica dels tres últims segles suggereix que aquest no és un nou tipus de síndrome. Certs individus que han estat classificats en el passat amb diagnòstics com hipocondria, neurastènia, síndrome d'esforç, síndrome d'hiperventilació, brucel·losi crònica, neuromiastènia epidèmica, hipoglucèmia, síndrome de sensibilitat química múltiple, candidiasi crònica, mononucleosi crònica i infecció crònica pel virus d'Epstein-Barr, probablement patien l'SFC.⁶ El nom actual és també controvertit i reflecteix les vicissituds del raonament causal d'aquesta síndrome: al Regne Unit, i a altres llocs com Canadà, a l'SFC se l'anomena "encefalomièlitis miàlgica", i als Estats Units (EUA) "síndrome de disfunció immune i fatiga crònica". De totes maneres, des de 1988¹, any en què es va introduir el terme d'SFC

a Com el de GL. Mandell en l'edició de 1997⁹ o de 2000.¹⁰

b Com el Harrison⁶, Ferreras⁸ o Rodés-Guardia.⁷

pel *Centre for Disease Control* (CDC) en resposta a diferents informes sobre un patiment emergent als EUA a mitjan dels anys 80, el terme d'SFC ha estat àmpliament reconegut davant de la resta de termes, atesa la seva nul·la implicació causal, almenys fins a demostrar-se l'etiologia d'aquesta entitat, tot i que per a alguns també és inadequat en reduir tot el complex sindròmic a un únic símptoma subjectiu, la fatiga.

Amb el pas del temps, s'han postulat nombrosos agents infecciosos com a agents etiològics potencials de l'SFC. Cada un d'aquests va gaudir d'un moment de popularitat durant els darrers 10 anys. En la majoria de casos, l'associació inicial entre un agent infecciosos o un probable mecanisme fisiopatològic i l'SFC es va establir sobre la base d'un estudi no controlat o mal controlat i durant 1 o 2 anys, el possible agent o la teoria postulada rebien una atenció desmesurada per la premsa no especialitzada i l'SFC una denominació específica com ara "síndrome d'infecció crònica pel virus Epstein-Barr". A mesura que s'obtenien noves dades en estudis controlats o que els assaigs terapèutics no sustentaven els postulats inicials, una teoria era substituïda per una altra en els mitjans de difusió. Fins al moment, no hi ha dades suficients com per atribuir una etiologia específica a l'SFC.

JUSTIFICACIÓ I OBJECTIUS

Aquest informe ha estat sol·licitat a l'Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques per la Subdirecció General d'Avaluació i Acreditació de la Direcció General de Recursos Sanitaris del Departament de Sanitat i Seguretat Social i el seu objectiu principal és presentar l'estat de coneixement sobre la síndrome de fatiga crònica. Com a objectius específics hi ha: conèixer i descriure els criteris diagnòstics, l'epidemiologia, l'etiopatogènia, l'avaluació de la fatiga i el diagnòstic d'aquesta síndrome així com el tractament, el pronòstic i la situació a Catalunya.

MÈTODE

La metodologia emprada en la realització d'aquest informe ha estat una revisió sistemàtica de la literatura científica publicada sobre l'SFC. Les bases de dades biomèdiques electròniques consultades han estat: MEDLINE (1990-juliol 2000), HealthSTAR (1990-març 2000), DARE, HTA, NHS-EED (març 2000), EMBASE (1990-abril 1999), CDSR (1a Ed. 2000), The Cochrane Library RCT i CCTR (2a Ed. 2000). La cerca ha estat específicament adreçada a recuperar articles de revisió, ja fossin de síntesi qualitativa o quantitativa (metaanàlisi) i assaigs aleatoritzats i controlats que avaluessin l'SFC a partir del descriptor *Fatigue Syndrome, Chronic* i els seus corresponents *subheadings*. S'ha realitzat també la revisió de les referències bibliogràfiques dels estudis prèviament identificats.

A més de les bases de dades anteriors, s'han consultat llibres de referència de Medicina Interna^{6, 7, 8} i Malalties Infeccioses^{9, 10} i les pàgines web següents: a) *American Association for Chronic Fatigue Syndrome* (www.aacfs.org), associació d'SFC que publica una revista monogràfica des de 1995 i celebra anualment conferències internacionals sobre aquesta síndrome; b) Noah¹¹, font d'informació adreçada a pacients i consumidors de serveis sanitaris; i c) Associació Catalana d'Afectats per l'SFC o Encefalomièlitis Miàlgica (ACSFCEM).¹² La pàgina web de l'ACSFCEM ha proporcionat endemés informació sobre altres associacions, fundacions i grups de suport d'arreu relacionats, directament o indirectament, amb aquesta síndrome. A partir de la premsa, s'ha tingut coneixement d'altres organitzacions com la *Asociación Vallés Amigos de la Neurología* (AVAN) que aglutina el Grup d'Ajuda Mútua (GAM) d'afectats per l'SFC.

En conjunt, es van analitzar un grup d'articles originals i de revisió. D'aquests últims, cal destacar els següents documents:

- 1) Guia per a l'avaluació clínica i estudi de l'SFC i altres trastorns associats amb fatiga crònica inexplicada, elaborada per un grup de treball internacional amb la inclusió dels següents països: EUA, Austràlia, Regne Unit, Canadà, Països Baixos, Itàlia i Suècia (1994).¹³
- 2) Informe sobre el diagnòstic i tractament de l'SFC de l'ECRI^c (desembre 1994).¹⁴
- 3) Informe d'avaluació sobre la teràpia conductual cognitiva (TCC) en el tractament de l'SFC del *Wessex Institute of Public Health Medicine*, agència membre de la INAHTA^d (març 1996).¹⁵
- 4) Guia de pràctica clínica sobre l'avaluació de la fatiga prolongada i el diagnòstic i tractament de l'SFC (versió preliminar) elaborada pel grup de treball organitzat pel *Royal Australasian College of Physicians* (desembre 1997).¹⁶ En aquests moments, la versió definitiva es troba en fase de revisió externa.

En l'Annex I es presenten els criteris i l'escala de qualitat metodològica emprada per classificar l'evidència científica i establir recomanacions d'aquesta guia australiana.

- 5) Revisió sistemàtica qualitativa d'assaigs aleatoritzats i controlats del grup Cochrane que compara la TCC en adults amb SFC amb el tractament mèdic convencional o altres intervencions (agost 1998).¹⁷ Els assaigs en la revisió Cochrane s'han classificat qualitativament en 3 categories, alta, moderada i baixa, en funció del compliment o no de 6 criteris de qualitat metodològica establerts per la Cochrane pel que fa a les revisions sistemàtiques (Annex II). Els autors només varen incloure els d'alta i moderada

c ECRI: Emergency Care Research Institute.

d INAHTA: International Network of Agencies for Health Technology Assessment.

qualitat. Dels 13 identificats, se'n varen excloure 8 per baixa qualitat (aleatorització inadequada¹⁸, sense grup control¹⁹⁻²¹, sense assignació aleatòria²² i definició de cas diferent).²³⁻²⁵ Dels 5 restants, 2 es trobaven pendents d'avaluar pels autors de la revisió.^{96,97}

Les hipòtesis etiopatogèniques plantejades (independentment del disseny dels estudis) així com els diferents tractaments proposats en l'SFC (només assaigs clínics controlats i aleatoritzats) descrits en aquest informe de l'AATM s'han basat en els considerats en la revisió efectuada pel *Royal Australasian College of Physicians*¹⁶ i, per tant, no es proporcionen les cites bibliogràfiques dels estudis individuals a diferència dels estudis identificats posteriorment a la publicació d'aquesta guia (1997).

En l'estimació de la prevalença de l'SFC i la fatiga crònica a Catalunya, s'han emprat les dades de dos estudis: 1) un estudi poblacional americà publicat l'any 1995 amb una prevalença crua d'entre 75-267 casos d'SFC per 100.000 habitants (0,075%-0,267%) i 1.775 - 6.321 casos de fatiga crònica per 100.000 habitants (1,8%-6,3%)²⁶ i 2) un estudi poblacional australià publicat l'any 1990 amb una prevalença crua de 37,1 casos d'SFC per 100.000 habitants (0,0371%).²⁷ Per a les dades poblacionals catalanes, s'ha consultat el cens de Catalunya de l'any 1996 (població major de 16 anys: 5.029.696).

L'estimació del cost de la TCC ambulatoria i ingressada s'ha basat en les xifres de cost aportades per l'informe d'avaluació del *Wessex Institute*¹⁵ i les pautes de tractament de dos assaigs aleatoritzats i controlats (13 sessions²⁸ o 16 sessions²⁹). Pel que fa a l'estimació del benefici de la TCC en anys de vida ajustats per qualitat (AVAOs), s'han assumit els resultats observats en els dos assaigs anteriors^{28, 29} i la metodologia emprada en l'informe d'avaluació del *Wessex Institute*.¹⁵

La situació de l'SFC a Catalunya s'ha conegut, fonamentalment, a partir de la informació subministrada pels revisors externs d'aquest document.

Criteris diagnòstics de síndrome de fatiga crònica

La primera vegada que l'SFC va ser definida com una entitat o condició clínica pròpia va ser a Atlanta (EUA) i per consens d'un grup d'epidemiòlegs, investigadors i clínics del *Centre for Disease Control*.¹ Atès que l'objectiu va ser millorar la comparabilitat i reproductibilitat de la recerca clínica i epidemiològica així com proporcionar una base racional per a l'avaluació de les persones que patien fatiga crònica de causa indeterminada, la conceptualització va ser intencionadament restrictiva. Segons aquesta primera definició, els anomenats criteris clàssics o de Holmes *et al.* o criteris CDC-1988 (Taula 1), i de forma resumida, un cas d'SFC es defineix per l'establiment d'un complex sindròmic inespecífic i sostingut (de 6 mesos o més) constituït per fatiga d'inici sobtat amb una disminució de l'activitat premòrbida del 50% després de l'exclusió d'altres malalties mèdiques o psiquiàtriques (criteris majors). Si un diagnòstic de depressió major o una altra condició psiquiàtrica es confirma, aleshores el diagnòstic d'SFC queda exclòs. A més d'aquests dos d'obligatoris, cal el compliment d'una sèrie de criteris menors (síntomes i signes físics)^e concurrents o posteriors a la fatiga amb una persistència o recurrència d'almenys 6 mesos sense haver de presentar-se una simultaneïtat entre ells. En qualsevol dels tres criteris físics, es requereix l'objectivació mèdica en dues ocasions amb un interval d'almenys un mes.

La principal objecció als criteris CDC-1988, reconeguda pels propis creadors, és fonamentarse en una assumpció errònia: que l'SFC i els trastorns psiquiàtrics (coexistents o passats) són mútuament excloents. La falsedat de la premissa s'ha demostrat a partir d'estudis sistemàtics on almenys la meitat dels participants afectats amb SFC complien amb els criteris de trastorns psiquiàtrics. A partir d'aquestes afirmacions, es varen afegir almenys una part dels criteris psiquiàtrics d'exclusió i, per tant, es va rebutjar el requisit d'exclusió a qualsevol persona amb antecedents psiquiàtrics. Aquestes modificacions varen derivar en els criteris del *National Institute of Health* (NIH) publicats l'any 1992,³⁰ elaborats entre el CDC americà¹, Regne Unit³¹ i Austràlia.²⁷ Dels trastorns psiquiàtrics, es van incloure en la definició els episodis depressius majors i els trastorns de pànic, d'ansietat generalitzada i somatoformes, recomanant-se la recollida d'inici del trastorn i, a ser possible, la resposta al tractament per permetre l'anàlisi desagregada. Aquesta modificació es va mantenir en els criteris desenvolupats posteriorment. D'aquests, cal esmentar "els criteris australians" (1990)^{27, 32} i "els criteris d'Oxford" (1990)^{33, 34} per ser dos dels més utilitzats. En ambdós, s'ha restringit el nombre de símptomes i signes físics (criteris menors) necessaris per definir el cas d'SFC ja que els criteris previs, CDC-1988 i criteris NIH, eren massa nombrosos per a la seva utilitat clínica.

e ≥ 6 dels 11 simptomàtics i ≥ 2 dels 3 físics o ≥ 8 dels 11 simptomàtics.

Taula 1. Criteris diagnòstics de Holmes *et al.* o del CDC-1988 ¹

| Criteris majors | |
|---|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Aparició recent de fatiga debilitant persistent o reincent o fatigabilitat fàcil en una persona sense antecedents de simptomatologia similar, que no es resol amb el descans (repòs al llit) i que és el suficientment intensa com per reduir o alterar l'activitat diària fins a un 50% dels nivells premòrbids durant un període d'almenys 6 mesos. 2. És necessària l'exclusió d'altres condicions mèdiques o psiquiàtriques que puguin produir clínica similar mitjançant una avaluació acurada basada en l'interrogatori, l'examen físic i proves de laboratori. Entre les psiquiàtriques, cal excloure els trastorns psiquiàtrics no psicòtics (especialment la depressió no psicòtica, els trastorns somatoformes i els d'ansietat), els bipolars i l'abús de substàncies. | |
| Criteris menors | |
| Criteris simptomàtics | Criteris físics |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Sensació distèrmica (febre d'37,5 - 38,6°C oral) o calfreds 2. Odinofàgia 3. Adenopaties doloroses cervicals o axil·lars 4. Debilitat muscular generalitzada i inexplicada 5. Miàlgia o trastorns musculars 6. Fatiga persistent generalitzada després de nivells d'exercici que haguessin estat tolerats sense problemes abans de la malaltia 7. Mal de cap generalitzat 8. Artràlgies migratòries sense vessament articular o hemartrosi 9. Trastorns neuropsicològics (≥ 1 dels següents: fofobia, escotomes visuals transitoris, pèrdua de memòria, irritabilitat excessiva, confusió, dificultats neurocognitives, incapacitat per concentrar-se, abatiment) 10. Trastorns del son (hipersòmia o insomni) 11. El pacient descriu la instauració inicial dels símptomes com a agut (hores) o subagut (dies). | <ol style="list-style-type: none"> 1. Febre (37,6-38,6°C oral o 37,8 - 38,8 °C rectal) 2. Faringitis no exudativa 3. Adenopaties axil·lars o cervicals palpables o doloroses (≤ 2 cm) |

Els criteris australians, que reben el nom del lloc on es va dur a terme l'estudi, van desenvolupar-se i avaluar-se a partir d'un conjunt de criteris diagnòstics fonamentats en l'examen de 100 casos diagnosticats d'SFC clarament definida per les seves característiques clíniques, estat físic normal i absència d'infecció crònica o malaltia immunològica. Aquests criteris consideraven tres condicions clau per diagnosticar un cas d'SFC: fatiga, disfuncions neuropsiquiàtriques (alteració de la concentració^f i/o inici de trastorns de la memòria recent) i/o anormalitats immunològiques concretes fins ara no completament perfilades (reducció dels subtipus de limfòcits T₈ i T₄) a banda d'altres signes i símptomes menors de recolzament diagnòstic^g.

Un altre grup d'experts reunits en el *Green College* d'Oxford va definir els criteris d'Oxford (Regne Unit) per consens. A diferència dels criteris australians, l'inici de l'SFC ha de ser sobtat i definit i les disfuncions neuropsiquiàtriques o cognitives poden estar presents. S'ha de comentar, també, que aquest darrer grup va establir i definir, com ja es venia suggerint, la síndrome de fatiga postinfecciosa com un subtipus d'SFC. En aquest subtipus, a més del complex sindròmic de l'SFC clàssica o convencional es requereixen o bé evidències objectives d'infecció prèvia o bé que la fatiga aparegui després de 6 mesos o més de l'inici d'una infecció o després de la resolució dels signes clínics associats amb la infecció aguda. En tots els supòsits, la infecció ha de corroborar-se per signes clínics o evidència de laboratori.

^f Alteracions de la concentració com ara dificultat en completar les tasques mentals que eren fàcilment realitzades abans de l'inici de la síndrome.

^g Criteris menors: miàlgia, artràlgia, mal de cap, depressió, tinnitus, parestèsies, trastorns del son persistents durant més de 6 mesos de causa desconeguda, limfadenopatia, adoloriment muscular localitzat i faringitis (presència de 2 o més criteris després de l'inici de la malaltia).

Amb posterioritat als criteris esmentats, no han deixat de proposar-se noves modificacions dels primers criteris diagnòstics.^{35, 36} En aquest sentit, els criteris de Fukuda *et al.* (1994)¹³, anomenats també Criteris Internacionals, en són un altre exemple ja que es varen desenvolupar per consens d'un grup de treball internacional sobre l'SFC a partir dels proposats pel CDC l'any 1988. Segons la guia desenvolupada per aquest mateix grup, es proposen dues categories principals dins de la fatiga crònica (aquella de 6 mesos o més de durada)^h, l'SFC quan es compleixen una sèrie de criteris i la fatiga crònica idiopàtica quan no es compleixen després d'una sèrie de valoracions específiques documentades. Cada una d'aquestes dues categories pot subagrupar-se segons una sèrie de variables essencialsⁱ i opcionals^j.

La definició de cas d'SFC segons els criteris de consens de Fukuda *et al.* (Taula 2) inclou, endemés de la fatiga amb un inici definit i que no s'alleugereix amb el descans, la presència concurrent d'uns determinats símptomes ($\geq 4/8$), tots ells persistents durant sis mesos o més i d'inici posterior a la presentació de la fatiga. En definitiva, en els afectats amb l'SFC, la fatiga és viscuda com un esgotament físic i mental greu, que difereix de la somnolència i de la falta de motivació i que no és atribuïble a l'exercici físic ni a cap altra malaltia mèdica o psiquiàtrica.

Taula 2. Criteris diagnòstics de Fukuda *et al.*¹³

- | |
|--|
| <p>1. Fatiga crònica persistent (6 mesos com a mínim) o reincident, inexplicada, que es presenta de nou o amb un inici definit, que no és el resultat d'esforços recents; no és massa alleugerida pel descans; ocasiona una reducció considerable dels nivells premòrbids d'activitats ocupacionals, educacionals, personals o socials, i</p> <p>2. De forma concurrent, presenta 4 o més símptomes, tots ells persistents durant sis mesos o més i posteriors a la presentació de la fatiga. Els 8 símptomes possibles són els següents:</p> <ul style="list-style-type: none"> • trastorns de concentració o memòria a termini curt • faringitis • adenopaties cervicals o axil·lars doloroses • miàlgies • dolor multiarticular sense artritis • mal de cap d'un nou tipus, model o severitat • son no reparador • malestar postesforç de més de 24 hores de durada |
|--|

Malgrat una sèrie circumstàncies, com ara l'existència de definicions d'SFC adaptades per a la pràctica assistencial³⁷, de grups que reclamen la conveniència de nous canvis en la definició i la diversitat de criteris diagnòstics d'SFC vigents, la definició de cas d'SFC dels criteris de Fukuda *et al.* (1994) és la que gaudeix de major acceptació internacional en la pràctica clínica i en la recerca clínica i epidemiològica.

A la Taula 3 es comparen les característiques principals dels 5 criteris diagnòstics d'SFC vigents més coneguts i utilitzats.

^h La fatiga crònica és un subgrup de fatiga prolongada (≥ 1 mes).¹³

ⁱ Variables essencials: presència o absència de qualsevol condició mèdica o neuropsiquiàtrica coexistent i clínicament important que no expliqui la fatiga crònica; nivells de fatiga actuals; duració total de la fatiga; i nivell actual de capacitat funcional global.

^j Variables opcionals: proves de laboratori o certes dades epidemiològiques d'interès.

Taula 3. Comparació de les característiques principals de 5 criteris diagnòstics d'SFC

| Criteris | CDC*- Holmes <i>et al.</i> 1988 ¹ | NIH** (1992) ³⁰ | Australians 1990 ^{27, 32} | d'Oxford 1991 ^{31, 33} | Internacionals CDC*- Fukuda <i>et al.</i> 1994 ¹³ |
|--------------------------------------|--|--|--|------------------------------------|--|
| País | EUA | EUA, Regne Unit i Austràlia | Austràlia | Regne Unit | EUA |
| Durada mínima (mesos) | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| Debilitat funcional | 50% de disminució de l'activitat | 50% de disminució de l'activitat | Important. Disrupció de les activitats diàries. Fatiga postesforç | Incapacitant | Important |
| Síntomes neuropsicològics | Poden estar presents | Poden estar presents | Es requereixen | Poden estar presents | Poden estar presents |
| Síntomes | Es requereixen (≥ 6/11) | Es requereixen (≥ 6/11) | Es requereixen*** | No es requereixen | Es requereixen (≥ 4/8) |
| Signes | Es requereixen (≥ 2/3) † | Es requereixen (≥ 2/3) † | No es requereixen | No es requereixen | No es requereixen |
| Inici sobtat | Es requereix | Es requereix | No es requereix | I definit. Es requereix | Es requereix |

* *Centre for Disease Control and Prevention*

** *National Institute of Health*

*** Es requereixen només símptomes neurològics (alteracions de la concentració i memòria recent)

† Els signes no es requereixen quan es compleixen = 8 dels 11 criteris simptomàtics.

Font: adaptada d'ECRI¹⁴

Solapament amb altres malalties

El gràfic mostra un dels marcs conceptuals desenvolupats en relació a l'SFC. En aquest, a banda de considerar l'SFC un subgrup de la fatiga prolongada (fatiga d'almenys 1 mes de durada) es presenten els diferents grups poblacionals que cal considerar en el diagnòstic diferencial de l'SFC: 1) afectats per malalties amb manifestacions clíniques similars a l'SFC, 2) casos amb fatiga prolongada i 3) casos amb fatiga crònica idiopàtica, és a dir, aquells que no compleixen amb els criteris d'SFC.

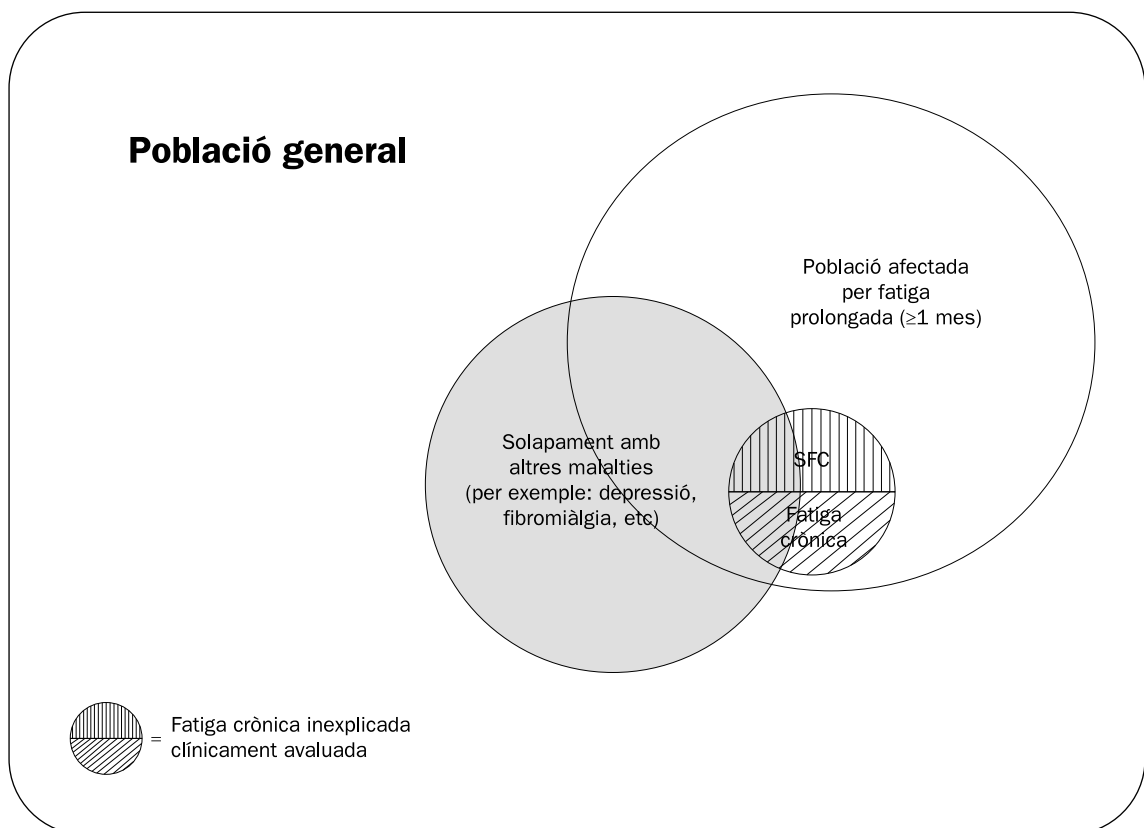
A banda del diagnòstic diferencial amb tot un grup de malalties que presenten manifestacions clíniques similars a l'SFC, d'aquestes hi ha un grup de malalties com ara la fibromiàlgia, polimiàlgia reumàtica, artritis reumatoide seronegativa, síndrome de Sjögren, síndrome del budell irritable³⁸ i síndrome de dolor miofacial³⁹ que requereixen un comentari especial. En primer lloc, són entitats diferents a l'SFC, tot i la similitud de les manifestacions clíniques; en segon lloc, a l'igual que en l'SFC, es desconeix l'agent o factors etiològics i no hi ha marcador específic o proves de laboratori confirmatòries i, per tant, en aquests moments, el diagnòstic és exclusivament clínic; i per últim, el diagnòstic d'una d'aquestes entitats no exclou la possibilitat de patir l'SFC o fatiga crònica idiopàtica. De fet, un nombre considerable d'afectats amb l'SFC compleixen amb els criteris de fibromiàlgia⁴⁰ i, de forma similar, aproximadament el 70% dels pacients amb fibromiàlgia s'ajusten als criteris d'SFC.⁴¹

De totes les condicions clíniques anteriors, en aquest document només es descriu breument la fibromiàlgia per ser la de major prevalença.

La fibromiàlgia és un procés dolorós, no articular, que afecta fonamentalment els músculs. Tot i que, en el passat, aquesta malaltia era inclosa entre els reumatismes psicògens, en l'actualitat constitueix una entitat clínica ben diferenciada, encara que per a alguns segueix sent una síndrome somàtica funcional. La patogènia del procés és probablement multifactorial, tot i que l'etiologia podria estar relacionada amb una disfunció de la modulació

del dolor causada per alteracions de certs neurotransmissors cerebrals. Els símptomes apareixen entre els 20 i els 40 anys, generalment en les dones⁴¹, i els criteris diagnòstics definits per l'*American College of Rheumatology* (1990) estan àmpliament acceptats⁴² i es resumeixen en el següent: dolor generalitzat de 3 mesos o més d'evolució combinat amb dolor a la palpació digital en 11 de 18 punts dolorosos. La prevalença de la fibromiàlgia és major que la de l'SFC però molt menys comuna que el dolor crònic regional o el dolor crònic més generalitzat. Segons un estudi poblacional americà, aproximadament el 3,4% de les dones americanes i el 0,5% dels homes complien amb tots els criteris de fibromiàlgia.⁴³ Sovint, la fibromiàlgia s'acompanya de símptomes de depressió i d'ansietat, probablement desencadenat pel dolor constant que pateixen els malalts. L'analítica i els estudis radiològics són normals. Habitualment, els reumatòlegs són els especialistes que atenen a aquests pacients. En el tractament, la psicoteràpia de suport és la base i ha d'incloure una explicació minuciosa sobre l'origen, factors agreujants i la naturalesa benigna d'aquesta malaltia. També és fonamental la pràctica d'un programa d'exercici físic. Durant les exacerbacions, són efectius els antidepressius, analgèsics i miorelaxants.⁴⁴

Gràfic. Marc conceptual sobre poblacions anormalment fatigades, incloses aquelles amb l'SFC i altres malalties amb les quals hi ha solapament¹³



Perfil de cas de síndrome de fatiga crònica

L'SFC afecta predominantment a adults joves amb un pic d'inici entre els 20 i 40 anys.⁴ El predomini del sexe femení, habitual en els estudis realitzats en l'atenció especialitzada i hospitalària (raó dona:home, 2-3:1)^{16, 45}, es difumina (raó 1,3:1,0) en el primer i únic estudi, segons el nostre coneixement, de base poblacional, en el qual la població americana analitzada va ser enquestada directament, sense la intervenció de cap metge sentinella en el reclutament dels potencials casos.²⁶

En relació al nivell socioeconòmic dels afectats, els primers resultats assenyalaven un major risc en les classes benestants però sembla que això no és més que un factor de confusió relacionat amb la major accessibilitat a l'atenció sanitària de què gaudeixen els nivells econòmicament més afavorits.⁴⁶ Investigacions posteriors semblen indicar que afecta tots els nivells socioeconòmics.⁴⁵

El perfil, segons un estudi català hospitalari⁴⁵, és el d'una dona de 39 anys ($\pm 4,3$ anys) amb una mitjana d'evolució de 3,5 anys, de 8,5 símptomes clínics i amb un promig de 3,1 tipus diferents de tractaments farmacològics rebuts. De totes aquestes característiques, un estudi prospectiu posterior (n=68) realitzat en un Servei de Medicina Interna d'un altre hospital públic català, corrobora el predomini femení i l'edat mitjana de l'anterior estudi i, a més, afegeix informació sobre l'estat civil (56% casats) i nivell d'estudis (43% mitjos-superiors) dels afectats amb l'SFC en el nostre context.⁴⁷

El perfil de cas d'SFC extret d'un estudi americà de base poblacional²⁶ és també el d'un adult (sense predomini de gènere) amb una edat mitjana similar (33,7 anys) i 28,6 anys ($\pm 12,3$ anys) a l'inici dels símptomes, amb una durada dels símptomes fins a l'inici de l'estudi de 30 mesos, un any menys de duració de l'observat en l'estudi català hospitalari.⁴⁵

Prevalença dels estats de fatiga

A la Taula 4 es mostren de forma sintetitzada els resultats de prevalença dels estats de fatiga en funció de la població o context al qual fa referència. A la població general, la prevalença de l'SFC oscil·la entre un 0,04-0,7%. A mesura que l'àmbit assistencial s'especialitza, major és la prevalença d'aquesta síndrome. Entre els possibles factors, hi ha la presència d'un major complex sindròmic en els afectats i major coneixement d'aquesta condició clínica. Tot i la similitud de xifres entre la fatiga prolongada (fatiga d'un mes o més de durada) i la fatiga crònica (de 6 o més mesos de durada), la prevalença de la primera és diferència molt de la segona quan l'atenció es limita a l'entorn especialitzat o hospitalari.

Taula 4. Prevalença dels estats de fatiga

| Estats de fatiga | Població general,% | Atenció primària,% | Atenció especialitzada o hospitalària,% |
|-------------------|--------------------|--------------------|---|
| Fatiga prolongada | 5 - 20 | 7 - 25 | >70 |
| Fatiga crònica | 1 - 10 | 6 - 27 | 40 |
| SFC | 0,04 - 0,7 | 0,1 - 3 | 10 - 15 |

Font: adaptació de la guia del *Royal Australasian College of Physicians* 1997.¹⁶ En aquesta s'han inclòs estudis realitzats als EUA, Regne Unit, Canadà i Austràlia durant 10 anys (1987-97).

A banda dels estudis sintetitzats a la Taula 4, cal esmentar algun resultat més, en especial els extrems de 2 estudis promoguts pel CDC^k, l'estudi de Wichita i el CDC-4 *city Physicians-Based Surveillance* (1989-93). El primer és l'estudi transversal de base poblacional sobre els estats de fatiga als EUA i la seva mostra és la més gran analitzada fins al moment (56.154 persones d'entre 18-69 anys). El reclutament dels potencials casos es va realitzar a partir d'un metge i els criteris emprats varen ser els Criteris Internacionals. A la Taula 5 es presenten els seus resultats. La prevalença global a la població general (0,2%) està dins del recorregut d'altres estudis tot i que en els homes és inferior al de les dones. El segon estudi, el del CDC-4 *city*, va mostrar resultats de prevalença molt inferiors als de Wichita, tant en la prevalença global com en la de les dones.

Taula 5. Prevalença dels estats de fatiga segons l'estudi de Wichita (EUA)

| Estats de fatiga | Prevalença global, % | Prevalença en les dones, % |
|-----------------------|----------------------|---------------------------------------|
| Fatiga prolongada | 10,8 | 13,7 |
| Fatiga crònica | 8,3 | 10,6 |
| Casos probables d'SFC | 1,6 | 2,2 |
| SFC | 0,2 0,000064* | 0,3 0,34** 0,053*** 0,00011† |

- * CDC-4 *city*
- ** En raça blanca
- *** En homes
- † CDC-4 *city* en dones

Altres estudis, també americans, realitzats amb posterioritat als considerats en la Taula 4 i que han proporcionat informació addicional o coincident són: l'estudi realitzat a San Francisco amb una prevalença poblacional d'1,8% de casos probables de fatiga crònica idiopàtica⁴⁸, i l'estudi de Paul realitzat a Chicago l'any 1999 amb una mostra de 28.673 adults amb una important diversitat ètnica¹ i una prevalença estimada de l'SFC del 0,42% [IC del 95%: 0,29-0,56].⁴⁹ Aquest últim, a diferència d'allò que suggerien resultats previs, una major predisposició de l'SFC en la raça blanca, ha demostrat que l'SFC pot afectar a qualsevol ètnia i que, d'aquestes, la llatina presenta una prevalença superior a la dels blancs i negres (0,73% vs. 0,33%, respectivament).

L'extrapolació de dades australianes^{m27} i americanesⁿ²⁶ a la població catalana de més de 16 anys, les quals s'han de valorar sempre amb molta precaució, estima una prevalença d'SFC entre 2.012 - 13.429 casos. Pel que fa a la fatiga crònica, l'estimació oscil·la entre 90.535 - 316.871 casos. Com a possibles factors d'aquest ventall d'afectats hi ha, entre d'altres, les diferències metodològiques emprades (p.ex.: utilització de diferents criteris diagnòstics i formes de reclutament). En la valoració d'aquestes xifres cal tenir en compte, no només les precaucions òbvies que qualsevol extrapolació de dades epidemiològiques d'altres contextos requereix, sinó també el rol que possibles factors etiopatogènics com ara els agents infecciosos, ambientals o socio-culturals, fins ara no del tot esbrinats, poden tenir en canvis d'incidència-prevalença i, fins i tot, en la seva presentació.

^k L'estudi de Wichita i el de 4-City no s'han identificat a MEDLINE i segons la pàgina web del CDC sembla que no han estat publicats. La informació presentada en aquest informe s'ha extret de la pàgina web d'aquesta institució que ha estat la promotora dels 2 estudis.⁹¹

^l Distribució per ètnies: 52,6% blancs, 18,7% indígenes africans, 20% negres i 8,7% altres ètnies.

^m Prevalença crua de 37,1 casos d'SFC per 100.000 habitants (aprox 0,04%).

ⁿ Prevalença crua d'entre 75-267 casos d'SFC per 100.000 habitants i 1.775 - 6.321 casos de fatiga crònica per 100.000 habitants.

La prevalença estimada d'SFC en els nens d'entre 2-11 anys és nul·la i entre 12-17 anys s'estima en 20 casos per 100.000 habitants segons els estudis del CDC (els dos esmentats anteriorment i un tercer realitzat a partir d'enquestes a llars d'infants i escoles).⁵⁰ Aquestes estimacions són inferiors al 0,07% d'un altre estudi en edat escolar mitjançant enquesta postal, en el qual, a diferència del que suggerien estudis previs, no s'han observat diferències entre sexes.⁵¹

ETIOPATOGENIA

Malgrat la quantitat d'estudis realitzats sobre l'SFC, en aquests moments, només es coneixen alguns indicis sobre la seva base fisiopatològica. Les principals hipòtesis etiopatogèniques consideren factors orgànics en l'origen d'aquesta síndrome tot i que també n'hi ha que li atorguen un origen funcional. De totes maneres, la diversitat de símptomes i signes que presenten els afectats amb l'SFC suggereixen multicausalitat i, en l'actualitat, les hipòtesis integradores de factors orgànics i psicològics semblen ser les més recolzades.⁵²

A continuació, es presenten els resultats i grau d'evidència científica que recolza cada una de les hipòtesis etiopatogèniques estudiades, fonamentats quasi exclusivament en el descrit a la guia de pràctica clínica australiana.¹⁶ La definició de cada un dels graus de qualitat de l'evidència científica es detalla en l'Annex I.

Hipòtesis infeccioses

Dins de les hipòtesis infeccioses, es descriuen tres línies d'investigació: les infeccions inespecífiques, els virus i els factors no vírics. A la Taula 6 es presenten les diferents hipòtesis causals infeccioses així com les conclusions a què han arribat els estudis que les han analitzades segons el grau d'evidència que les recolza.

En aquest grup, hi ha evidència concloent que recolza que la mononucleosi infecciosa (virus d'Epstein-Barr) pot desencadenar l'SFC (grau II) i es suggereixen com a factors de risc de l'SFC els antecedents d'infeccions recents pel virus Ross River (grau III-2). D'altra banda, també hi ha evidència concloent que permet rebutjar alguns mecanismes infecciosos plantejats com ara els que suggerien un valor diagnòstic o fisiopatològic als nivells elevats d'Ig G enfront de virus comuns com els herpes virus o enterovirus (grau I) o els que atorgaven algun paper als retrovirus (grau I) o creien que les infeccions no específiques comunes, com les del tracte respiratori superior, podien ser factors de risc (grau II). L'evidència no confirma la troballa d'estudis previs sobre la presència d'ARN enteroviral en el múscul (grau I) i és contradictòria en relació a la reactivació de la replicació del virus humà herpes-6 (grau III-4). Pel que fa als antecedents de febre Q o de la malaltia de Lyme després d'un tractament adequat només han estat suggerides per estudis retrospectius.

Com ja s'ha definit en l'apartat de criteris diagnòstics, la síndrome de fatiga postinfecciosa és un subtipus de l'SFC clàssica de la qual es diferencia, exclusivament, per l'objectivació d'una infecció. Casos d'aquest subtipus han estat diagnosticats per la Secció de Medicina Tropical de l'Hospital Clínic de Barcelona, i les seves característiques han estat publicades.⁵³ Entre els afectats, per altra banda cada vegada més freqüents en aquesta secció de l'hospital, les manifestacions clíniques es produeixen durant o breument després (abans de dos mesos del retorn) d'un viatge a un país tropical. Per això el terme emprat per denominar-los és SFC del viatger. Cal destacar com a característiques les serologies positives envers els virus d'Epstein Barr i/o el citomegalovirus que presenten els afectats.

o Representen el 8% de tots els pacients atesos durant tres anys en la Unitat específica de viatges.

Taula 6. Hipòtesis infeccioses proposades segons grau d'evidència

| Hipòtesis infeccioses | Conclusions | Grau d'evidència |
|----------------------------|---|------------------|
| Infeccions no específiques | Es rebutja el valor diagnòstic o fisiopatològic de l'elevació dels títols d'IgG com a resposta a virus comuns (herpesvirus [virus d'Epstein-Barr, herpesvirus humà 6] i enterovirus). | I |
| | Es rebutgen com a probables factors de risc les infeccions no específiques comunes, com ara les de tracte respiratori superior | II |
| Virus | Es rebutja l'acció de retrovirus | I |
| | No ha estat confirmada en estudis més exhaustius la troballa dels estudis previs sobre la presència d'ARN enteroviral en el múscul | I |
| | S'accepta que la mononucleosi infecciosa (virus d'Epstein-Barr) pot desencadenar l'SFC. S'ha de tenir en compte, però, que no s'ha observat una major prevalença de reactivació de la replicació d'aquest virus | II |
| | Es suggereix com a factor de risc els antecedents d'infeccions recents pel virus Ross River | III-2 |
| | Controvèrsia sobre la reactivació de la replicació de l'HHV-6 | III-4 |
| Factors no vírics | Es suggereix els antecedents de febre Q o malaltia de Lyme adequadament tractades. De tota manera, la presència de la malaltia de Lyme a Austràlia no ha estat confirmada | IV |

Font: adaptació de la guia del *Royal Australasian College of Physicians*, 1997.¹⁶

Hipòtesis immunològiques

En les immunològiques, les línies d'investigació també són diverses. Des de les generals, limfocítiques, d'autoimmunitat, immunoglobulíniques fins a les d'atòpia, resposta cutània i de producció de citoquines. A la Taula 7 es presenten les diferents hipòtesis causals immunològiques així com les conclusions a les quals han arribat els estudis que les han plantejades segons el grau d'evidència que les recolza.

En aquest grup, hi ha evidència concloent que sustenta la similitud clínica, però no de laboratori, entre la síndrome de Sjögren i l'SFC (grau II). També hi ha evidència concloent que permet rebutjar la consideració d'especificitat que s'havia suggerit a la reducció observada en la proliferació limfocítica i en la citotoxicitat natural de les cèl·lules T (grau I). Per a un important grup d'aquests factors, l'evidència disponible és contradictòria (vegeu factors amb grau III-3 i III-4 de la Taula 7).

Taula 7. Hipòtesis immunològiques proposades segons grau d'evidència

| Hipòtesis immunològiques | Conclusions | Grau d'evidència |
|--------------------------|---|------------------|
| Limfocitàries | Es rebutja l'especificitat de la reducció en la proliferació limfocítica i en la citotoxicitat natural de les cèl·lules T (<i>killer cells</i>) | I |
| | Controvèrsia en la definició del model i prevalença dels canvis en subpoblacions de limfòcits en sang perifèrica o estat d'activació | III-4 |
| Autoimmunitat | Es demostra la similitud clínica, però no de laboratori, entre un subgrup de l'SFC i els afectats amb la síndrome de Sjögren | II |
| | Sense confirmació de la troballa d'anticossos antinuclears no coneguts | III-3 |
| General | Controvèrsia en la definició del model i prevalença dels trastorns immunològics | III-4 |
| Immunoglobulines | Controvèrsia en la disminució dels nivells sèrics d'Ig G i de les seves subclasses | III-4 |
| Atòpia | Controvèrsia en la prevalença d'atòpia major | III-4 |
| De resposta cutània | Controvèrsia en la resposta cutània d'hipersensibilitat diferida alterada | III-4 |
| Citoquines | Controvèrsia en l'augment dels nivells sèrics de citoquines o de la seva producció | III-4 |

Font: adaptació de la guia del *Royal Australasian College of Physicians*, 1997.¹⁶

Algunes d'aquestes hipòtesis varen conduir a alguns autors a proposar que l'SFC fos designat com a síndrome de disfunció immune i fatiga crònica. En aquests moments, els resultats anteriors semblen indicar que no hi ha correlació ferma entre la magnitud de qualsevol de les anormalitats immunològiques i la severitat clínica o curs clínic de la malaltia.⁹

Hipòtesis de disfunció del sistema nerviós

Les línies d'investigació causal de disfunció del sistema nerviós són considerables i engloben des de la funció cognitiva, neuroendocrina, del sistema nerviós simpàtic, neurotransmissora fins a les d'anormalitats en l'estructura cerebral, a banda de les adreçades a analitzar l'estat emocional i el son dels individus afectats per l'SFC. D'aquestes, la que hipotetitzava la inflamació del sistema nerviós com a origen de la fatiga va originar un altre dels termes pels quals també és conegut l'SFC, l'encefalomielitis miàlgica.¹⁰ A la Taula 8 es presenten les diferents hipòtesis causals de disfunció del sistema nerviós així com les conclusions a les quals han arribat els estudis que les han plantejades segons el grau d'evidència que les recolza.

En aquest grup, hi ha evidència concloent que demostra l'alteració en la funció cognitiva (alteracions en l'atenció i en la concentració) (grau I) dels afectats amb l'SFC, l'activació alterada de l'eix hipotàlem-hipòfisi-adrenal (grau III-2) de les hipòtesis neuroendocrines, la hipotensió mediada pel sistema nerviós simpàtic (grau III-2), la reducció dels marcadors del sistema nerviós simpàtic (grau III-2), la presència d'uns marcadors biològics diferents als de la depressió major (grau III-2) i la major prevalença de trastorns del manteniment del son (grau III-2).

L'evidència és contradictòria en algunes de les hipòtesis de disfunció cognitiva com ara les alteracions en la memòria visual i auditiva, de disfunció neuroendocrina com ara la presència d'un nivell menor de factors de creixement relacionats amb la insulina, o d'anormalitats estructurals cerebrals com ara una major prevalença d'alteracions en la

substància blanca o hipoperfusió. L'evidència sobre una alteració en el ritme circadià o la disrupció del son i l'alteració del ritme circadià en la perpetuació de la simptomatologia musculoesquelètica es limita a un estudi per hipòtesi (grau III-3) i, per tant, és insuficient.

Taula 8. Hipòtesis de disfunció del sistema nerviós

| Hipòtesis de disfunció del sistema nerviós | Conclusions | Grau d'evidència |
|--|--|------------------|
| Funció cognitiva | Es demostra la presència d'alteracions en l'atenció i en la concentració | I |
| | Controvèrsia en les alteracions en la memòria visual i auditiva | III-4 |
| Funció neuroendocrina | Es demostra un trastorn en l'activació de l'eix hipotàlem-hipofisi-adrenal | III-2 |
| | Controvèrsia en els nivells reduïts dels factors de creixement relacionats amb la insulina | III-4 |
| Funció dels sistema nerviós simpàtic | Es demostra una hipotensió mediada neuralment | III-2 |
| | Es demostra una reducció de marcadors del sistema nerviós simpàtic | III-2 |
| Estat emocional | Els marcadors biològics difereixen dels que presenten els afectats amb depressió major | III-2 |
| Son | Els trastorns del manteniment del son (despertars freqüents) són prevalents | III-2 |
| | La simptomatologia musculoesquelètica pot perpetuar-se per la disrupció del son i l'alteració del ritme circadià | III-3 |
| | El ritme circadià pot estar alterat | III-3 |
| Funció neurotransmissora | Controvèrsia sobre la sensibilitat major dels receptors de serotonina i dopamina pels antagonistes | III-4 |
| Estructura cerebral | Controvèrsia sobre la prevalença major d'alteracions en la substància blanca segons ressonància magnètica | III-4 |
| | Controvèrsia sobre les alteracions en el flux sanguini en regions del cervell segons SPECT | III-4 |
| | Es suggereix un hipometabolisme en el tronc cerebral segons PET ⁵⁴ | III-3 |

Font: adaptació de la guia del *Royal Australasian College of Physicians*, 1997.¹⁶

Hipòtesis neuromusculars i metabòliques

S'ha demostrat la normalitat en la potència, resistència i recuperació muscular dels individus afectats per l'SFC (grau I). No hi ha consens sobre la possible alteració de la funció mitocondrial (grau III-4). En relació a les metabòliques, s'ha proposat la presència d'una excreció urinària de proteïnes anòmala.

Hipòtesis sobre intoxicacions

En aquest grup s'han inclòs les teories adreçades a demostrar un origen de l'SFC en l'exposició crònica a dissolvents industrials, insecticides o pesticides així com els implants mamaris de silicona o la ciguatera.^p Aquestes hipòtesis només es troben recolzades per les opinions d'experts sobre la base de la seva experiència clínica o d'informes descriptius (grau IV).

^p Intoxicació causada per la ingesta de diversos peixos tropicals del mar del Carib i del Pacífic, i deguda a una toxina, la ciguatoxina, que aquests peixos ingereixen.

Hipòtesis funcionals

Malgrat les sospites o indicis sobre la presència d'una base etiopatogènica multiorgànica demostrable, tal com apunten els resultats d'algunes de les hipòtesis orgàniques anteriors, n'hi ha d'altres que proposen hipòtesis que suggereixen un origen somàtic funcional, entre d'altres, per l'important solapament simptomàtic amb altres síndromes d'aquest tipus, la falta de demostració d'anormalitats orgàniques específiques i la influència dels mateixos factors psicosocials.⁵⁵

Malgrat que no hi ha un únic mecanisme que expliqui les síndromes somàtiques funcionals, el que se'n coneix suggereix un model explicatiu per la gènesi, perpetuació i amplificació d'aquestes condicions mediat per 4 mecanismes o factors psicosocials i cognitius: 1) la creença d'estar o ésser malalt; 2) les expectatives negatives sobre l'evolució de la malaltia; 3) el rol de malalt i 4) el fets estressants (quotidians o transcendentals) que requereixen d'una adaptació.

A banda dels factors psicosocials i cognitius anteriors en l'amplificació i perpetuació dels símptomes, s'han proposat altres explicacions no conductuals: el procés sensorial anòmal evidenciat en la fibromiàlgia⁵⁶, considerada encara per alguns com una síndrome somàtica funcional, i les sensibilitzacions per neurosensibilització via límbica o per estímuls químics o psicoestimulants, símptoma present en un subgrup de casos amb l'SFC i fibromiàlgia.⁵⁷

Hipòtesis integradores

Les hipòtesis integradores⁵², a diferència de les anteriors, proposen que l'etiopatogènia de l'SFC combina no només diversos factors orgànics sinó també psicològics.

S'han proposat tres models integradors que, de forma breu, hipotetitzen el següent: 1) l'SFC, probablement, sigui el resultat d'un procés d'interacció en diferents ordres psicològics i orgànics, en el qual els símptomes s'autoperpetuarien a conseqüència d'un cicle d'inactivitat i deteriorament de la tolerància a l'exercici, acompanyat freqüentment de depressió. Podria haver-hi una infecció aguda en l'inici amb símptomes associats de laxitud, fatigabilitat i debilitat, que es perpetuarien en subjectes amb vulnerabilitat psicològica; 2) l'SFC pot ser la resposta inespecífica davant de causes psicològiques i orgàniques múltiples. La relació entre aquestes pot ser interactiva més que additiva, de forma que l'impacte de qualsevol factor simple dependria de la presència o absència d'altres condicions preexistents i les variables implicades podrien tenir una influència recíproca, conduint potencialment a un cercle viciós i a un declivi acumulatiu en el funcionament de l'individu, i l'SFC seria una condició integrada d'una combinació de diferents factors que en determinades ocasions individuals produeixen els símptomes característics; i el 3) el model neuroendocrí fonamentat en el solapament fenomenològic que s'observa entre l'SFC i certes malalties psiquiàtriques primàries reflectint una via biològica final comuna que podria estar precipitada per diversos antecedents patofisiològics infecciosos o no infecciosos. Ja hi ha algunes evidències que impliquen alguns trastorns en l'eix hipotàlem-hipòfisi-adrenal com aquesta via compartida.

DIAGNÒSTIC DE LA SÍNDROME DE FATIGA CRÒNICA

En aquests moments, no hi ha cap prova de laboratori o marcador específic que confirmi el diagnòstic clínic de l'SFC, avaluï la seva gravetat o monitori la seva evolució. Davant d'això, el diagnòstic de l'SFC és exclusivament clínic i el procés diagnòstic formal comença quan una persona manifesta al metge el patiment d'una fatiga inexplicada. En aquests casos, el procés a seguir és la realització d'una història clínica detallada, exploració física i bateria d'anàlisis limitada així com una valoració psiquiàtrica amb l'objectiu d'excloure altres trastorns mèdics i psiquiàtrics. De totes maneres, el procés anterior no sembla que sigui el que es produeix a la pràctica clínica habitual, on la falta d'estandardització és la norma, fet afavorit, sense dubte, per la situació de controvèrsia que envolta a aquesta síndrome com ja s'ha comentat en apartats anteriors d'aquest document.

Història clínica

L'interrogatori mèdic representa l'aspecte més important de l'avaluació clínica dels pacients que presenten fatiga crònica i, en especial, SFC. Cal destacar la necessitat de caracteritzar la fatiga (forma d'inici, temps d'evolució i simptomatologia associada, en especial, clínica muscular, neuropsicològica i sistema nerviós vegetatiu). En els casos d'SFC, la majoria dels afectats manifesten, a més de la física, aparentment localitzada en les regions musculoesquelètiques, la presència d'una "fatiga mental", que és típicament exacerbada per mínimes activitats mentals o físiques que prèviament es realitzaven amb facilitat. Aquestes reaguditzacions s'associen amb recuperacions que requereixen hores o fins i tot dies.

La simptomatologia de l'SFC pot distingir-se de fenòmens estretament relacionats amb la somnolència diürna (apnea del son, narcolèpsia) ja que aquella no es resol dormint, i amb debilitats musculars (miopaties, polimiositis), fatigabilitat neuromuscular (miastènia gravis) ja que els afectats amb SFC en determinades circumstàncies que demanden un esforç físic presenten força i resistència muscular. Aquesta fatiga també hauria de diferenciar-se de la fatiga central que presenten els afectats d'esclerosi múltiple, de l'anhedonia o pèrdua de motivació i plaer que pot suggerir una malaltia depressiva major, del dolor muscular o articular dels processos inflamatoris (lupus eritematos sistèmic), de la dispnea o de la debilitat generada per limitació de flux aeri, insuficiència cardíaca o anèmia, de la febre i malestar que provoquen algunes infeccions (influença), de la pèrdua de pes inexplicable (infecció, càncer, tirotoxicosis, malaltia de Crohn), la pell seca i intolerància al fred (hipotiroidisme), els factors de risc d'infeccions de transmissió sanguínia (HIV, hepatitis C), de l'artràlgia o rash (malaltia del teixit connectiu), de l'abús de fàrmacs (antihistamínic, sedants) i d'altres substàncies (alcohol, marihuana, amfetamines) que originen fatiga directament, o indirectament via un trastorn del cicle son-vigília.

És especialment necessari preguntar sobre viatges i exposicions. En la majoria d'ocasions, l'interrogatori no revelarà antecedents significatius en els afectats per aquesta síndrome, encara que una proporció major d'aquests referiran antecedents suggestius d'atòpia en comparació amb la població general. Malgrat que la història clínica pot suggerir altres diagnòstics, la presència d'antecedents relacionats amb conductes histriòniques o el desenvolupament de diverses malalties virals, l'elevada freqüència d'aquestes en la població general i en els afectats, no permeten l'exclusió del diagnòstic d'SFC.

Exploració física

En la gran majoria de casos amb SFC, l'examen físic no revelarà particularitats, ja que una de les característiques d'aquesta síndrome és l'absència o escassa magnitud dels signes durant l'exploració física i, per tant, davant d'un examen físic anòmal cal orientar el diagnòstic cap a altres possibilitats diagnòstiques.

En l'exploració física, cal avaluar detalladament la presència de dèficits neurològics o signes d'anèmia, debilitat muscular, afectació cardíaca o respiratòria, malalties de teixit connectiu o neoplàsies. La presència o persistència d'hepato o esplenomegàlia no són habituals en l'SFC i sempre requereixen d'una investigació posterior. També cal buscar signes de comportament de trastorns psiquiàtrics, inclosos els que comporten enlentiments psicomotrius (depressió major), excitacions psicològiques (estats d'ansietat i de pànic) i dèficits cognitius (deliris o demències).

Exploracions complementàries

En aquests moments, no hi ha proves específiques de laboratori que permetin establir o sustentar el diagnòstic clínic d'SFC i, per tant, els estudis de laboratori no desenvolupen un paper important en l'avaluació de pacients que presenten fatiga sinó que s'indiquen principalment per analitzar possibilitats diagnòstiques específiques que sorgeixen de l'interrogatori i l'exploració física. Per tant, la realització sistemàtica d'una bateria d'estudis de laboratori en l'avaluació clínica de la gran majoria de pacients amb fatiga crònica no està justificada.

De les múltiples proves de laboratori possibles, es *recomana* el cribratge amb les següents, ja que per a la majoria de casos són suficients: hemograma complet i velocitat de sedimentació, nivell sèric d'electròlits (sodi, potassi, calci i magnesi), proves bioquímiques de funció renal (creatinina), hepàtica (aminotransferases i fosfatasa alcalina) i tiroïdal (TSH), anàlisi d'orina (per buscar hematúria, proteïnúria i glicosúria), proteïnograma, proteïna C reactiva i radiografia de tòrax.

La realització de proves *addicionals* només queda justificada quan estan alterades les recomanades o quan la història o exploració física (pèrdua de pes, hepato o esplenomegàlia) suggereixen un altre diagnòstic. Tampoc no es recomana la realització rutinària de proves de funció immune (anticossos antinuclears, antimitocondria, antiparet gàstrica i antimúscul llis, factor reumatoide, entre d'altres), de serologia de malalties infeccioses (per descartar infeccions primàries per VIH, hepatitis A, B o C entre d'altres), de proves cutànies per avaluar la hipersensibilitat a agents ambientals comuns, d'ecografies abdominals, electrocardiograma, electromiograma, estudi d'enzims musculars (CPK, GOT, LDA i aldolasa), biòpsia muscular o estudi morfològic cranial amb tomògraf computat o ressonància magnètica.

Si tots els resultats són negatius, és a dir, l'origen continua essent desconegut, i la fatiga persisteix 6 mesos o més (ja considerada fatiga crònica) cal considerar la possibilitat de trobar-se davant d'un cas d'SFC i sempre i quan es compleixin els criteris diagnòstics.

Avaluació psiquiàtrica

En el procés de valoració de la fatiga crònica, cal una interconsulta psiquiàtrica per descartar depressió major, entre d'altres patologies psiquiàtriques. Els realment afectats per l'SFC, tot i que en algunes ocasions, i sobretot al principi del procés diagnòstic, pensin que el seu patiment és purament d'origen psicològic, sovint són refractaris a aquesta consulta psiquiàtrica i cal explicar al pacient la necessitat de fer-la per tal d'avaluar globalment la malaltia.

Aquesta avaluació es realitza a partir d'uns qüestionaris específics, alguns dels quals han mostrat la seva efectivitat en l'atenció primària com l'autoadministrat *General Health*

Questionnaire^q (GHQ-30)⁵⁸. L'*Hospital Anxiety and Depression Scale* (HAD) és un altre dels instruments habitualment emprats.⁵⁹ En qualsevol cas, abans de l'establiment de qualsevol avaluació psiquiàtrica fora d'un entorn especialitzat, s'hauria de recomanar una valoració prèvia de la proposta atesos els resultats d'una revisió sistemàtica recent on l'administració rutinària d'instruments psiquiàtrics en entorns no psiquiàtrics, amb posterior informació del resultat als especialistes, no millora la detecció de trastorns com ara l'ansietat o la depressió o els resultats dels pacients. De totes formes, els que presenten puntuacions més elevades, sí que poden beneficiar-se.⁶⁰

En la història psiquiàtrica cal valorar episodis anteriors d'ansietat i depressió, antecedents de símptomes físics inexplicats i múltiples, i antecedents d'abús d'alcohol o d'altres substàncies. L'examen de l'estat mental cal focalitzar-lo en les característiques conductuals observades més que simplement en la informació proporcionada per la persona (enlentiment psicomotor, incapacitat cognitiva, hostilitat en les respostes són alguns exemples de comportament). Cal també avaluar especialment el risc de suïcidir davant la concurrència de depressions greus no tractades amb aïllament social, abús de drogues i alcohol.

q Instrument també conegut per Golberg, l'autor que el va descriure, és un dels més importants per al cribratge de trastorns psiquiàtrics. Hi ha diferents versions, en funció del nombre d'ítems i escales de puntuació, totes desenvolupades a partir de l'original.⁹²

r L'Associació Americana d'SFC (AACFS) va publicar, l'any 1996, el seu posicionament per tal d'evitar la possibilitat de suïcidis.⁹³

TRACTAMENT DE LA SÍNDROME DE FATIGA CRÒNICA

En aquests moments, l'SFC no té un tractament curatiu/definitiu o que generi una remissió de llarga durada malgrat l'important nombre de teràpies investigades per assolir-ho. El caràcter subjectiu dels símptomes i el curs fluctuant de la malaltia dificulta la valoració de l'efecte de cada una de les intervencions terapèutiques aplicades, tot i que hi ha una sèrie d'instruments, que es detallen breument en l'apartat de situació a Catalunya, per mesurar-los.

Tractament habitual i seguiment

A més del tractament simptomàtic individual que es detallarà al final d'aquest apartat, en els afectats per l'SFC és molt important l'atenció integral. És a dir, no només s'han de resoldre o alleugerir les manifestacions físiques sinó també tots aquells altres de caire psicològic. Per tal d'assolir aquest objectiu, és a dir, l'atenció integral, s'han de seguir una sèrie de pautes que són, breument, les següents: tranquil·litzar el pacient en relació a l'exclusió de trastorns mèdics greus; informar-lo sobre el pronòstic no mortal^s i curs fluctuant i crònic d'aquesta síndrome així com sobre el que verdaderament es coneix de la seva etiopatogènia; recomanar-li cautela abans d'establir relacions causals entre diferents esdeveniments, la dieta o les activitats físiques i les manifestacions de la malaltia; informar-lo sobre l'estil de vida que hauria d'adoptar per tal de minimitzar els possibles factors de perpetuació i amplificació dels símptomes que són habituals en els qui la pateixen. En relació a l'anterior, cal comentar amb més detall alguns aspectes de l'exercici i el son. En el primer aspecte, s'ha d'estimular l'activitat física i intel·lectual del pacient fins a un nivell tolerable i reduir-la en el moment de l'exacerbació dels símptomes. Sobre el son, la majoria d'afectats amb l'SFC dormen més hores que la població general però amb un patró desestructurat (és comú dormir al migdia, fer alguna migdiada durant el dia i tornar a dormir a la matinada) i manca de concentració i pèrdua de memòria. Per la similitud entre aquests símptomes i els observats en els voluntaris sans després de disruptcions del son, s'ha de recomanar als afectats evitar les migdiades, potenciar l'exercici lleu al final del dia o al començament de la tarda i establir una rutina a l'hora d'anar a dormir.

Per fer-ho, els internistes, especialistes que habitualment atenen a aquests pacients en l'àmbit hospitalari, tot i que altres especialistes com els neuròlegs, endocrins, reumatòlegs, de malalties infeccioses i psiquiatres també els atenen, han de comptar amb la col·laboració d'experts psicòlegs, rehabilitadors, psiquiatres, entre d'altres especialistes en teràpies conductuals, educacionals i de suport psicològic i social en les quals s'hauria de recomanar la participació de l'afectat. En aquestes teràpies, a banda d'informació sobre l'SFC, se l'ha d'encoratjar a recuperar la situació premòrbida en relació a la funció intel·lectual, capacitat física i laboral, activitat recreativa, vida familiar i social. Tot i que cal evitar els possibles reforçaments d'estereotips de cronicitat i discapacitat, les associacions d'afectats no deixen de ser també grups de suport, individual i social, on, a més d'informació, l'afectat i la seva família poden trobar recolzament de quasi qualsevol tipus.

A més de les pautes descrites, la potenciació d'una bona relació metge-pacient en l'SFC, a l'igual que en qualsevol altra patologia crònica en general, és molt important. El que la pateix ha de sentir-se ben atès, informat i recolzat. I, per tant, els metges i personal assistencial han d'acceptar la fatiga i el malestar experimentats pel pacient com a reals, tot i el desconeixement actual de l'etiologia i la patogènia d'aquesta síndrome. Si la

^s De totes formes, cal tenir present que s'han descrit casos de fatiga crònica precedint a d'altres processos com esclerosi múltiple o lupus eritematos sistèmic.

relació és d'empatia, d'acceptació del patiment que s'expressa sense cap tipus de prejudicis així com de confiança en garantir una continuïtat assistencial, s'origina un benefici terapèutic que no s'obté davant de metges que rebutgen el patiment que se'ls explica o les consideracions de malaltia que l'afectat espera, provocant-li sentiments d'alineament, frustració, resignació i perpetuació de la malaltia. A més, és responsabilitat del metge evitar l'ús de tractaments sense efecte o no provats i prevenir al seu pacient de teràpies presumptament exitoses (possibles implicacions comercials) o de testimonis d'altres pacients en relació a tractaments específics suposadament eficaços.

Els afectats, a nivell individual, poden rebre tractament mèdic simptomàtic. La majoria de casos responen favorablement als analgèsics i/o antiinflamatoris no esteroïdals (davant de clínica muscular i/o mal de cap o sensació distèrmica), ansiolítics (davant de trastorns neuropsicològics severes), hidroaltesona (davant de simptomatologia del sistema nerviós vegetatiu), antihistamínics i descongestius (davant de rinitis al·lèrgica i sinusitis), antidepressius (mai de forma sistemàtica i, per tant, sempre i quan s'hagi diagnosticat una depressió), amitriptilina (redueix el lliard de dolor independentment del tipus), etc. De totes formes, en la prescripció, s'ha de tenir en compte que molts pacients amb l'SFC experimentaran una sensibilitat incrementada als efectes adversos dels fàrmacs.

El seguiment dels afectats amb l'SFC s'hauria de realitzar, aproximadament, cada tres mesos per tal de valorar l'evolució de la fatiga i la resposta al tractament simptomàtic prescrit. Per tal d'objectivar al màxim els possibles canvis, seria recomanable la utilització del/s mateix/os instrument/s de mesura emprat/s prèviament, com per exemple l'escala d'impacte de la fatiga (vegeu apartat de situació a Catalunya).

En principi, el metge de capçalera (atenció primària) podria responsabilitzar-se del seguiment i, davant de casos o consultes específiques, derivar-los a l'especialista de medicina interna, per exemple, o al centre hospitalari amb o sense centres de referència d'SFC on s'hauria de confirmar la sospita diagnòstica o introduir nous tractaments, per exemple. A l'any, s'hauria de realitzar una avaluació exhaustiva de la fatiga amb analítica de control.

Tractaments investigats

Els resultats que es mostren en aquest apartat s'han fonamentat, principalment, en la guia de pràctica clínica australiana publicada l'any 1997 (versió preliminar).¹⁶ Abans de continuar amb la descripció del treball de la guia australiana, s'hauria de comentar que l'*NHS Centre for Reviews and Dissemination* de la Universitat de York està realitzant una revisió sistemàtica sobre l'efectivitat de les intervencions emprades en el tractament i maneig de l'SFC en adults i nens. Tot i estar disponibles els detalls d'aquest estudi, els resultats encara no han estat publicats, segons consta en la pàgina web d'aquesta organització (<http://www.york.ac.uk/inst/crd/cfs.htm>, consultada el 22/02/00).

En la guia australiana, s'ha avaluat i classificat en diferents graus la qualitat de l'evidència científica de tots els estudis identificats (vegeu Annex I d'aquest document). D'aquests estudis, 22 són assaigs clínics aleatoritzats controlats (el 23% de màxima qualitat) publicats des de l'any 1989 (la majoria entre l'any 1996 i 1997). Els tractaments investigats s'han agrupat en tres grans grups segons el seu efecte: a) els que han mostrat un efecte beneficiós en l'SFC, b) els que no han mostrat efecte beneficiós i c) els que no disposen d'evidència científica sobre el seu efecte. A més de la classificació anterior, els tractaments estudiats s'han agrupat també segons el mecanisme d'acció: antivirals o immunològics, psicològics conductuals, agents actius sobre el sistema nerviós i metabòlits i altres. De tots, l'administració intravenosa d'Ig G i les teràpies psicològiques són els que disposen d'un major nombre d'estudis. En aquest sentit, crida l'atenció el nombre limitat d'estudis sobre els antidepressius malgrat l'elevada freqüència de depressió que pateixen els afectats d'SFC (en dues terceres parts dels casos, s'evidencia depressió moderada o lleu).

Per tal de completar els resultats sobre el tractament de la guia australiana publicada l'any 1997, s'han incorporat a aquest document estudis publicats amb posterioritat però exclusivament aquells derivats d'assaigs clínics aleatoritzats i controlats. D'aquests, s'han identificat 13 estudis més, alguns d'ells amb nous tractaments. Els resultats de tots aquests es presenten en cada un dels apartats corresponents, tot i que les taules 9 i 10 només reflecteixen el descrit originàriament en la guia australiana.

Tractaments amb resultat beneficiós

En aquest grup (Taula 9), tot i mostrar un efecte beneficiós en l'SFC, el grau d'evidència que recolza les diferents alternatives terapèutiques no sempre és el mateix i no assoleix el mínim per a ser recomanats i, per tant, en aquests moments, tot i el seu potencial benefici, a excepció de la TCC i l'exercici físic gradual, la resta no poden ser recomanats a la pràctica clínica habitual. Aquest posicionament, tot i disposar de nous assaigs, no ha variat tal com mostren els resultats d'una revisió recentment publicada.⁶¹

Tal com s'ha comentat en el paràgraf anterior i es tornarà a fer amb major detall al final d'aquest apartat sobre tractament, la TCC és, en aquests moments, el tractament més prometedor per als casos d'afectats amb aquesta síndrome en base a l'eficàcia demostrada en adults amb SFC en règim ambulatori i individual en comparació als tractaments mèdics habituals. En relació a l'exercici físic gradual, la guia australiana tot i disposar, en el moment de la seva publicació, només de resultats d'un assaig clínic²³, ja el va considerar, amb la TCC, com els únics recomanables en aquells moments. La resta de tractaments proposats no poden recomanar-se per falta d'estudis o per resultats contradictoris, com per exemple l'administració d'Ig G. De totes maneres, en el cas d'aquest últim tractament, segons un estudi publicat després de la guia australiana¹⁶, després de 5 anys, la gammaglobulina intravenosa no ha mostrat cap efecte perjudicial en la funció global i la gent jove continua millorant malgrat un important nombre de casos que encara presenten discapacitat de diversos graus (40%). L'anèrgia o hipoèrgia no prediuen el resultat funcional als 5 anys, però els anèrgics que van rebre la gammaglobulina van presentar la millora abans.⁶²

Taula 9. Tractaments amb efecte beneficiós en l'SFC

| Grup de tractament | Teràpies específiques | Grau d'evidència |
|---------------------------------------|--|--|
| Teràpies psicològiques o conductuals | Teràpia conductual cognitiva [4] Exercici físic gradual | II, Recomanat |
| Agents actius en el sistema nerviós | Bromhidrat de galantamina (inhibidor de l'acetilcolinesterasa) L-carnitina* Moclobemida (antidepressiu inhibidor reversible de la monoamina oxidasa, MAO) Fenelzina (inhibidor no específic de la MAO) | III-3, No recomanat |
| Metabòlits i altres tractaments | Sulfat de magnesi Àcids grassos essencials | III-3, No recomanat |
| Tractaments immunològics o antivirals | Poly(I).poly(C ₁₂ U)(Ampligen-5) Immunoglobulina G intravenosa** [4] | III-3, No recomanat III-4, No recomanat |

Font: adaptació de la guia del *Royal Australasian College of Physicians*, 1997.¹⁶

* Assaig clínic creuat.

** Un estudi dosi-resposta i un altre en nens.

[4] Nombre d'estudis sobre aquest tractament.

En l'actualització de la guia australiana, no s'ha trobat cap altre assaig sobre la fenelzina, però sí de la selegilina⁶³, un inhibidor específic del receptor MAO. La selegilina sembla tenir un petit, però significatiu, efecte terapèutic en l'SFC però independent de l'efecte antidepressor, que no es va manifestar. En relació als àcids grassos essencials i als

assaigs identificats posteriorment a la guia australiana¹⁶, val a dir que s'ha publicat almenys 1 assaig més.⁶⁴ Aquest, malgrat replicar metodològicament l'assaig previ⁶⁵, no va mostrar cap efecte en l'SFC i, per tant, contradiu els resultats beneficiosos observats prèviament. També amb posterioritat a la publicació de la guia australiana, s'han proposat nous tractaments que han mostrat un efecte beneficiós en l'SFC com ara la forma reduïda de la nicotinamida adenina dinucleòtid (ENADA)⁶⁶ fonamentada en la producció d'energia mitjançant la generació d'ATP. De moment, no és recomanable fins disposar d'estudis que ho corroborin. En relació als estudis psicològics conductuals, després de 1997 s'identifiquen dos estudis més, un sobre la TCC^{t67} i dos sobre l'exercici físic gradual^{68, 69}, els resultats dels quals s'exposen al final d'aquest apartat.

Tractaments sense efecte beneficiós

En aquest grup (Taula 10), s'han inclòs aquells tractaments que no han mostrat efecte beneficiós en l'SFC segons la guia del *Royal Australasian College of Physicians*. Tots es fonamenten en estudis individuals i això implica, malgrat la màxima rigorositat assolida per alguns, com ara el cas de la hidro cortisona, cautela fins a disposar de més estudis amb la mateixa rigorositat metodològica i amb resultats coherents. D'altra banda, només 3 estudis de tres tractaments (hidro cortisona, factor de transferència i interferon alfa) compleixen amb el requisit metodològic preestablert en la guia australiana de comptar amb un seguiment de 3 mesos o més després de finalitzar el tractament.

Taula 10. Tractaments sense efecte beneficiós en l'SFC

| Grup de tractament | Teràpies específiques |
|---------------------------------------|---|
| Tractaments immunològics o antivirals | Acyclovir Factor de transferència Interferon alfa* Amantadina* |
| Agents actius en el sistema nerviós | Fluoxetina (Prozac®, antidepressiu, inhibidor selectiu de la recaptació de la serotonina) |
| Metabòlits i altres tractaments | Terfenadina (antihistamínic) Extractes de fetge, vitamina B ₁₂ i àcid fòlic* Hidro cortisona |

Font: adaptació de la guia del *Royal Australasian College of Physicians*, 1997.¹⁶

* Assaigs creuats

En relació als corticoesteroides i als assaigs identificats posteriorment a la guia australiana, s'ha d'esmentar que s'han publicat almenys 3 estudis més, dos sobre hidro cortisona oral^{70, 71} i un sobre la fludrocortisona, un mineralcorticosteroide (Florinef®).⁷² A diferència de l'observat prèviament amb la hidro cortisona (aquesta no tenia cap efecte beneficiós), en aquests dos assaigs (vs. placebo), en alguns casos es van produir millores en els nivells de fatiga però el grau de supressió adrenal que genera en els pacients limita l'ús d'aquest tractament a la pràctica clínica habitual. En el cas de la fludrocortisona, no s'ha mostrat cap efecte. Pel que fa a la fluoxetina, cal comentar que s'ha publicat almenys 1 estudi més⁶⁸ i que no modifica les conclusions ja establertes, només millora la depressió sense cap efecte sobre la fatiga o capacitat funcional i recuperació del rol laboral. S'han identificat també tres nous tractaments: l'hormona del creixement⁷³, l'L-glutamina⁷⁴ i la vacuna de la polio⁷⁵, tots tres sense cap efecte.

t Assaig realitzat als Països Baixos, amb una grandària mostral de 278 pacients diagnosticats segons els criteris de Fukuda amb un rang d'edat entre 18 i 60 anys i un seguiment de 14 mesos. La TCC (16 sessions/1 hora/8 mesos amb 13 terapeutes conductuals) es va comparar amb un grup de suport guiat i amb un grup control on els afectats no van rebre tractament.

Altres tractaments

A banda dels anteriors, hi ha tota una sèrie de tractaments proposats dels quals no hi ha evidència científica. Aquests són els següents: suplementos vitamínics i minerals (vitamines C, E, B₆, B₁₂, coenzim Q10, magnesi i zinc), tractaments amb herbes (all i echinacea), restriccions dietètiques (dieta hipoglicèmica, anticàndida, baixes amb salicilats i baixes amb conservants), teràpies físiques (massatges, irrigacions colòniques, banys freds, feldenkreis, aromateràpia, oxigenoteràpia i peròxid d'hidrogen) i altres com la quiopràctica, acupuntura, homeopatia, naturopatia, meditació i tai-chi. D'aquestes, cal precaució amb les que proposen restriccions dietètiques pels dèficits nutricionals perjudicials que poden causar.

Dins d'aquest mateix grup de tractaments sense avaluació, s'inclou la cirurgia cervical (laminectomies) en afectats amb fibromiàlgia i SFC realitzada per un grup d'hospitals americans de diferents Estats⁷⁶ i el protocol de Teitelbaum^u. En el primer, els defensors d'aquesta intervenció plantejaven la compressió de la fosa posterior del crani (deformatat d'Arnold-Chiari) i l'estenosi espinal cervical com l'origen de la simptomatologia d'aquests pacients. Les demandes presentades per alguns d'aquests (per la falta d'efecte o empitjorament de la clínica) així com la inquietud d'un grup de neurocirurgians sobre el gran nombre d'intervencions innecessàries que s'estaven realitzant per corregir aquest defecte (els casos d'SFC no s'adequaven a les definicions clàssiques i el procés diagnòstic diferencial no era l'adequat), d'altra banda molt poc freqüent, varen originar una investigació que va concloure oficiosament amb la retirada d'un dels cirurgians promotors del centre. En el segon, es defensa el tractament simultani de diversos processos que, segons simptomatologia i/o proves de laboratori, poden afectar a aquests malalts (SFC i fibromiàlgia): deficiències hormonals subclíniques, alteracions del son, sospita d'hipotensió neuronal, infeccions oportunistes, al·lèrgia i deficiències nutricionals.

Teràpies psicològiques conductuals

A continuació, es descriuen les característiques i principals resultats de dues teràpies psicològiques conductuals, la TCC i l'exercici físic gradual, les dues úniques que disposen d'evidència científica sòlida sobre el seu efecte beneficiós i, per tant, recomanables en el tractament habitual de l'SFC. De totes maneres, l'efecte beneficiós d'aquestes no ha d'associar-se amb l'existència d'un únic model etiològic psicogènic.⁵

Teràpia conductual cognitiva

El tractament de la depressió va ser la primera indicació en què es va utilitzar la TCC i, actualment, ha demostrat ser eficaç en el tractament d'una àmplia varietat de trastorns neuròtics, trastorns somatoformes inclosos els estats d'ansietat i els trastorns d'estrès posttraumàtic així com altres síndromes físiques sense explicació mèdica específica (síndrome del budell irritable^{77, 78} i fibromiàlgia.)⁴⁰

Definició

La TCC és un tractament psicològic que potencia la modificació dels pensaments i conviccions sobre els símptomes i el patiment de l'afectat (element cognitiu o psicològic d'aquest abordatge) i comportament davant dels símptomes i patiments soferts pels afectats amb l'SFC com ara el descans, el son i l'activitat (element conductual o rehabilitador).

Aquesta teràpia ajuda a la persona afectada a trobar explicacions alternatives per als seus símptomes, a reestructurar les opinions o conviccions errònies sobre la malaltia, a modificar les expectatives i a aprendre tècniques centrades en l'atenció i distracció per

^u Segons un resum de Jacob Teitelbaum a The Journal of Musculoskeletal Pain del mes de febrer de 1996 i un pòster presentat en la Bi-Annual Research Conference of the American Association for Chronic Fatigue Syndrome el mes d'octubre de 1998.

tal de corregir la dificultat o impossibilitat de concentrar-se que presenten. Estimulen l'individu a assumir un rol més actiu en les tasques d'afrontament^v i de rehabilitació en contradicció a l'assumpció sobre que la curació només s'assoleix a partir d'intervencions aplicades a pacients passius.⁵ L'element conductual de la teràpia té com a objectiu desaconsellar el descans excessiu i establir un programa d'activitat física personalitzada, gradual (ja que la tolerància a l'esforç millora progressivament) i avaluada regularment per tal de trencar el cercle viciós de malaltia i incapacitat crònica que es genera en aquesta síndrome: la fatiga ocasiona en molts casos una inactivitat transitòria que reverteix en una activitat frenètica quan hi ha millora ("cal recuperar el temps perdut"), fet que genera un empitjorament dels símptomes i un retard en la recuperació.

TCC activa/més passiva

La manera com s'intenten modificar els pensaments, conviccions, descans i activitat delimita dues formes de TCC. La més activa encoratja a l'afectat a incrementar l'activitat i a reduir el temps de descans de forma sistemàtica, independentment dels símptomes, cap a nivells "normals". L'altra, denominada com a més passiva, tendeix a equilibrar el descans i l'activitat de la persona amb els nivells compatibles amb les limitacions imposades pel trastorn.

Perfil del terapeuta

La TCC requereix de l'acció directa d'un terapeuta expert, probablement disponible en pocs centres dels especialitzats. Habitualment, la TCC la realitzen psicòlegs clínics, infermeres terapeutes o psiquiatres entrenats específicament en tècniques conductuals cognitives. Els fisioterapeutes o terapeutes ocupacionals poden atendre en la planificació i monitoratge de l'activitat gradual. De totes maneres, els resultats d'un assaig recentment publicat⁶⁷ assenyalen que terapeutes menys experts amb aquesta teràpia conductual també la poden aplicar i, per tant, suggereixen la possibilitat d'incrementar l'accés a la TCC a un nombre major dels pacients que habitualment poden atendre els centres especialitzats.

Règim ambulatori/ingressat

En els casos que reben la TCC en règim ambulatori, el temps de tractament oscil·la entre 4 i 6 mesos (13 o 16 sessions setmanals o bisetmanals d'aproximadament 1 hora). El règim d'ingrés hospitalari es reserva als casos més greus. En aquests casos, la mitjana d'estada és de 34 dies (rang:9-77).²¹ Es pot contemplar la repetició d'un segon grup de sessions o programa de TCC.

TCC individual/grupal

Es proposa que el mètode conductual cognitiu s'ajusti personalment a cada individu i, per tant, no és recomanable un protocol de TCC rígid.

Resultats principals d'eficàcia

Segons una revisió sistemàtica qualitativa d'assaigs aleatoritzats i controlats sobre la TCC en l'SFC (març 1998)¹⁷, el nombre d'assaigs que comparen la TCC amb el tractament mèdic habitual o d'altres intervencions és considerable (13 estudis), xifra que reflecteix la importància que s'ha donat o s'està donant a aquesta alternativa terapèutica. Quan es considera la rigorositat metodològica dels 13 assaigs, només en queden 3, dos d'alta^{28,29} i un de moderada⁷⁹ (Taula 11).

^v Afrontament (*coping*): mètode adaptatiu per fer front a situacions individuals o ambientals que suposen estrès o risc psicològic.

Taula 11. Característiques del disseny i tipus d'intervencions comparades en els 3 assaigs clínics controlats i aleatoritzats sobre la TCC en l'SFC més rellevants

| Estudi | Disseny | Intervenció vs. control |
|---|---|---|
| Deale A <i>et al.</i> 1997 ²⁸ Regne Unit | Grandària mostral: 60 Cas: segons criteris d'Oxford Exclosos: trastorns psiquiàtrics (actuals o passats), tractats amb antidepressius i inestables amb les mateixes dosis almenys durant els 3 mesos previs a l'estudi Seguiment: 6 mesos | TCC en règim ambulatori i individual (13 sessions: 15 h. totals/ pacient) vs. programa de relaxació amb terapeuta i atenció mèdica habitual ^a |
| Sharpe M <i>et al.</i> 1996 ²⁹ Regne Unit | Grandària mostral: 60 pacients consecutivament referits a una clínica ambulatoria. Mitjana d'edat: 34 anys (TCC) i 38 (control) Mitjana de duració de la malaltia: 34 mesos (TCC) i 30 (control) 67% diagnòstic d'ansietat i/o depressió Cas: segons criteris d'Oxford i escala de Karnofsky <80 Exclosos: trastorns psiquiàtrics (actuals o passats), tractats amb antidepressius i inestables amb les mateixes dosis almenys durant els 3 mesos previs a l'estudi Seguiment: 12 mesos | TCC en règim ambulatori i individual (16 sessions d'1 hora/ 4 mesos) més exercici gradual i atenció mèdica habitual vs. atenció mèdica habitual ^b |
| Lloyd AR <i>et al.</i> 1993 ⁷⁹ Austràlia 1r assaig | Grandària mostral: 90 Mitjana d'edat: 39,6 anys (rang: 17-65) Mitjana de duració de la malaltia: 66 mesos (1-336) Abans del tractament, la mitjana de l'escala de Karnofsky: 71,4 (rang:40-80) Cas: segons CDC-1988 Exclosos: tractats prèviament amb teràpia immunològica Seguiment: 7 mesos | TCC (6 sessions bisetmanals individuals i en règim ambulatori d'entre 30-60 minuts/sessió/ 10 setmanes) + teràpia immunològica ^c vs. TCC+ placebo ^d vs. immunoteràpia ^e + atenció mèdica habitual vs. placebo + atenció mèdica habitual |

a Seguiment a l'atenció primària

b Educació sobre l'SFC, consells sobre incrementar l'activitat tan com pugui i seguiment a l'atenció primària segons la forma habitual

c Teràpia immunològica: injecció intramuscular d'extracte leucocitari dialitzable (8 injeccions bisetmanals)

d Placebo: injecció intramuscular de sèrum salí

D'altra banda, cal comentar que no s'ha identificat cap metaanàlisi i que els assaigs considerats en l'informe d'avaluació del *Wessex Institute* sobre la TCC¹⁵ ja estaven inclosos en el de la Cochrane i que aquesta no va poder integrar les dades dels tres assaigs per l'heterogeneïtat de les intervencions comparades. En l'apartat de mètode es detallen les causes i referències dels assaigs exclosos¹⁸⁻²⁵ així com algun aspecte metodològic més considerat en aquesta revisió.

Sobre la base dels resultats, fonamentalment de dos assaigs^{28, 29} ja que el grau d'inespecificitat o agregació de les dades del tercer⁷⁹ és tal que limita el seu anàlisi, la TCC activa té un benefici important en la funció física al final del seguiment en adults (majors de 16 anys) amb SFC en règim ambulatori quan es compara amb el tractament mèdic habitual.²⁹ Sembla ser un tractament d'elevada acceptació pels participants d'aquests assaigs, aproximada a partir dels pocs abandonaments durant el tractament tot i que va assolir el 25% (23/93) als 8 mesos en el darrer assaig sobre TCC publicat.⁶⁷ L'abandonament s'associa amb el fet que la majoria de pacients amb SFC esperen una solució mèdica per al seu patiment i són escèptics sobre els tractaments psicològics. Altres esperen més de les proves complementàries o de tractaments alternatius.

Segons la revisió sistemàtica anterior, no hi ha evidència satisfactòria sobre l'efectivitat de la TCC en persones que pateixen formes més moderades d'SFC com la dels atesos a

l'atenció primària o en aquells en els quals la gran incapacitat que pateixen no els permet accedir a l'atenció ambulatoria. A més, no hi ha evidència sobre l'efectivitat de la TCC grupal ni en menors de 16 anys. A banda del benefici en la funció física, les persones tractades amb TCC presenten una reducció en la fatiga i en la depressió en comparació amb les dels grups controls. L'estat d'ànim i l'ansietat semblen reduir-se de forma similar en tots els casos. La qualitat de vida també sembla beneficiar-se en el grup tractat amb TCC, però en canvi no hi ha diferències estadísticament significatives en relació als tractaments iniciats durant l'estudi (únic resultat que aproxima l'efecte de la TCC amb el consum de recursos sanitaris).

Si s'assumeix que l'efecte beneficiós de la TCC (afegit al que pot aportar el tractament mèdic habitual sol) dura 1-2 anys, sobre la base del benefici evident després de 4 anys d'una sèrie clínica¹⁹ per la falta d'assaigs de llarg seguiment, els AVAQs guanyats el primer any oscil·len entre 0,04-0,13 i al segon any entre 0,08-0,26. L'evidència actual sobre el curs evolutiu de l'SFC així com la durada de l'efecte d'aquest tractament no permeten fer valoracions del benefici més enllà d'aquests dos anys.

Segons un assaig aleatoritzat multicèntric (3 centres) publicat el mes de març d'enguany⁶⁷, la TCC va ser més efectiva que els grups de suport guiats i el curs natural de la malaltia (grup control al qual no es fa oferir tractament) en relació a la intensitat de la fatiga i la discapacitat funcional als 14 mesos. La proporció de pacients amb millora clínica importat en aquest assaig va ser més baixa que la dels assaigs anteriors. Entre les possibles raons hi ha: 1) els terapeutes no tenien experiència clínica amb afectats d'SFC. Segons la majoria dels terapeutes, els pacients amb SFC són més difícils de tractar que els pacients amb diagnòstic psiquiàtric, i aproximadament la meitat estan d'acord en el fet que són més difícils que els afectats per altres síndromes com els somàtics funcionals; 2) el punt de tall per considerar millora clínica va ser molt més estricte que en els assaigs anteriors ja que es comparava amb una mostra de gent potser massa "supernormal" on s'havien exclòs els que patien qualsevol trastorn psicològic o físic; i 3) el protocol desenvolupat en la TCC era dels actius i, potser, no s'adequava a tota la tipologia d'afectats d'SFC atesos.

Efectes adversos

Els participants en els assaigs no informen de cap perjudici associat amb la TCC. El 6 % dels casos participants (4/60) es van trobar pitjor o molt pitjor després de la TCC i, d'aquests, només 2 ho van atribuir al tractament (l'autor no especifica les causes).²⁹

Cost

A banda del cost de la TCC, cal afegir el del tractament mèdic habitual ja que no el reemplaça. A la Taula 12 es detallen el cost de la primera visita, el de cada sessió i el cost total en els dos règims de TCC, ambulatori i ingressat. Les xifres anteriors sobre el cost de la TCC en règim ambulatori s'aproximen a les estimades per la Unitat de Dolor Crònic de l'Hospital Clínic (240.000 - 275.000 PTA per cas). De totes formes, en la comparació d'aquestes dades s'ha de tenir en compte que, a banda de la TCC, en la Unitat de l'Hospital Clínic s'han inclòs també la resta de teràpies que configuren el programa terapèutic convencional, que les sessions ronden les 20 i que el perfil del pacient atès no és l'afectat de fibromiàlgia (informació no publicada). Amb el cost del tractament d'una persona afectada ingressada es poden tractar entre 10 i 15 individus en règim ambulatori.

Taula 12. Estimació del cost de la TCC

| Règim | Activitats | Costos parcials (PTA) | Cost total (PTA) |
|------------|---------------------------|-----------------------|-------------------|
| Ambulatori | 1a visita (70£) | 22.344 | 188.328 - 277.704 |
| | 13 sessions (40£/sessió) | 165.984 | |
| | 16 sessions (50£/sessió) | 255.360 | |
| Ingressat | 1a consulta (170£) | 54.264 | 2.725.968 |
| | 35 dies d'estada (8,370£) | 2.671.704 | |

Font: informe d'avaluació del *Wessex Institute*¹⁵ i pautes de tractament de dos assaigs aleatoritzats i controlats (13 sessions²⁸ o 16 sessions²⁹). Les lliures angleses s'han convertit a pessetes (1 £= 266 PTA) i s'ha afegit una taxa de descompte del 5% per cadascun dels 4 anys que han passat des de la data de publicació de l'informe (1996).

No hi ha estudis que examinin l'impacte econòmic de la utilització de la TCC en els serveis sanitaris. Malgrat això, l'estimació de la situació inversa, increment en el consum de recursos sanitaris com a conseqüència de l'SFC, es pot fer a partir d'un estudi australià.⁸⁰ Segons aquest, un afectat d'SFC realitza 13,14 o 19 vegades més visites al metge general, als serveis paramèdics, com ara per a fisioteràpia, o als de laboratori, per a bioquímica o extraccions de sang per exemple, respectivament per cas i any.

Cost-utilitat

En la TCC en règim ambulatori, el cost per AVAQ guanyat oscil·la entre 571.900 - 5.453.000 PTA i en la TCC en règim ingressat entre 8.738.100 - 56.781.000 PTA. És possible que el benefici en els ingressats estigui infraestimat ja que probablement tenen un major grau d'incapacitat i, per tant, una major capacitat de beneficiar-se del tractament. En aquests càlculs no s'han restat els possibles estalvis en els serveis sanitaris.

Règim d'exercici físic gradual (*graded exercise*)

Base racional

El benefici de l'exercici físic gradual està més relacionat amb la confiança i superació de l'evasió d'un comportament, l'exercici físic, que en la simple capacitat física, ja que l'autopercepció de la millora no es correlaciona amb la capacitat física. L'exercici físic gradual és diferent i menys ampli que el concepte d'activitat gradual (*graded activity*) de la TCC.

Definició

El règim d'exercici físic gradual és una teràpia conductual relativament simple que requereix una supervisió regular. Consisteix en la realització d'exercicis aeròbics amb un augment progressiu de durada (dels 1 ó 2 minuts inicials fins als 30 minuts al dia) durant uns 5 dies/setmana/3 mesos.

Resultats principals d'eficàcia

En un assaig aleatoritzat²³, el 55% dels individus amb SFC que van finalitzar el programa aeròbic van trobar-se millor o molt millor en oposició al 27% del grup control que va realitzar exercicis de flexibilitat (en cap grup no es va donar placebo). Només un de cada grup es va trobar pitjor al final del tractament. Els controls que van realitzar l'exercici gradual també van millorar de forma important. Cal destacar que la millora autopercebuda no estava correlacionada amb la capacitat d'exercici, fet que reforça que la fatiga subjectiva no és sinònim de capacitat d'exercici.

En un altre assaig aleatoritzat realitzat a Manchester⁶⁸ publicat amb posterioritat a la guia australiana, els afectats amb l'SFC van realitzar exercici físic gradual (més placebo). Va millorar de forma significativa la fatiga, la capacitat laboral funcional i la percepció de salut en 96 individus amb SFC després de 6 mesos de tractament en comparació amb el grup amb fluoxetina i el de no fer exercici.

En el tercer assaig⁶⁹, publicat recentment, més que realitzar el programa d'exercici físic gradual, es desenvolupa una teràpia educativa en la qual s'expliquen els símptomes de l'SFC per tal d'encoratjar els afectats a realitzar l'exercici físic de forma autònoma. Els tres programes educatius són més efectius en millorar la fatiga i la funció física que la pràctica mèdica habitual. L'estat d'ànim, son i discapacitat també van millorar. Aquestes millores es van mantenir durant el període de seguiment d'un any. Entre els tres tipus de programes no es van observar diferències. Com a avantatges davant de la TCC, els autors assenyalen el menor nombre de sessions i d'expertesa en teràpies conductuals requerida dels terapeutes.

PRONÒSTIC

El pronòstic evolutiu de l'SFC és difícil d'establir a causa de la naturalesa oscil·lant dels símptomes i signes, que poden variar fins i tot en una mateixa persona i d'un dia per l'altre, la qual cosa dificulta la realització de valoracions evolutives. D'altra banda, hi ha pocs estudis amb un seguiment clínic prolongat de casos afectats d'SFC. Això és conseqüència del fet que fins l'any 1988 no es va disposar de criteris diagnòstics que permetessin incloure malalts amb unes característiques comunes i així poder comparar l'experiència entre diferents autors.

A l'Estat espanyol (Barcelona), el primer estudi de seguiment evolutiu de l'SFC es publicà l'any 1997.⁴⁵ Segons aquest estudi català, en una sèrie de casos retrospectiva (n=28) amb temps de seguiment mitjà de $3,2 \pm 1,8$ anys, un 21% (6 casos) varen constatar una millora clínica de la simptomatologia segons un control rutinari pel metge habitual al final del seguiment clínic. El 79% restant (22 casos) es trobaven igual o pitjor. En els dos grups, el temps mitjà de seguiment va ser superposable ($3,6 \pm 1,3$ anys vs. $3,1 \pm 1,9$ anys, respectivament). En relació al tipus de fàrmacs utilitzats per al tractament, cada malalt va rebre un promig de 3,1 classes diferents de fàrmacs.^w Després de 4 anys hi va haver una certa millora en tots els paràmetres estudiats en la seva globalitat, exceptuant l'augment progressiu d'interferència de la simptomatologia amb l'activitat física habitual. Quan la valoració es fonamentava en el judici del propi afectat (per entrevista personal per un metge diferent a l'habitual), el 12% (12/26) afirmaven trobar-se asimptomàtics, el 16% millor, el 48% igual, el 12% pitjor i el 12% restant molt invalidats.

El percentatge de millora observat en l'estudi català⁴⁵ (21-28%) i en un altre realitzat posteriorment també en el nostre entorn⁴⁷ (8% de casos amb franca milloria o 18% amb una disminució de la fatiga que els permet augmentar l'activitat)⁴⁷ es troba en el límit inferior d'estudis evolutius realitzats en altres països^x, en els quals la proporció de millora oscil·la entre 28-63%.

En el cas de la fatiga prolongada, els resultats sobre evolució són molt diversos amb un rang de recuperació i millora espontània que oscil·la entre el 21 i el 63% dels casos.⁴⁵

Entre els dos grups d'afectats amb l'SFC, els que evolucionaven cap a la curació o millora i els que no observaven canvis o empitjoraven, no es varen observar diferències significatives en les variables clinicoepidemiològiques^y excepte per l'estat civil, ja que la millora va ser més freqüent entre els casats i l'empitjorament entre els solters. Aquest estudi català⁴⁵ no ha corroborat el que altres estudis han citat com a factors de mal pronòstic: l'edat avançada, un major temps d'evolució abans del diagnòstic, la somatització^z, la presència d'un gran nombre de símptomes i signes menors acompanyant a la fatiga o la pertinença a un nivell social baix. S'ha descrit també una acumulació familiar de casos d'SFC amb 2 ó 3 membres afectes.

En relació a la situació laboral de la sèrie catalana⁴⁵, el 48% (12/25 casos) del total de malalts d'SFC tenen algun tipus d'incapacitat laboral (8 casos transitòria i 4 permanents).

w Antidepressius, àcids grassos de cadena llarga, antiinflamatoris no esteroïdes, carnitina, ansiolítics, complexos multivitamínics, glucocorticoides, relaxants musculars, parasimpaticomimètics, bloquejants beta i gangliòsids.

x EUA, Regne Unit i Austràlia des de 1988 fins 1995.

y Edat, anys d'evolució de l'SFC previs al diagnòstic, nombre de símptomes en el moment del diagnòstic, sexe, nivell sociocultural o pertanyer a col·lectius sanitaris (el pacient o algú de l'entorn familiar).

z Somatització: vivència de símptomes somàtics que no tenen una base mèdica demostrada, la creença que són deguts a una malaltia demostrable i la cerca d'atenció mèdica per aquesta causa.

Aquest percentatge augmenta fins al 67% (12/18 casos) si només es consideren els pacients que no han presentat millora de la simptomatologia. Les dades d'un estudi català posterior⁸¹ corroboren les dades anteriors (46% amb algun tipus d'incapacitat laboral) i aporten dades sobre la repercussió en el pressupost familiar o personal dels afectats, greu en el 29% dels casos. Tot i la freqüent repercussió en la situació laboral de l'afectat, les xifres catalanes d'incapacitat són lleugerament inferiors a les d'un estudi australià (68%)⁸² i més properes a un d'americà (43%).²⁶

No hi ha evidència de cap increment en la mortalitat en la gent afectada amb l'SFC segons una revisió sistemàtica de l'any 1997 on es varen incloure 19 estudis publicats sobre fatiga prolongada i SFC (n=2.075) amb períodes de seguiment entre 6 mesos i 4 anys i, per tant, patir l'SFC no sembla incrementar el risc de desenvolupar altres malalties.⁸³

En els nens, la evolució de la fatiga prolongada o de l'SFC és més favorable que la dels d'adults ja que un 77-94% de casos milloren o es recuperen.^{84, 85}

SITUACIÓ DE LA SÍNDROME DE FATIGA CRÒNICA A CATALUNYA

A Catalunya, en aquests moments, en l'àmbit assistencial públic hi ha 3 hospitals d'alta tecnologia que atenen a pacients afectats amb l'SFC, l'Hospital Clínic i Provincial de Barcelona, l'Hospital General de la Vall d'Hebron i l'Hospital de Bellvitge "Prínceps d'Espanya". En tots tres hospitals, malgrat algunes diferències organitzatives, els pacients habitualment són atesos pel Servei de Medicina Interna, tot i que en algunes ocasions hi ha coresponsabilitat amb altres serveis i/o centres hospitalaris per tal de desenvolupar una atenció integrada.

A diferència de l'Hospital de Bellvitge, on no hi ha cap unitat especialitzada d'SFC dins del Servei de Medicina Interna, en l'Hospital de la Vall d'Hebron, des de 1996, hi ha una consulta monogràfica d'SFC^{aa} que compta amb la col·laboració, entre d'altres, de serveis del propi hospital com ara els de Psiquiatria, Neuropsicologia i Neurologia, i de fora de l'hospital, com el que en algun moment es va establir amb el Servei de Neurologia de l'Hospital Mútua de Terrassa on els afectats d'SFC rebien tractament neuropsicològic amb teràpies conductuals guiades per psicòlegs.⁸⁶

En el cas de l'Hospital Clínic, tot i intervenir diferents serveis en el maneig d'aquests pacients, com ara la Secció de Medicina Tropical del Servei de Malalties Infeccioses o el Servei de Psicologia Clínica del mateix hospital Clínic, aquest habitualment es desenvolupa en la Unitat de Malalties Musculars del Servei de Medicina Interna.^{bb} En aquesta, a més d'afectats d'SFC s'atén a altres malalts.

La Unitat de Malalties Musculars de l'Hospital Clínic de Barcelona s'ha de diferenciar de la Unitat de Dolor Crònic del Servei de Reumatologia d'aquest mateix hospital, ja que l'objectiu d'aquesta última no és l'atenció dels afectats d'SFC sinó de pacients diagnosticats de dolor crònic invalidant de diversa etiologia no susceptibles de tractament quirúrgic i refractaris als tractaments físics i farmacològics convencionals. Aquesta Unitat disposa, des de fa tres anys, d'un programa terapèutic^{cc} pluridisciplinari adreçat a la millora o desaparició del dolor, l'alleugeriment del patiment associat, la reducció de la incapacitat funcional i la reincorporació laboral.

No es té coneixement sobre l'existència de cap unitat de característiques similars a les anteriors en relació a l'SFC a la resta de l'Estat espanyol. De fet, a Catalunya és molt freqüent l'atenció de malalts d'altres comunitats autònomes per a confirmació diagnòstica, exploracions complementàries o segona opinió.

A més dels recursos assistencials públics, ja descrits, es coneix també alguna iniciativa en l'àmbit privat com ara la consulta monogràfica d'SFC del Servei de Medicina Interna del Centre Mèdic Delfos, iniciada fa més d'un any a Barcelona. A títol informatiu, cal comentar

aa Amb més de 85 casos d'SFC i més de 300 pacients amb fatiga crònica des de la seva creació.

bb En aquests moments, atenen a més de 100 pacients afectats amb l'SFC.

cc El programa terapèutic estàndard és complex i consta d'una sèrie d'elements terapèutics que, sense entrar en gaire detall, són els següents: a) tècniques mèdiques de control del dolor, b) TCC aplicada segons el perfil del pacient, c) teràpia física tant de caire passiu com actiu, aquesta última però de forma progressiva supervisada, d) teràpia ocupacional individual i a l'empresa i e) modificació dels factors de risc, redisseny del lloc de treball i introducció d'ajudes tècniques. En aquests moments, el programa el coordina un equip format per un reumatòleg especialitzat en dolor, un psicòleg, un terapeuta ocupacional i un fisioterapeuta. Segons els resultats (Collado A, *et al.* pendents de publicar), hi ha una acceptació excel·lent del programa terapèutic (tant en la vessant individual com en la grupal) per part de la majoria de pacients, una millora significativa amb reincorporació a l'activitat laboral a l'alta en un 73% (49/67) dels tractats i un manteniment d'aquesta situació al final del seguiment (9,9 mesos de mitjana i desviació estàndard de 3,9 mesos) en el 76% (51/67) dels pacients. En tots, el programa terapèutic es va desenvolupar de forma ambulatoria, en règim d'hospital de dia, intensiu (5 hores/dia/4 setmanes) i amb un nombre de persones no superior a 8 en la teràpia grupal.

també que, a l'igual que succeeix amb altres malalties cròniques, en el cas de l'SFC hi ha associacions d'afectats. A casa nostra, segons la informació disponible en aquests moments, n'hi ha dues: l'Associació Catalana d'Afectats per l'SFC o Encefalomièlitis Miàlgica i el Grup d'Ajuda Mútua d'Afectats per l'SFC dins de l'*Asociación Vallés Amigos de la Neurología*.

A Catalunya, tot i no disposar-se d'un protocol consensuat per al maneig d'aquests pacients, habitualment, els especialistes que els atenen utilitzen els instruments de mesura de resultats descrits a la literatura. Dels emprats per valorar la intensitat de la fatiga, cal destacar l'escala d'impacte de la fatiga (*Fatigue Impact Scale*) que valora 3 dimensions (cognitiva, física i social)⁸⁷, de la qual es disposa de resultats.⁸⁸ Dels instruments genèrics per mesurar la qualitat de vida relacionada amb la salut, l'SF-36 sembla ser el més utilitzat.⁸⁹

CONCLUSIONS

Definició

El terme síndrome de fatiga crònica, malgrat haver-n'hi d'altres com l'encefalomielitis miàlgica o la síndrome de disfunció immune i fatiga crònica, és el que gaudeix de major acceptació entre els investigadors pel fet de no implicar raons causals, almenys fins a determinar-se quin és l'origen i fisiopatologia d'aquesta entitat, tot i que per a alguns també és inadequat en reduir tot el complex sindròmic a un únic símptoma subjectiu, la fatiga.

En aquests moments, hi ha més de 5 criteris diagnòstics diferents per definir un cas d'SFC. De tots, els criteris de Fukuda *et al.*, elaborats per consens d'un grup d'investigadors internacionals i publicats l'any 1994, són els que gaudeixen d'una major acceptació en la pràctica clínica i la recerca clínica i epidemiològica. Segons aquests criteris i de forma resumida, un cas d'SFC es caracteritza per una fatiga persistent durant sis mesos o més, viscuda com un esgotament físic i mental greu, que difereix de la somnolència i de la falta de motivació i que no és atribuïble ni a l'exercici físic ni a cap altra malaltia mèdica o psiquiàtrica.

Del grup de malalties amb clínica similar a l'SFC, s'ha de fer esment especial de la fibromiàlgia, la síndrome del budell irritable, la síndrome del dolor miofacial i la síndrome de Sjögren. Són entitats diferents de l'SFC, en què l'origen és desconegut, el diagnòstic és exclusivament clínic en no disposar-se de cap prova o marcador específic i en les quals el diagnòstic d'alguna d'elles no exclou la possibilitat de patir-ne alguna altra. De fet, la majoria d'afectats d'SFC compleixen criteris de fibromiàlgia.

Epidemiologia

L'SFC afecta majoritàriament a adults joves d'ambdós sexes de tots els nivells socioeconòmics i ètnies.

La prevalença de l'SFC a la població general s'estima que oscil·la entre 0,04-0,7%, a l'atenció primària entre 0,1-3% i a l'atenció especialitzada o hospitalària entre 10-15%. A Catalunya, la prevalença d'SFC s'estima entre 2.000 i 13.000 casos, tot i que en la valoració feta a partir d'extrapolacions cal tenir sempre molta precaució.

Etiopatogènia

En aquests moments, només es coneixen alguns indicis sobre la base etiopatogènica de l'SFC. Les principals hipòtesis consideren possible la combinació de factors orgànics (multicausalitat) i algunes de les últimes proposen la integració de factors psicològics i orgànics. De les orgàniques, cal esmentar les que proposen factors etiològics infecciosos, immunològics i de disfunció del sistema nerviós. De totes formes, alguns sectors la consideren com una síndrome somàtica funcional més.

Diagnòstic

A l'actualitat, l'SFC no disposa de cap prova de laboratori o marcador específic que confirmi el seu diagnòstic clínic, avaluï la seva gravetat o monitori la seva evolució i, per tant, el seu diagnòstic és exclusivament clínic.

El procés diagnòstic de l'SFC hauria d'incloure la realització d'una història clínica detallada, exploració física i bateria d'anàlisis limitada així com una valoració psiquiàtrica amb l'objectiu

d'excloure altres trastorns mèdics i psiquiàtrics. De totes maneres, el procés anterior no sembla que sigui el que es produeix a la pràctica clínica habitual, on la falta d'estandardització és la norma, afavorida, sense dubte, per la situació de controvèrsia que envolta a aquesta síndrome.

Tractament

L'SFC no té, avui dia, un tractament curatiu/definitiu o que generi una remissió de llarga durada malgrat l'important nombre de teràpies, farmacològiques o no, proposades per assolir-ho. Per tant, el tractament habitual és, fonamentalment, simptomàtic tot i que l'ideal és l'atenció integral d'aquests malalts en què intervenen diferents especialistes entre els quals s'han de destacar els internistes que són els que habitualment els tracten.

Dels nombrosos tractaments proposats, farmacològics, no farmacològics i de medicina alternativa, pocs han estat formalment avaluats. D'aquests, només una quarta part ho han estat amb assaigs clínics controlats i aleatoritzats de màxima qualitat.

Dels diferents tractaments amb assaigs clínics controlats aleatoritzats, els psicològics conductuals i els immunològics o antivirals han estat els més estudiats. De totes formes, la TCC i el règim d'exercici físic gradual, són en aquests moments els tractaments més prometedors per als casos d'afectats per aquesta síndrome sobre la base de l'eficàcia demostrada en adults amb SFC en règim ambulatori i individual en comparació als tractaments mèdics habituals. La resta de tractaments o no disposen d'estudis o els resultats dels disponibles són contradictoris i, per tant, no són recomanables a la pràctica clínica habitual.

Pronòstic

L'SFC és una malaltia crònica oscil·lant amb un pronòstic evolutiu difícil d'establir tot i que, als tres anys del diagnòstic, només una quarta part dels afectats constata una millora clínica. Malgrat la discapacitat que comporta, cal tranquil·litzar el pacient envers el fet que patir l'SFC no incrementa ni la mortalitat ni el risc de desenvolupar altres malalties.

Entre els pacients amb bona o mala evolució clínica, no es varen observar diferències significatives en les variables clinicoepidemiològiques, excepte per l'estat civil.

En sèries catalanes, la incapacitat laboral dels casos d'SFC ronda el 50% dels estudiats. Aquest fet té importants implicacions quant al cost social de la malaltia (el 29% del cas té una repercussió en el pressupost familiar o personal greu), i a la vegada pot reforçar el cost-efectivitat d'algunes intervencions mèdiques proposades, si veritablement la recuperació del rol laboral és un dels resultats més favorables.

Situació a Catalunya

En aquests moments, a Catalunya hi ha tres centres hospitalaris públics d'alta tecnologia que atenen a afectats d'SFC. Tot i no estar constituïts com a centres de referència d'SFC, els serveis de medicina interna, serveis que habitualment els atenen, disposen d'internistes amb experiència en el diagnòstic i seguiment d'aquests pacients així com en la vessant terapèutica. Els criteris diagnòstics emprats així com els instruments de mesura de la fatiga, entre d'altres aspectes, així com l'estat de coneixement envers tot el que envolta l'SFC, són adequats i comparables als d'altres experts de centres estrangers de reconegut prestigi en el maneig de l'SFC.

RECOMANACIONS

Per a la pràctica clínica

- La prevalença estimada a Catalunya de l'SFC (2.000 - 13.000 casos) fa necessària una estratègia de disseminació envers aquesta síndrome per tal d'informar als professionals sanitaris de tots els àmbits assistencials alhora que promoure'n la recerca. Dels diferents criteris diagnòstics d'SFC, s'hauria de recomanar la utilització dels mateixos criteris i dels vigents, els de Fukuda *et al.* (1994) pel seu reconeixement i utilització internacional.
- La gran quantitat i diversitat de símptomes i signes que configuren l'SFC i la falta de proves o marcadors de confirmació del diagnòstic clínic (història clínica, exploració física, exploracions complementàries i avaluació psiquiàtrica) fa necessari recomanar la realització d'un procés diagnòstic consensuat davant d'un cas de fatiga inexplicada per tal d'excloure altres trastorns mèdics i psiquiàtrics i, sobretot, poder discernir-la d'altres síndromes exclusivament diagnosticables per la clínica i amb els quals habitualment es solapa. A més, s'haurien de consensuar també els instruments de mesura de la fatiga així com els d'avaluació psiquiàtrica, entre d'altres raons per objectivar la clínica, majoritàriament subjectiva, i facilitar la comparabilitat de resultats entre centres.
- Caldria establir unes línies d'actuació sobre el maneig integral de l'afectat amb l'SFC, tenint en compte l'àmbit assistencial i l'especialitat mèdica més adequada per atendre l'afectat, fonamentades en l'evidència científica disponible. Aquestes línies de maneig, a banda de considerar el tractament simptomàtic individualitzat i la TCC i l'exercici físic gradual, haurien de valorar també la necessitat d'incorporar altres teràpies educacionals i de suport psicològic i social així com potenciar una bona relació metge-pacient.

Per als finançadors/proveïdors de serveis

- El desconeixement causal així com l'absència d'un tractament curatiu/definitiu en l'SFC fa necessari, per tal de poder fer un seguiment integral dels afectats, recomanar la disponibilitat d'un nombre limitat d'unitats o consultes pluridisciplinàries (internistes, reumatòlegs, psicòlegs, psiquiatres, rehabilitadors, assistents socials) específiques d'SFC o que considerin aquests pacients.

En aquest sentit, no tan sols és important reconèixer la tasca desenvolupada pels diferents serveis dels hospitals descrits en l'apartat de situació a Catalunya, sinó també l'experiència acumulada per tots ells en el maneig integral d'aquests pacients. I, per tant, potser, en aquests moments no cal crear noves consultes o unitats d'SFC sinó tan sols utilitzar les tres existents com a centres de referència per a l'àmbit assistencial públic (Hospital Clínic i Provincial de Barcelona, Hospital General de la Vall d'Hebron i Hospital de Bellvitge "Prínceps d'Espanya) i potenciar les relacions amb altres serveis del propi centre o amb d'altres per tal d'optimitzar els recursos disponibles. Abans de la consolidació com a centres de referència, on entre d'altres funcions, s'hauria de confirmar el diagnòstic dels pacients derivats de l'atenció primària per sospita de patir aquesta síndrome, per exemple, seria bo consensuar instruments de mesura, pautes de tractament i seguiment dels afectats per l'SFC, entre d'altres, per tal d'homogeneitzar actuacions i possibilitar comparacions posteriors de resultats. Entre els potencials impactes de l'existència d'aquests centres de referència a nivell hospitalari, juntament amb l'aplicació del protocol d'actuació a l'atenció primària desenvolupat pel grup de treball del Servei Català de la Salut (vegeu apartat de recomanacions per als decisors), s'hauria d'esperar un descongestionament de l'assistència en els serveis implicats d'aquest últim àmbit

(segons alguns internistes, el temps de consulta en malalts d'SFC és molt superior a la mitjana, [1 hora vs. 10-13 minuts]) i una major eficiència en les proves complementàries sol·licitades per tal de realitzar el diagnòstic diferencial.

Atesa l'experiència i resultats de la Unitat de Dolor Crònic de l'Hospital Clínic de Barcelona (vegeu apartat de situació a Catalunya), tot i no atendre pacients d'SFC, seria recomanable la seva consideració en l'aplicació de la TCC, bé mitjançant la integració dels afectats d'SFC com uns pacients més (teòricament possible, atesa la presència de fatiga considerable en més del 70% de pacients atesos a l'actualitat) o el recolzament metodològic o de suport per tal d'endegar programes terapèutics similars a algun altre Servei dels ja esmentats amb un seguiment exhaustiu dels resultats obtinguts.

- Una gran quantitat de tractaments farmacològics, no farmacològics i alternatius prescrits en l'SFC no disposen d'evidència científica ferma sobre la seva eficàcia en aquesta síndrome. Això fa necessari que només es recomanin els tractaments que disposin d'evidència científica consistent i que els altres, en el cas d'introduir-se, es realitzin exclusivament en els centres de referència o en un nombre limitat de centres de determinades característiques (hospitals universitaris) i sota un protocol d'investigació.

Per a la política sanitària/decisors

- S'hauria de recomanar la participació dels diversos professionals dels àmbits sanitaris implicats en el maneig d'aquests pacients en l'elaboració d'una única guia d'actuació fonamentada en l'evidència científica de millor qualitat metodològica disponible que, a més, compti amb la participació i/o acceptació de les societats científiques a més de les associacions, fundacions i grups de suport creats en relació a aquesta síndrome.

En relació a l'anterior, cal comentar que des del Servei Català de la Salut, i en concret de la Divisió d'Atenció Hospitalària de l'Àrea Sanitària, el mes de desembre de 2000 es va constituir un grup de treball pluridisciplinari i dels diferents àmbits implicats sobre l'SFC i la fibromiàlgia amb l'objectiu d'elaborar un protocol d'actuació a l'Atenció primària consensuat sobre aquestes dues entitats clíniques. Properament, es disposarà dels documents definitius, un adreçat a l'SFC i un altre a la fibromiàlgia.

Per als afectats per l'SFC i familiars

- S'hauria d'informar a l'afectat i als seus familiars sobre el pronòstic crònic d'aquesta síndrome i, especialment, sobre el fet que patir-la no sembla augmentar el risc de desenvolupar altres problemes de salut ni tampoc d'incrementar la mortalitat.
- Atès el paper proactiu que adopta avui dia bona part de la població en la cerca d'informació en relació al seu estat de salut, s'hauria d'informar als afectats, per tal de minimitzar les possibles confusions, de l'ús actual de diferents termes per definir aquesta síndrome (síndrome de fatiga crònica, encefalomièlitis miàlgica o síndrome de disfunció immune i fatiga crònica) així com sobre l'estat de coneixement envers aquesta síndrome. En aquest sentit, l'accés a informació mèdica per diferents mitjans fa necessari recomanar cautela davant d'alternatives de tractament novedoses, per tal d'evitar expectatives infundades.
- Caldria informar de l'existència d'associacions d'SFC on l'afectat i els seus familiars poden trobar, a més d'informació, recolzament de qualsevol tipus, sempre i quan la vinculació amb aquest fòrums no reforci en casos individuals percepcions de cronicitat i discapacitat.

Per a la recerca

- Davant de l'absència d'un coneixement exhaustiu de l'etiopatogènia subjacent a l'SFC, és molt important continuar investigant en aquest camp. A més, d'aquest coneixement probablement es derivaran tractaments efectius que puguin substituir, o almenys reduir, l'actual ús de teràpies simptomàtiques fins a identificar el tractament curatiu o que generi remissions de llarga durada, que no deixa de ser una de les altres línies de recerca a recomanar. La participació en estudis multicèntrics nacionals i internacionals afavoriria també el progrés en tots aquells aspectes a desenvolupar.
- En el cas de teràpies amb resultats prometedors, la seva introducció hauria de ser mediada per un protocol d'investigació d'assaig clínic i en un nombre limitat de centres universitaris mitjançant un abordatge pluridisciplinari. De totes maneres, no s'hauria d'obviar que els registres de casos, quan estan creats per als objectius per als quals s'exploten i són complimentats de forma exhaustiva i sistemàtica, constitueixen fonts d'informació secundària molt eficients.
- Caldria investigar més sobre el paper que juguen determinats factors sobre el pronòstic evolutiu de l'SFC, especialment el d'aquells factors identificats com a no classificables per resultats contradictoris en l'evidència disponible o per manca d'aquesta.
- Seria aconsellable la realització d'un seguiment de l'eventual implementació de les línies d'actuació sobre el maneig de l'SFC en la pràctica clínica per valorar la seva factibilitat i impacte així com l'adequació als propòsits descrits en aquest informe.
- En el cas de la TCC, actualment l'alternativa terapèutica que sembla ser més eficaç, cal continuar investigant sobre els següents aspectes: a) realitzar assaigs clínics de qualitat per tal d'estimar l'eficàcia en adults amb SFC de forma més precisa mitjançant la síntesi quantitativa de les dades dels estudis i amb un major seguiment (almenys 12 mesos); b) realitzar assaigs sobre casos d'SFC de menor i major gravetat que l'atesa habitualment a les consultes externes; c) realitzar assaigs sobre la TCC grupal i en règim d'ingrés hospitalari en comparació amb el tractament mèdic habitual i en comparació amb el programa d'exercici físic gradual; i d) realitzar estudis d'efectivitat de la TCC en les condicions de pràctica clínica habitual per tal d'objectivar els bons resultats dels assaigs clínics realitzats.

ANNEXOS: Qualitat metodològica de l'evidència científica

Annex I: Guia australiana

L'elaboració i la gradació de la qualitat de l'evidència de la guia de pràctica clínica australiana (Taula 13)¹⁶ ha estat fonamentada, en modificacions de guies elaborades anteriorment.^{90,94,95}

Taula 13. Escala de qualitat metodològica de l'evidència científica

| Grau d'evidència | | Definició |
|------------------|-------|---|
| I | | Evidència concloent (coherent) obtinguda de més de dos estudis controlats i aleatoritzats independents o de dos estudis epidemiològics de base poblacional independents. Els estudis inclosos en aquest nivell presenten una potència estadística suficient, una metodologia rigorosa i la mostra dels pacients inclosos és representativa. Alternativament, s'inclouen en aquest nivell la metaanàlisi d'estudis ben caracteritzats de grandària mostral més petita. |
| II | | Evidència concloent (coherent) obtinguda de dos estudis controlats i aleatoritzats de centres independents, un estudi multicèntric aleatoritzat i controlat o un estudi epidemiològic de base poblacional. Els estudis inclosos en aquest nivell presenten una potència estadística suficient, una metodologia rigorosa i la mostra dels pacients inclosos és representativa. |
| III | III-1 | Evidència concloent (coherent) obtinguda de 2 o més estudis controlats i ben dissenyats realitzats per un únic grup d'investigació. |
| | III-2 | Evidència concloent (coherent) obtinguda de més d'un estudi però amb limitacions metodològiques com ara una potència estadística limitada o mostres de pacients no representatives. |
| | III-3 | Evidència obtinguda d'un únic estudi de casos i controls o d'un estudi d'una cohort seleccionada. |
| | III-4 | Evidència discrepant obtinguda de 2 o més estudis controlats ben dissenyats. |
| IV | | Opinions consensuades d'autoritats reconegudes fonamentades en l'experiència clínica i/o informes descriptius. |

Annex II: Grup Cochrane

El grup Cochrane valora la qualitat metodològica de les revisions sistemàtiques segons els 6 criteris següents¹⁷:

- 1) Va ser el tractament assignat emmascarat abans de l'assignació?
- 2) Van ser els resultats dels pacients que van abandonar l'estudi descrits i inclosos en l'anàlisi?
- 3) Van ser clarament definides i vàlides les mesures de resultat?
Van ser els avaluadors del resultat cegats pel que fa a l'estat del tractament?
Va ser apropiat el període de seguiment?
- 4) Es van presentar i comparar les característiques de base que eren importants?
- 5) Van ser idèntics els programes d'atenció, apart dels d'intervencions?
- 6) Van ser clarament definits els criteris d'inclusió i exclusió?

El compliment o no dels criteris anteriors, permet classificar les revisions sistemàtiques en tres categories de qualitat:

- categoria A: qualitat alta (compliment de tots els criteris)
- categoria B: qualitat moderada (compliment parcial d'un o més criteris)
- categoria C: qualitat baixa (no compliment d'un o més criteris)

BIBLIOGRAFIA

1. Holmes GP, Kaplan JE, Gantz NM, Komaroff AL, Schonberger LB, Straus SE *et al.* *Chronic fatigue syndrome: a working case definition.* *Ann Intern Med* 1988; 108(3):387-389.
2. CIM 9 MC. *Classificació Internacional de Malalties.* 9a. Revisió. Modificació Clínica. Volum 1 Malalties: Llista Tabular. 2a ed. Barcelona: Generalitat de Catalunya. Departament de Sanitat i Seguretat Social; Govern d'Andorra. Conselleria de Treball i Benestar Social; Govern Balear. Conselleria de Sanitat i Seguretat Social; Generalitat Valenciana. Conselleria de Sanitat i Consum, 1993.
3. CIM 9 MC. *Classificació Internacional de Malalties.* 9a. Revisió. Modificació Clínica. Volum 2 Malalties: Índex Alfabètic. 2a ed. Barcelona: Generalitat de Catalunya. Departament de Sanitat i Seguretat Social; Govern d'Andorra. Conselleria de Treball i Benestar Social; Govern Balear. Conselleria de Sanitat i Seguretat Social; Generalitat Valenciana. Conselleria de Sanitat i Consum, 1993.
4. Galard C, Juncadella E, Hernández A, Maymó N. *El síndrome de fatiga crónica: ¿ignorado en atención primaria?* [carta]. *Aten Primaria* 1995; 15(9):587-588.
5. Barsky AJ, Borus JF. *Functional somatic syndromes.* *Ann Intern Med* 1999; 130(11):910-921.
6. Straus SE. *Síndrome de fatiga crónica.* Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci JB, Kasper DL, editors. A: Harrison. *Principios de medicina interna.* Madrid: McGraw-Hill - Interamericana de España, 1994: 2767-2769.
7. Buades J. *Astenia.* Rodés J, Guardia J, editors. A: *Medicina interna.* Barcelona: Masson, SA, 1999:73-5.
8. Aguado JM, Rodríguez JJ. Infeccions pel virus d'Epstein-Barr: mononucleosi infecciosa, infeccions per virus herpes de tipus 6. A: P. Farreras, editor. *Medicina Interna.* Madrid, España: Harcourt Brace de España, 1997:2525-2529.
9. Schooley RT. *Síndrome de fatiga crónica.* A: Mandell GL, Douglas G, Bennet JE, editors. *Enfermedades infecciosas. Principios y prácticas.* Buenos Aires: Editorial Panamericana, 1997: 459-1463.
10. Engleberg NC. *Chronic fatigue syndrome.* A: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, editors. *Principles and practices of infectious diseases. Volume 1.* Philadelphia, Pennsylvania: Churchill Livingstone, 2000:1529-1534.
11. <http://www.noah.cuny.edu/sp/wellconn/spchronicftge.html>, consultado el 23/6/00.
12. <http://www.acscfcm.org/queesca1.htm>, consultado el 23/6/00. 2000.
13. Fukuda K, Straus SE, Hickie I, Sharpe MC, Dobbins JG, Komaroff A. *The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study.* *International Chronic Fatigue Syndrome Study Group.* *Ann Intern Med* 1994; 121(12):953-959.
14. ECRI. *Chronic fatigue syndrome: diagnosis and treatment. Executive Briefings.* 1994;1-9.
15. Best L. *Cognitive behavioural therapy in the treatment of chronic fatigue syndrome.* 1996. [Consultado en: <http://www.epi.bris.ac.uk/rd/publicat/dec/dec50.htm>, el 7/7/00].
16. *Draft guidelines developed by a Working Group convened by the Royal Australasian College of Physicians,* 1997. [Consultado en: <http://www.mja.com.au/public/guides/cfs/cfs1.html>, el 23/02/01].
17. Price JR, Couper J. *Cognitive behaviour therapy for adults with chronic fatigue syndrome (Cochrane Review).* A: *Update Software, editor The Cochrane Library.* Oxford:2000.
18. Pemberton S, Hatcher S, Stanley P, House A. *Chronic fatigue syndrome: a way forward.* *British Journal of Occupational Therapy* 1994; 57:381-383.
19. Butler S, Chalder T, Ron M, Wessely S. *Cognitive behaviour therapy in chronic fatigue syndrome.* *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54(2):153-158.
20. Chalder T, Butler S, Wessely S. *Self-help treatment of chronic fatigue syndrome.* *Behav Cogn Psychother* 1996; 24:351-365.
21. Cox DL, Findle LJ. *Is chronic fatigue syndrome treatable in a NHS environment?* *Clinical Rehabilitation* 1994; 8:76-80.
22. Friedberg F, Krupp LB. *A comparison of cognitive behavioral treatment for chronic fatigue syndrome and primary depression.* *Clin Infect Dis* 1994; 18(Suppl.1): S105-S110.
23. Fulcher KY, White PD. *Randomised controlled trial of graded exercise in patients with the chronic fatigue syndrome.* *BMJ* 1997; 314(7095):1647-1652.
24. Chalder T, Wallace P, Wessely S. *Self-help treatment of chronic fatigue in the community: A randomized controlled trial.* *British Journal of Health Psychology* 2000; 2:189-197.
25. Wearden A, Morriss R, Mullis R, Strickland P, Pearson D, Appleby L *et al.* *A double-blind, placebo controlled treatment trial of fluoxetine and a graded exercise programme for chronic fatigue syndrome* [Resum]. *Anglo-Portuguese Consultation-Liaison Psychiatry Conference, 1996 Lisbon.*
26. Buchwald D, Umali P, Umali J, Kith P, Pearlman T, Komaroff AL. *Chronic fatigue and the chronic fatigue syndrome: prevalence in a Pacific Northwest health care system.* *Ann Intern Med* 1995; 123(2):81-88.
27. Lloyd AR, Hickie I, Boughton CR, Spencer O, Wakefield D. *Prevalence of chronic fatigue syndrome in an Australian population.* *Med J Aust* 1990; 153(9):522-528.
28. Deale A, Chalder T, Marks I, Wessely S. *Cognitive behaviour therapy for chronic fatigue syndrome: a randomized controlled trial.* *Am J Psychiatry* 1997; 154(3):408-414.

29. Sharpe M, Hawton K, Simkin S, Surawy C, Hackmann A, Klimes I *et al.* *Cognitive behaviour therapy for the chronic fatigue syndrome: a randomized controlled trial.* *BMJ* 1996; 312(7022):22-26.
30. Schluederberg A, Straus SE, Peterson P, Blumenthal S, Komaroff AL, Spring SB *et al.* *NIH conference. Chronic fatigue syndrome research. Definition and medical outcome assessment.* *Ann Intern Med* 1992; 117(4):325-331.
31. Sharpe MC, Archard LC, Banatvala JE, Borysiewicz LK, Clare AW, David A *et al.* *A report—chronic fatigue syndrome: guidelines for research.* *J R Soc Med* 1991;84(2):118-121.
32. Lloyd AR, Wakefield D, Boughton C, Dwyer J. *What is myalgic encephalomyelitis?* *Lancet* 1988;1(8597):1286-1287.
33. Dawson J. *Consensus on research on fatigue syndrome.* *BMJ* 1990;300:832.
34. Izquierdo C, Ibáñez JA, Sánchez A. *Síndrome de fatiga crónica* [carta]. *Aten Primaria* 1995;16(10):647.
35. Katon W, Russo J. *Chronic fatigue syndrome criteria. A critique of the requirement for multiple physical complaints.* *Arch Intern Med* 1992; 152(8):1604-1609.
36. Straus SE. *Defining the chronic fatigue syndrome* [editorial]. *Arch Intern Med* 1992;152:1569-1570.
37. Rest J. *The chronic fatigue syndrome.* *Ann Intern Med* 1995;123(1):74-75.
38. Herreros B, Benages A, Sanchix V. *Síndrome del intestino irritable: diagnóstico.* *JANO Medicina y Humanidades* 2000;59[1349]:59-68.
39. Straus SE, Gluckman SJ. *Clinical features of chronic fatigue syndrome.* UpToDate®, editor. Vol.8 No.2. 2000.
40. Goldenberg D., Simms R., Geiger A., Komaroff A. *High frequency of fibromyalgia in patients with chronic fatigue seen in a primary care practice.* *Arth Rheumat* 1990;33(3):381-387.
41. Buchwald D. *Fibromyalgia and chronic fatigue syndrome: similarities and differences.* *Rheum Dis Clin N Am* 1996;22:219-243.
42. Wolfe F, Smythe H, Yunus M, Bombardier C, Goldenberg D., Tugwell P *et al.* *The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia: report of the multicenter criteria committee.* *Arth Rheumat* 1990;33:160-172.
43. Wolfe F, Ross K, Andersons J, Russell IJ, Hebert L. *The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population.* *Arth Rheumatol* 1995;38:19-28.
44. Herrero-Beaumont G, Pérez M, Sans J, Lience E. *Malalties extraarticulares.* A: P. Farreras, editor. *Medicina Interna.* Madrid, España: Harcourt Brace de España, 1997:1057.
45. Miro O, Font C, Fernández-Solà J, Casademont J, Pedrol E, Grau JM *et al.* *Síndrome de fatiga crónica: estudio clínico-evolutivo de 28 casos.* *Med Clin (Barc)*1997;108(15):561-565.
46. Peterson PK, Shepard J, Macres M, Schenck C, Crosson J, Rechtman D *et al.* *A controlled trial of intravenous immunoglobulin G in chronic fatigue syndrome.* *Am J Med* 1990; 89:554-560.
47. Alegre J, Cervera C, Sarrapio J, Domingo E, Vázquez A, García-Quintana AM *et al.* *A descriptive analysis of the epidemiological, serologic and virologic characteristics of the patients with the chronic fatigue syndrome in Spain* [Resum]. *Fifth International Conference. American Association for Chronic Fatigue Syndrome (AACFS).* Seattle, 2001.
48. Steele L, Dobbins JG, Fukuda K, Reyes M, Randall B, Koppelman M *et al.* *The epidemiology of chronic fatigue in San Francisco.* *Am J Med* 1998;105(3A):83S-90S.
49. Jason LA, Richman JA, Rademaker AW, Jordan KM, Plioplys AV, Taylor RR *et al.* *A community-based study of chronic fatigue syndrome.* *Arch Intern Med* 1999; 159(18):2129-2137.
50. Dobbins JG, Randall B, Reyes M, Steele L, Livens EA, Reeves WC. *Prevalence of chronic fatiguing illness among adolescents in the United States.* *J Chron Fat Synd* 1997; 3:15-28. [Consultado en: <http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/cfs/pub5.htm/>, el 14/07/2000].
51. Arzomand ML. *Chronic fatigue syndrome among school children and their special education needs* [Resum]. *J Chron Fat Synd* 1999;5:59-69.
52. Bertolín JM, Bertolín V. *Síndrome de fatiga crónica: investigaciones biológicas y psicopatológicas.* *Med Clin (Barc)*1993;101(2):67-75.
53. Gascon J, Marcos T, Vidal J, Garcia-Forcada A, Corachan M. *Cytomegalovirus and Epstein-Barr Virus Infection as a Cause of Chronic Fatigue Syndrome in Travelers to Tropical Countries.* *J Travel Med* 1995; 2(1):41-44.
54. Tirelli U, Chierichetti F, Tavio M, Simonelli C, Bianchin G, Zanco P *et al.* *Brain positron emission tomography (PET) in chronic fatigue syndrome: preliminary data.* *Am J Med* 1998; 105(3A):54S-58S.
55. Doolittle GC, Allen A. *Practising oncology via telemedicine.* *J Telemed Telecare* 1997; 3:63-70.
56. Randall DA, Hoffer ME. *Complications of tonsillectomy and adenoidectomy.* *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 118:61-68.
57. Robinson K, Gathehouse S, Browning GG. *Measuring patient benefit from otorhinolaryngological surgery and therapy.* *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1996; 105:415-422.
58. Goldberg D, Williams P. *User's guide to the general health questionnaire.* A: Berkshire: NFER-Nelson, 1988.
59. Zigmond A, Snaith RP. *The hospital anxiety and depression scale.* *Acta psychiatr Scand* 1983;67:361-370.
60. Gilbody SM, House AO, Sheldon T. *Routinely administered questionnaires for depression and anxiety: systematic review.* *BMJ* 2001;322: 406-409.
61. Reid S, Chalder T, Cleare A, Hotopf M, Wessely S. *Chronic fatigue syndrome.* *BMJ* 2000; 320(7230):292-296.
62. Rowe KS. *Five-year follow-up of young people with chronic fatigue syndrome following the double blind randomised controlled intravenous gammaglobulin trial* [Resum]. *J Chron Fat Synd* 1999; 5(3):97-107. [Consultado en: <http://publ.ac.uk/journals/soc/jcfs/v05n0304.htm>, el 2/02/01].

63. Natelson B.H., Cheu J., Hill N., Bergen N., Korn L., Denny T. *et al.* Single-blind, placebo phase-in trial of two escalating doses of selegiline in the chronic fatigue syndrome. *Neuropsychobiology* 1998; 37(3):150-154.
64. Warren G, McKendrick M, Peet M. *The role of essential fatty acids in chronic fatigue syndrome. A case-controlled study of red-cell membrane essential fatty acids (EFA) and a placebo-controlled treatment study with high dose of EFA.* *Acta Neurol Scand* 1999; 99(2):112-116.
65. Behan PO, Behan WM, Horrobin D. *Effect of high doses of essential fatty acids on the postviral fatigue syndrome.* *Acta Neurol Scand* 1990; 82(3):209-216.
66. Forsyth L.M., Preuss H.G., MacDowell A.L., Chiazzie L.Jr., Birkmayer G.D., Bellanti J.A. *Therapeutic effects of oral NADH on the symptoms of patients with chronic fatigue syndrome.* *Annals of Allergy, Asthma, & Immunology* 1999; 82(2):185-191.
67. Prins JB, Bleijenberg G, Bazekmans E, Elving LD, de Boo TM, Severens JL *et al.* *Cognitive behaviour therapy for chronic fatigue syndrome: a multicentre randomised controlled trial.* *Lancet* 2001;357: 841-847.
68. Wearden A, Morriss R, Mullis R, Strickland P, Pearson D, Appleby L *et al.* *Randomised, double-blind, placebo-controlled treatment trial of fluoxetine and graded exercise for chronic fatigue syndrome.* *British Journal of Psychiatry* 1998; 172:485-490.
69. Powell P, Bentall RP, Nye FJ, Edwards RH. *Randomised controlled trial of patient education to encourage graded exercise in chronic fatigue syndrome.* *BMJ* 2001; 322:1-5.
70. Cleare A.J., Heap E., Malhi G.S., Wessely S., O'Keane V., Miell J. *Low-dose hydrocortisone in chronic fatigue syndrome: a randomised crossover trial.* *Lancet* 1999; 353(9151):455-458.
71. McKenzie R, O'Fallon A, Dale J, Demitrack M, Sharma G, Deloria M *et al.* *Low-dose hydrocortisone for treatment of chronic fatigue syndrome: a randomized controlled trial.* *JAMA* 1998; 280(12):1061-1066.
72. Peterson PK, Pheley A, Schroepfel J, Schenck C, Marshall P, Kind A *et al.* *A preliminary placebo-controlled crossover trial of fludrocortisone for chronic fatigue syndrome.* *Arch Intern Med* 1998; 158(8):908-914.
73. Moorkens G., Wynants H., Abs R. *Effects of growth hormone treatment in patient with chronic fatigue syndrome: a preliminary study.* *Growth Horm IGF Res* 1998;8(Suppl.B):131-133.
74. Rowbottom D., Keast D., pervan Z., Goodman C., Bhagat C., Kakulas B. *et al.* *The role of glutamine in the aetiology of the chronic fatigue syndrome: A prospective study.* *J Chron Fat Synd* 1998; 4(2):3-22.
75. Vedhara K., Llewelyn M.B., Fox J.D., Jones M., Jones R., Clements G.B. *et al.* *Consequences of live poliovirus vaccine administration in chronic fatigue syndrome.* *Journal of Neuroimmunology* 1997; 75(1-2):183-195.
76. Burton T. *Es posible vivir con un trozo menos de cráneo [Edición española Madrid, 15 de noviembre de 1999].* *The Wall Street Journal.*
77. Payne A, Blanchard EB. *A controlled comparison of cognitive therapy and self-help support groups in the treatment of irritable bowel syndrome.* *J Consult Clin Psychol* 1995; 63:779-786.
78. van Dulmen AM, Fennis JF, Bleijenberg G. *Cognitive-behavioral group therapy for irritable bowel syndrome: effects and long-term follow-up.* *Psychosom Med* 1996; 58(5):508-514.
79. Lloyd AR, Hickie I, Brockman A, Hickie C, Wilson A, Dwyer J *et al.* *Immunologic and psychologic therapy for patients with chronic fatigue syndrome: a double-blind, placebo-controlled trial.* *Am J Med* 1993; 94(2):197-203.
80. Lloyd A., Pender H. *The economic impact of chronic fatigue syndrome.* *Med J Australia* 1992;157:599-601.
81. Cervera C, Ruiz E, Domingo E, Sarrapio J, Vázquez A, García-Quintana A *et al.* *Valoración de la morbilidad laboral en 59 pacientes con síndrome de fatiga crónica [Resum].* *Rev Clin Esp* 2000;200(Supl 1):113.
82. Wilson A, Hickie I, Lloyd A, Hadzi-Pavlovic D, Boughton C, Dwyer J *et al.* *Longitudinal study of outcome of chronic fatigue syndrome.* *BMJ* 1994; 308(6931):756-759.
83. Joyce J, Hotopf M, Wessely S. *The prognosis of chronic fatigue and chronic fatigue syndrome: a systematic review.* *QJM* 1997; 90(3):223-233.
84. Carter BD, Edwards JF, Kronenberger WG, Michalczyk L, Marshall GS. *Case control study of chronic fatigue in pediatric patients.* *Pediatrics* 1995; 95(2):179-186.
85. Feder HM, Dworkin PH, Orkin C. *Outcome of 48 pediatric patients with chronic fatigue. A clinical experience.* *Arch Fam Med* 1994;3(12):1049-1055.
86. *Protocolos para valoración de astenia crónica en la Atención Primaria y en una Unidad especializada, elaborado por el Servicio de Medicina Interna, Hospitales Vall d'Hebron, 2001 [documento interno].*
87. Balbuena A, Berrios GE, Fernandez de Larrinoa P. *Medición clínica en psiquiatría y psicología.* 2001.
88. Alegre J, Cervera C, Ruiz E, Sarrapio J, Domingo E, Vazquez A *et al.* *Results of the fatigue impact scale evaluation in 57 patients with chronic fatigue syndrome in Spain [Resum].* *Fifth International Conference. American Association for Chronic Fatigue Syndrome (AACFS).* Seattle, 2001.
89. Ware J, Sherbourne CT. *The MOS 36 item short form health survey (SF36).* *Medical Care* 1992;30:473-483.
90. Sackett D. *Cochrane collaboration [carta].* *BMJ* 1994; 309:1514-1515.
91. <http://www.cfids.org/news/prev.html>, consultado el 14/7/00.
92. Pariente P, Smith M. *Detection of the anxiety-depressive disorders in liais psychiatry. Contribution of the General Health Questionnaire.* *Encephale* 1990; 16[6]:459-464.
93. AACFS *Position paper on assisted suicide.* 1996 [consultado en: <http://www.aafcs.org/html/suicide.htm>, el 1/02/01].
94. *National Health and Medical Research Council (NHMRC). Guidelines for the development and implementation of clinical practice guidelines.* Canberra: NHMRC, 1995.

95. Sackett DL, Rosenberg WMC, Muir Gray JA, *et al.* *Evidence based medicine: what it is and what it isn't.* BMJ 1996;312:71-2.

96. Goudsmit EM. *The psychological aspects and management of chronic fatigue syndrome.* Unpublished PhD Thesis, Brunel University 1996.

97. Zhang X, *et al.* *Short-term psychotherapy of 107 neurasthenia cases.* Acta Academiae Medicinae Hebei 1989;10(4):349-351.

INFORMES D'AVALUACIÓ AATM

- MD. Estrada. **Síndrome de fatiga crònica**. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. Servei Català de la Salut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Abril de 2001 (català)
- M. Espallargues, P. Gallo, JMV. Pons, L. Sampietro-Colom. **Situació i abordatge de les llistes d'espera a Europa**. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. Servei Català de la Salut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Novembre de 2000 (català)
- M. Serra-Prat, M. Espallargues, P. Gallo, E. Torné. **Prescripció d'antiretrovirals a Catalunya**. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. Servei Català de la Salut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Juny de 2000 (català)
- P. Gallo, M. Serra-Prat, A. Granados. **Equitat en la provisió de serveis sanitaris a Catalunya**. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. Servei Català de la Salut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Juny 2000 (català, castellà i anglés)
- JMV. Pons. **Membranes d'alta permeabilitat en l'hemodiàlisi**. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. Servei Català de la Salut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Maig de 2000 (català)
- R. Gallego. **Tipus d'agències i estructures pres-supostàries: Anàlisi de la separació entre comprador i proveïdor en l'administració sanitària catalana**. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. Servei Català de la Salut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Abril 2000 (català, castellà i anglés)
- I. Larizgoitia, MD. Estrada, A. Garcia-Altés. **FSH-recombinant com a adjuvant en la reproducció assistida. Algunes dades sobre eficàcia i eficiència de l'FSH recombinant en relació amb l'FSH d'origen urinari**. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. Servei Català de la Salut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Febrer 2000 (català, castellà i anglés)
- M. Serra Prat. **Cribatge neonatal de la fibrosi quística**. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. Servei Català de la Salut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Gener 2000
- JMV. Pons. **El tractament d'infusió subcutània contínua d'insulina amb bomba portàtil en malalts amb diabetis tipus 1**. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. Servei Català de la Salut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Gener 2000 (català i castellà)
- MD. Estrada. **Eficàcia i seguretat de la lipoplàstia per ultrasons interna (o endotermòlisi)**. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia Mèdica. Servei Català de la Salut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Novembre 1999 (català)
- I. Larizgoitia. **Amigdalectomia: evidència científica, pràctica clínica i incerteses**. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia Mèdica. Servei Català de la Salut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Maig 1999 (català i castellà)
- C. Almazán, P. Gallo. **Avaluació de l'aplicació de la telemedicina en neurocirurgia: Benefici clínic de la telemedicina. Avaluació econòmica de la telemedicina**. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia Mèdica. Servei Català de la Salut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Maig 1999 (anglès)
- JMV. Pons. **Elements per a la millora de l'efectivitat i l'eficiència en la substitució protètica de maluc**. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia Mèdica. Servei Català de la Salut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Abril 1999 (català)
- JMV. Pons. **L'allargament d'extremitats en l'acon-droplàsia**. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia Mèdica. Servei Català de la Salut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Abril 1999 (català)
- I. Larizgoitia. **Eficàcia i efectivitat del làser Holmium: Yag en cirurgia ortopèdica**. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia Mèdica. Servei Català de la Salut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Març 1999 (castellà i anglés)
- C. Almazán. **Els efectes dels camps magnètics residencials en la població infantil**. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia Mèdica. Servei Català de la Salut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Gener 1999 (català)



Indiqueu l'informe de l'Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques que desitgeu rebre:

Títol: _____

Idioma: ° català ° castellà ° anglès

Dades del sol·licitant:

Nom i cognoms: _____

Centre: _____

Adreça: _____

Ciutat: _____ Codi Postal: _____ País: _____

Telèfon: _____ Fax: _____ E-mail: _____

- AJ. Jovell, M. Aymerich, A. García-Altés, M. Serra-Prat. **Guia de pràctica clínica del tractament eradicador de la infecció per *Helicobacter pylori* associada a l'úlcer duodenal a l'atenció primària**. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia Mèdica. Servei Català de la Salut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Setembre 1998 (català)
- M. Aymerich, A. García-Altés, AJ. Jovell. **Revisió de l'evidència científica de les implicacions clíniques i econòmiques de la resistència bacteriana a la vancomicina**. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia Mèdica. Servei Català de la Salut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Gener 1998 (català).
- M. Aymerich, C. Almazán, AJ. Jovell. **Avaluació de l'ecografia obstètrica per al control de l'embaràs a l'atenció primària**. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia Mèdica. Servei Català de la Salut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Novembre 1997 (català i castellà)
- JMV. Pons. **La terapèutica inhalatòria amb òxid nítric**. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia Mèdica. Servei Català de la Salut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Juny 1997 (català).
- M. Serra-Prat, M. Aymerich, E. Jovell, AJ. Jovell. **Eficàcia i seguretat del tractament trombolític en el tromboembolisme pulmonar**. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia Mèdica. Servei Català de la Salut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Juny 1997 (català).
- G. Oliva, C. Almazán. **Anàlisi del MTI Photoscreener™ per a la detecció precoç d'anomalies visuals en la infància**. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia Mèdica. Servei Català de la Salut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Març 1997 (català i castellà).
- AHFMR, SBU, AATM, OSTEBA, NHS-CRD. **Efectivitat del cribatge amb densitometria òssea i de l'ús del tractament hormonal substitutiu i de la calcitonina de salmó inhalada en l'osteoporosi. Primer projecte de col.laboració internacional de la International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)**. Edmonton: Canadà; Setembre 1996 (castellà i anglès).
- M. Bos, P. Carlsson, S. Kooij, L. Liaropoulos, L. Sampietro-Colom, J. Schilling i el subgrup "Technology Assessment and Insurance Coverage" del Projecte EUR-ASSESS. **El paper de l'avaluació de la tecnologia mèdica en l'establiment de polítiques de cobertura de serveis: el cas del tractament invasiu en cardiologia en cinc països europeus**. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia Mèdica. Servei Català de la Salut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Desembre 1996 (català i anglès).
- MD. Estrada. **Registre d'equipaments de tecnologia mèdica a Catalunya (31 de Maig de 1997)**. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia Mèdica. Servei Català de la Salut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Febrer 1997 (català).
- JMV. Pons, A. Granados. **El desfibril.lador automàtic implantable: l'experiència catalana (1989-1995) i elements en la seva avaluació**. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia Mèdica. Servei Català de la Salut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Gener 1997 (català).
- Departament d'Òptica i Optometria, Universitat Politècnica de Catalunya), L. Sampietro-Colom. **Comparació de productes sanitaris: complements per a cirurgia ocular**. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia Mèdica. Servei Català de la Salut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Juliol 1996 (català i castellà).
- JMV. Pons, AJ. Jovell. **Els trombolítics sistèmics en l'infart cerebral agut**. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia Mèdica. Servei Català de la Salut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Novembre 1996 (català i castellà).
- JM. Borràs, coordinador. **El cribatge de càncer de mama a Catalunya: cost-efectivitat, impacte assistencial i cost del tractament del càncer de mama**. Barcelona: Institut Català d'Oncologia i Agència d'Avaluació de Tecnologia Mèdica. Servei Català de la Salut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Novembre 1996 (català i castellà).
- JMV. Pons, **La revascularització transmiocàrdica amb làser**. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia Mèdica. Servei Català de la Salut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Novembre 1996 (català i castellà).
- M. Aymerich, AJ. Jovell. **Revisió de l'evidència científica dels productes comercials basats en els camps electro-magnètics**. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia Mèdica. Servei Català de la Salut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Agost 1996 (català i castellà)
- Departament d'Enginyeria Electrònica. (Universitat Politècnica de Catalunya), L. Sampietro-Colom. **Comparació de productes sanitaris: marcapassos, desfibril.ladors, sondes i elèctrodes**. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia Mèdica. Servei Català de la Salut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Juny 1996 (català i castellà).
- Departament d'Òptica i Optometria (Universitat Politècnica de Catalunya), L. Sampietro-Colom. **Comparació de productes sanitaris: lents intraoculars**. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia Mèdica. Servei Català de la Salut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Febrer 1996 (català)
- L. Sampietro-Colom. **Comparació de productes sanitaris: oxigenadors i reservoris (venosos i cardiotomies)**. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia Mèdica. Servei Català de la Salut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Octubre 1995 (català i castellà).
- L. Sampietro-Colom. **Comparació de productes sanitaris: làsers Dye**. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia Mèdica. Servei Català de la Salut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Setembre 1995 (català i castellà).
- JMV. Pons. **Comparació de productes sanitaris: els implants valvulars cardíacs**. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia Mèdica. Servei Català de la Salut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Octubre 1995 (català i castellà).
- L. Sampietro-Colom. **Queratectomia fototerapèutica amb làser Excímer**. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia Mèdica. Servei Català de la Salut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Juliol 1995 (català i castellà).
- Grup de treball sobre la calcitonina. **La calcitonina en el tractament de l'osteoporosi idiopàtica**. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia Mèdica. Servei Català de la Salut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Setembre 1995 (català).
- C. Almazán, JM. Borràs, MLI. de la Puente, A. Giménez, A. Granados. **Aproximació a la utilització de la mamografia de cribatge en dues regions sanitàries**. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia Mèdica. Servei Català de la Salut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Gener 1995 (català i castellà).

- A. Boland, L. Sampietro-Colom. **Avaluació de la dornasa recombinant humana en el tractament de la fibrosi quística.** Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia Mèdica. Servei Català de la Salut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Octubre 1994 (català i castellà).
- JMV. Pons. **La cardiologia terciària: 1993.** Barcelona: Oficina Tècnica d'Avaluació de Tecnologia Mèdica. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Juny 1994 (català i castellà).
- J. Escarrabill, R. Estopà, F. Manresa, A. Granados. **Informe preliminar de l'estudi pilot sobre la ventilació mecànica a domicili.** Barcelona: Oficina Tècnica d'Avaluació de Tecnologia Mèdica. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Abril 1994 (català).
- MD. Estrada. **Registre d'equipaments de tecnologia mèdica a Catalunya: 1992-1993.** Barcelona: Oficina Tècnica d'Avaluació de Tecnologia Mèdica. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Abril 1994 (català).
- Grup Català d'Agents de contrast de baixa osmolaritat. **Recomanacions per a la utilització clínica: administració dels agents de contrast iodats de baixa osmolaritat.** Barcelona: Oficina Tècnica d'Avaluació de Tecnologia Mèdica. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Abril 1994 (català i castellà).
- L. Sampietro-Colom, A. Granados. **Cirurgia de l'epilèpsia.** Barcelona: Oficina Tècnica d'Avaluació de Tecnologia Mèdica. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Novembre 1993 (català i castellà).
- L. Sampietro-Colom, A. Granados. **Avaluació dels contrastos no iònics de baixa osmolaritat.** Barcelona: Oficina Tècnica d'Avaluació de Tecnologia Mèdica. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Novembre 1993 (català i castellà).
- Grup Català de seguretat del làser en centres sanitaris. **Requisits mínims d'una àrea controlada de làser.** Barcelona: Oficina Tècnica d'Avaluació de Tecnologia Mèdica. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Novembre 1993 (català i castellà).
- J. Escarrabill, A. Granados. **Informe sobre els resultats de l'aplicació de l'Ordre de reordenació de l'oxigenoteràpia domiciliària a Catalunya.** Barcelona: Oficina Tècnica d'Avaluació de Tecnologia Mèdica. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Octubre 1993 (català i castellà).
- L. Sampietro-Colom, A. Granados. **Concepte, objectius i implantació d'una plataforma multidisciplinària de làser.** Barcelona: Oficina Tècnica d'Avaluació de Tecnologia Mèdica. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Setembre 1993 (català).
- JMV. Pons. **La radiocirurgia estereotàctica.** Barcelona: Oficina Tècnica d'Avaluació de Tecnologia Mèdica. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Juny 1993 (català i castellà).
- L. Sampietro-Colom, C. Almazán, A. Granados. **Avaluació de la densitometria òssia.** Barcelona: Oficina Tècnica d'Avaluació de Tecnologia Mèdica. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Maig 1993 (català, castellà i anglès).
- L. Sampietro-Colom, JMV. Pons, A. Granados. **La laserteràpia corniana.** Barcelona: Oficina Tècnica d'Avaluació de Tecnologia Mèdica. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Maig 1993 (català i castellà).
- J. Espinàs, JM. Borràs, A. Granados. **La cirurgia ambulatòria.** Barcelona: Oficina Tècnica d'Avaluació de Tecnologia Mèdica. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Novembre 1992 (català i castellà).