

NUEVOS INDICADORES CLINICOS LA CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD

EZEQUIEL CONSIGLIO¹, WALDO H. BELLOSO²

¹ Escuela de Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires; ² Sección Infectología, Hospital Italiano de Buenos Aires y II Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.

Resumen En las últimas décadas se ha incrementado el interés por la obtención de nuevos indicadores clínicos a partir de la necesidad de evaluar mejor los desenlaces en salud. En este contexto ha surgido el estudio de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), que evalúa un modelo multidimensional en el que el paciente constituye la fuente primaria de información. El objetivo último consiste en la evaluación global de las consecuencias que ocasionan las enfermedades y sus tratamientos en la vida cotidiana de los pacientes. Para ello se han desarrollado instrumentos de medición (cuestionarios), en general autoadministrados, genéricos o específicos. Estos cuestionarios deben cumplir con propiedades, denominadas psicométricas, entre las que se incluyen la fiabilidad, la validez y la sensibilidad al cambio; algunos autores incluyen también a la factibilidad. La CVRS favorece un mejor conocimiento de la historia natural de las enfermedades y del impacto global de las mismas en los enfermos, complementando a los indicadores clásicos de mortalidad y morbilidad; además facilita la comparación de estrategias de intervención terapéutica en el contexto de ensayos clínicos o de estudios epidemiológicos. Aún existen aspectos técnicos no resueltos, tales como la correlación entre las puntuaciones en términos absolutos y la clínica del paciente, su valor predictivo, y los cambios del contenido de sus instrumentos de medida de acuerdo con los cambios en la historia natural de las enfermedades en evaluación.

Palabras clave: calidad de vida, indicadores clínicos, epidemiología

Abstract *New clinical indicators. Health-related quality of life.* In the last decades the need of better measurements of health outcomes has increased the interest for new clinical indicators. Health-related quality of life (HRQoL) has emerged in this context as a multidimensional model approach where the patient is the exclusive source of information. The main objective of HRQoL measurement is to provide a global evaluation of the impact of diseases and the consequences of treatments over the daily life of the patients. The instruments developed for that purpose are questionnaires; either generic – for the comparison between different diseases-, or specific –aimed to evaluate particular conditions. These questionnaires must demonstrate several psychometric properties, such as reliability, validity, responsiveness, and for some authors also feasibility. In many areas, HRQoL studies have demonstrated to increase the knowledge of the natural history of diseases and its global consequences, beyond the classic health outcomes information based on morbidity and mortality rates. This knowledge may assist in the design of epidemiological studies and improve the comparison of strategies in therapeutic interventions. Nevertheless, some controversial issues remain such as the clinical implications of absolute scores obtained, and the need for updating the content of the instruments in accordance with the changes in natural history of diseases under evaluation.

Key words: quality of life, clinical indicators, outcome evaluation, epidemiology

Durante las últimas décadas se han producido importantes avances metodológicos en el campo de la investigación clínica aplicada, a partir de la identificación de nuevos objetos de interés de la Medicina para el estudio

de la fenomenología salud-enfermedad. Una parte importante de estos avances tiene relación con la epidemiología y con otras disciplinas relacionadas a ella, tales como la epidemiología clínica y la clinicometría (*clinimetrics*)¹⁻², esta última orientada al estudio de la medición de desenlaces mediante la estandarización de la información clínica derivada directamente del paciente con el propósito de transformar estos datos básicos en información científica útil.

Por un lado, existen nuevos enfoques de indicadores clásicos como la morbilidad y la mortalidad, en el marco

Recibido: 19-III-2002

Aceptado: 17-XII-2002

Dirección postal: Dr. Ezequiel Consiglio, Escuela de Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Marcelo T. de Alvear 2202, 1121 Buenos Aires, Argentina
Fax: (54-11) 4508-3666 e-mail: econsiglio@intramed.net

de la utilización de series temporales³, o de los análisis cuantitativos con variables múltiples⁴. Por otro, puede reconocerse el interés por los aspectos económicos relacionados con la salud⁵ y la construcción y el análisis y validación de índices como medidas de preferencia (QALYs – *Quality Adjusted Life Years*, DALYs – *Disability Adjusted Life Years*)⁶. También pueden reconocerse indicadores clínicos complejos que incluyen aspectos cualitativos y cuantitativos, como la Calidad de Vida⁷, cuyo origen histórico fueron los estudios de Karnofsky para evaluar la capacidad funcional de pacientes con cáncer de vejiga y la estimación de la carga que representaban para sus familias y la sociedad⁸.

El estudio de la calidad de vida en el contexto de los problemas de salud ha cumplido con las etapas de discusión conceptual, investigación metodológica y aplicación. Actualmente se halla en una fase de expansión que no excluye algunos aspectos aún no resueltos completamente en las etapas anteriores⁷⁻¹⁰.

Origen y definiciones de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS)

El desarrollo del estudio de la calidad de vida y de la CVRS correspondió a la necesidad de más y mejores indicadores clínicos⁷⁻¹⁰. Se entiende por indicador clínico a una variable susceptible de medición que evalúa el nivel de salud y sus cambios, en un individuo o en una población determinada. Esta necesidad se ha asociado con causas primarias derivadas de cambios ocurridos en los sujetos y en los objetos que intervienen en el proceso de salud-enfermedad. Uno de estos cambios lo constituye la «transición epidemiológica»¹¹. Esta consiste en un modelo explicativo relacionado al aumento de la esperanza de vida en los países denominados desarrollados¹², y caracterizado por un aumento de la prevalencia de enfermedades no infecciosas, crónicas, degenerativas o invalidantes, en detrimento de los procesos infecciosos transmisibles, por lo general agudos. Asimismo, se debe tener en cuenta la mayor complejidad de los servicios sanitarios, dado el incremento de las intervenciones diagnósticas y terapéuticas invasivas, no siempre eficaces. Otra causa de la necesidad de mejores indicadores clínicos son, por un lado, el aumento del gasto sanitario, y por otro, el requerimiento de mejores formas de evaluación de los reembolsos económicos, advertido principalmente en las últimas décadas^{13,14}. Otro elemento de gran importancia fue la voluntad de un mayor conocimiento sobre las enfermedades por parte de los pacientes y los cambios en sus percepciones respecto de la salud y de la enfermedad¹⁵. Esto último derivó en una participación progresiva del paciente en la toma de decisiones relativas a su situación de enfermedad, alejándose del modelo denominado paternalista.

La OMS define a la calidad de vida como una “percepción del individuo de su posición respecto de la vida en el contexto de la cultura y de un sistema de valores en el cual vive, con relación a sus metas, expectativas, normas y preocupaciones”¹⁶. La CVRS se refiere en particular a los efectos de las enfermedades y de sus tratamientos en la vida cotidiana de los pacientes¹⁷.

La definición de *Calidad de Vida* de la OMS implica directamente la propia definición de salud. Sin embargo, entre la definición de salud y la de calidad de vida y la de CVRS, se pueden hallar en la literatura una variedad de términos relacionados. Estos términos son estado de salud (*health status*), bienestar (*well-being*), y estado funcional (*functional status*). Si bien los mismos fueron utilizados como sinónimos, y en algunos casos todavía se usan de este modo, sus definiciones son, en verdad, distintas.

El estado de salud, término derivado directamente del de salud, fue definido por Marilyn Bergner¹⁸ según cinco dimensiones que corresponden a: I) características genéticas o hereditarias (estructura básica que sustenta a las restantes); II) características bioquímicas, anatómicas y fisiológicas de un individuo (asociadas con la enfermedad, la disminución, la incapacidad y el *handicap* - o desventaja); III) estado funcional (actividades de la vida cotidiana); IV) el estado mental (percepción de la salud y el estado de ánimo); V) potencial de salud individual (refiere a la longevidad y al pronóstico de las enfermedades y de las incapacidades). Este término fue definido de un modo más directo y sintético por otros autores que lo consideran como el componente de salud de la calidad de vida¹⁹. El estado funcional (*functional status*) hace referencia a la evaluación de capacidades y discapacidades, y adquirió impulso como para establecer criterios de inclusión en ensayos clínicos. Sus instrumentos de evaluación se caracterizan por su brevedad, su especificidad (para cada enfermedad) y por su subjetividad (eran realizadas por el médico)¹⁸⁻²⁰. El estado de bienestar (*well-being*) hace referencia a la percepción general del paciente sobre su salud o sobre su enfermedad, sin discriminar los distintos aspectos que lo determinan.

El término calidad de vida corresponde a un concepto más amplio que los anteriores y sus distintas definiciones coinciden en la importancia que se le asigna al concepto de multidimensionalidad^{7-10, 16,21}. Hörnquist²², por ejemplo, define a la calidad de vida como la “percepción global de satisfacción en un determinado número de dimensiones clave, con un énfasis particular en el bienestar del individuo”. En el marco de un modelo teórico explicativo de la calidad de vida, Wilson y Cleary²³ resaltan otra de las características sobre las que hay acuerdo: la importancia del bienestar en tanto percepción individual. Según otros autores, la falta de acuerdo en la definición de la calidad de vida se pone de mani-

fiesto en la falta de coincidencia en el contenido material y en la metodología referida en los ensayos clínicos donde se utiliza este término²⁵⁻²⁷. Esta ausencia de consenso en una definición constituye la tercera característica de la calidad de vida, motivo de controversia aún en la actualidad, si bien la definición de la OMS es cada vez más ampliamente aceptada.

La CVRS es un concepto que involucra a todos los anteriores (salud, estado de salud, estado funcional y calidad de vida) y que agrupa elementos tanto propios (físicos y mentales) como externos al individuo, que interactúan con él pudiendo modificar su estado de salud²⁸. Una definición breve, y muy útil desde el punto de vista operativo, es la de deBoer¹⁷ que se refiere al estudio de la CVRS como a la evaluación de los "efectos que una enfermedad y su tratamiento ocasionan en la vida de los pacientes".

Instrumentos para la medición de la calidad de vida y sus componentes

El desarrollo de los instrumentos para la medición de la CVRS ha contribuido a su expansión en el marco de la investigación clínica, y a su aceptación por parte de los clínicos²⁹⁻³¹. Esto se debió a una exigencia desde el punto de vista metodológico: los instrumentos deben cumplir con una serie de propiedades que aseguren su validez y su fiabilidad. A estas propiedades, por derivar de estudios en psicología, se las denomina psicométricas³². Actualmente, además de la validez (*validity*) y de la fiabilidad (*reliability*), se debe incluir entre estas propiedades a la sensibilidad al cambio (*responsiveness*)^{31,33}. Otras características de los cuestionarios que influyeron en su desarrollo y mejor aceptación, fueron la inclusión de frases y expresiones consideradas a partir de los propios pacientes, y la determinación de que el propio paciente debe completarlos (autoadministración).

Ya se ha mencionado que la calidad de vida es considerada un concepto multidimensional debido a que tiene en cuenta la evaluación de múltiples aspectos relacionados con conductas o experiencias consideradas importantes para los propios individuos en los que se mide. A estos aspectos relevantes se los conoce como dominios, dimensiones o subescalas³². Los dominios clásicamente considerados más importantes son los de función física, salud mental, función social (que corresponden a los mismos dominios de la definición de salud), y los de percepción global de la salud y calidad de vida, reservados a una evaluación global. Los dominios están representados por ítems, correspondiendo cada ítem (pregunta) a una forma particular de registrar una percepción del individuo^{8,17,20}. Cada ítem constituye una expresión de un concepto latente, en general oculto (ej. actitudes) o complejo (ej. inteligencia o capacidad de análisis). Los ítems

suelen ser preguntas directas cuyas posibles respuestas se basan en escalas ordinales (de tipo *Likert*), aunque también pueden corresponder a la asignación de las opciones "verdadero/falso". Todo instrumento que no cumpla con esta estructura no debería ser considerado como un instrumento para la medición de la calidad de vida.

Los instrumentos para la medición de la calidad de vida y CVRS, pueden ser clasificados en: cuestionarios genéricos (su función es la de indagar aspectos comunes de la calidad de vida habitualmente en población general; permiten realizar comparaciones entre grupos); y cuestionarios específicos (diseñados para evaluar aspectos propios de una enfermedad en particular^{18,30}). Estos últimos apuntan a lograr una mejor sensibilidad al cambio^{31,34}.

Se ha mencionado que el desarrollo de los instrumentos de medición de la CVRS estuvo vinculado con el cumplimiento de las propiedades psicométricas y que ellas son validez, fiabilidad y sensibilidad al cambio. La validez implica la bondad con que un instrumento mide el concepto que desea medir³⁰⁻³². De acuerdo con las referencias para establecerla, se distinguen distintos tipos de validez: de criterio, de *constructo* y de contenido.

La validez de criterio corresponde al grado de correlación con un "patrón oro" o con un criterio externo³¹. Buen ejemplo de ello lo constituye la correspondencia entre una versión abreviada de un cuestionario y su versión completa, o la posibilidad de que determinadas puntuaciones puedan predecir adecuadamente un desenlace como la curación o la muerte.

La validez de contenido está dada por la correcta representación de la noción que se desea medir mediante los ítems propuestos en el cuestionario. Su evaluación depende del consenso de especialistas en la materia que se desea evaluar.

La validez de *constructo* es una forma algo más compleja, y tal vez la más rigurosa que existe en la práctica, de evaluar la validez como propiedad psicométrica³⁰⁻³². Se define *constructo* (concepto) como una noción teórica derivada del objeto de interés (enfermedad) que se desea medir, planteada usualmente en términos de hipótesis. Con respecto a los cuestionarios, explora las relaciones lógicas que deben existir entre una medida (puntuación) y la característica de un paciente o grupo de pacientes. Así, se puede definir a la validez de *constructo* como el grado por el cual un cuestionario especifica los factores que inciden en la variabilidad del estado de salud que ese cuestionario desea medir. El primer paso para la validación de un *constructo* consiste en establecer un modelo teórico que represente el comportamiento de lo que los investigadores están tratando de medir³⁰⁻³². Suponiendo que se evaluara la CVRS en dos grupos de personas de similares características pero que se diferencian por recibir, o no, una intervención difícil de tole-

rar en los primeros días de su administración, el cuestionario administrado en esos primeros días debería tener peores puntuaciones en los que reciben esa intervención. Los ejemplos más frecuentes de esto son las presunciones de encontrar peores puntuaciones en pacientes que presentan mayor cantidad de síntomas, o que refieren mayor número de días de internación o consultas médicas en el pasado reciente. Esta validez de *constructo* también incluye los conceptos de validez divergente o discriminante, en tanto el instrumento sea capaz de discriminar mediante sus puntuaciones entre grupos diferentes de pacientes; y otra convergente, en tanto las puntuaciones obtenidas correlacionen con criterios clínicos preestablecidos.

La fiabilidad^{30-33,35} es la propiedad que indica la constancia o estabilidad de los resultados cuando se repite la medición en circunstancias similares. Incluye dos aspectos diferentes y no sustituibles: fiabilidad test-retest (reproducibilidad) y consistencia interna. Algunos autores también consideran la fiabilidad entre los observadores³¹, pero con relación a estudios de calidad de vida esta última tiene menor interés práctico, salvo en el caso de que se utilicen cuestionarios administrados por otra persona (encuestador). Un instrumento será reproducible si evidencia puntuaciones similares en un paciente o grupo de pacientes, clínicamente estables, en dos oportunidades diferentes separadas un período determinado. Dicho período dependerá de la historia natural de la enfermedad en estudio, pero básicamente se considerará entre 2 y 4 semanas. La consistencia interna corresponde a la estabilidad, en términos de coherencia, entre las puntuaciones de los diferentes ítems que componen cada dominio

de un cuestionario. Puede aplicarse solamente en caso que un dominio se encuentre representado por más de un ítem en el cuestionario. Corresponde a una medida de homogeneidad y por lo tanto, si un grupo de ítems de un cuestionario mide un mismo concepto, las respuestas (puntuaciones) deberían ser similares entre sí.

La sensibilidad al cambio³⁰⁻³³ es una propiedad que señala la capacidad que tiene un instrumento de detectar, a través de sus puntuaciones, modificaciones de las variables o del estado global de calidad de vida. Conceptualmente puede definirse como el cociente entre una señal (cambio real ocurrido en el tiempo) y un ruido (variabilidad en las puntuaciones no asociadas a un cambio real). Esta propiedad está influida por dos situaciones que deberían ser cuantificadas en todos los estudios de calidad de vida: el "efecto techo" y el "efecto suelo"³⁶. Los mismos hacen referencia a las limitaciones que tienen los pacientes con las mejores o peores puntuaciones posibles, para reflejar cambios positivos o negativos, respectivamente^{33,36}. También se relaciona con la distribución de las puntuaciones, de manera que un instrumento puede ser muy útil para un rango de puntuaciones que representan una determinada gravedad, pero inútil para otras formas de presentación (más graves o más leves) de esa misma enfermedad. La sensibilidad al cambio constituye uno de los puntos de mayor interés metodológico en la actualidad.

La factibilidad de un instrumento implica la facilidad para poder administrarlo, es decir si es aplicable o no. Si un instrumento requiriera un elevado nivel cultural para comprenderlo, o demasiado tiempo para contestarlo, no resultaría factible.

TABLA 1.- Características de las propiedades psicométricas que deben cumplir los cuestionarios y pruebas estadísticas relacionadas

Propiedad	Tipo	Prueba estadística
Factibilidad*		Tiempo de administración Proporción de ítems no respondidos
Fiabilidad	Test-retest o Reproducibilidad Consistencia interna	Coefficiente de correlación intraclase (CCI) Coefficiente <i>kappa</i> , en algunos casos Coefficiente α de Cronbach
Validez	Contenido Criterio <i>Constructo</i> (concepto)	Consulta a expertos Estudios cualitativos más estudios cuantitativos durante el desarrollo ROC, ANOVA, MANOVA Coefficientes de Pearson o Spearman
Sensibilidad al cambio		Tamaño del efecto (<i>Effect size</i>) Pruebas para diferenciar puntuaciones en muestras pareadas (t de Student ó Willcoxon)

*Algunos autores no la consideran como un propiedad psicométrica.

En la Tabla 1 se mencionan las principales pruebas estadísticas utilizadas para la evaluación de las propiedades psicométricas.

Aplicaciones del estudio de la calidad de vida relacionada con la salud

La evaluación de la calidad de vida permitiría mejorar la medición de numerosos desenlaces. Basándose en que evalúa diferentes áreas de la vida del individuo, también afectadas por la presencia de una enfermedad y usualmente no cuantificadas por los indicadores clásicos, ayudaría a un mayor conocimiento de la historia natural de las enfermedades¹⁷. Además, puede aportar un conocimiento complementario a los puntos de interés clínico más habituales y duros, como suelen ser clasificados los marcadores biológicos de uso corriente^{2,18}. En el contexto de ensayos clínicos cuyo objetivo primario sea la determinación de equivalencia de eficacia entre dos intervenciones, aportaría una utilidad decisiva para una elección final entre dichas intervenciones. Su utilidad clínica probablemente será más importante aún en la medida en que se obtengan niveles superiores de eficacia y efectividad de las intervenciones en patologías crónicas, ya que facilitarían, junto con los estudios económicos, la evaluación de la eficiencia de las mismas^{8,17,18}. También se constituiría un indicador importante en el contexto de estudios de cohortes (de base poblacional) y como indicador para evaluación de la calidad asistencial y tecnología médica³⁷. Recientemente se ha descrito su potencial utilidad en el estudio de la adherencia a intervenciones farmacológicas en términos de valor predictivo³⁸, como por ejemplo, en qué medida adherirá, o no, a una intervención terapéutica un grupo de pacientes considerando las puntuaciones basales de CVRS.

Algunos aspectos por resolver

Pese al importante desarrollo metodológico y a la experiencia acumulada en su aplicación, la medición de la CVRS tiene aspectos que todavía requieren seguir siendo explorados. Si bien existe un amplio consenso en que la calidad de vida corresponde a un constructo multidimensional, la selección de los dominios en los instrumentos continúa siendo un motivo de controversia. Al respecto se pueden distinguir dos tipos de interrogantes: uno desde el punto de vista metodológico, y el otro, desde el punto de vista de la validez del contenido. Metodológicamente, no existe un acuerdo en la utilización de estudios semicualitativos mediante encuestas semiestructuradas, o la utilización de análisis factorial, como así tampoco en la identificación de ítems, o si estos métodos deben ser superpuestos o pueden ser excluyentes. Además de esto, se ha observado que de acuerdo con el

cambio en la historia natural de algunas enfermedades, merced a nuevos modelos de intervención farmacológicos, existen dominios previamente no tenidos en cuenta que ahora resultan más importantes para los pacientes. En este sentido, los componentes de un cuestionario (ítems agrupados en dominios) podrían ser variables en tanto se modifique la historia natural de las enfermedades mediante el uso de nuevos fármacos cuyos eventos adversos resultan novedosos respecto de terapias anteriores y contemporáneas al desarrollo de los cuestionarios. Un ejemplo de esto último podría corresponder a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana cuyos cuestionarios específicos no evalúan los efectos de aspectos desconocidos hasta hace pocos años, como los cambios en el aspecto personal debidos a lipodistrofia³⁹ y la intencionalidad de proyectos de vida a largo plazo.

Otro de los aspectos que se deberían tener en cuenta se refiere al análisis de las propiedades psicométricas. No todos los dominios de los cuestionarios alcanzan los valores estándar requeridos para poder considerar a estas herramientas como fiables y válidas. Esta situación guarda aspectos contradictorios que merecen ser discutidos. Al respecto, se suele aceptar la utilización del "mejor cuestionario disponible" en vez del instrumento realmente apropiado. Una consideración aparte merece el hecho de la actual dificultad para utilizar cuestionarios de calidad de vida para evaluar medidas individuales debido a que las mismas requieren una robustez psicométrica muy elevada⁴⁰.

Por último, y con relación a las puntuaciones, se ha planteado un problema general de interpretación. En este sentido se han desarrollado algunos métodos para lograr establecer el significado de las variaciones absolutas de las puntuaciones o, dicho de otro modo, a qué corresponde un cambio de una determinada cantidad de puntos desde el punto de vista clínico y cuál es su correlación con fenómenos de evaluación clínica clásica. Esto último debe tenerse en cuenta sin caer en la redundancia de datos ya que, como se vio, una de las funciones de la medición de la calidad de vida es complementar y no sustituir a los datos clínicos clásicos⁴⁰.

En conclusión: el estudio de la CVRS es una de las disciplinas que más ha evolucionado en los últimos años. Pese a ello, existen aspectos ligados a su metodología y a su aplicación sin resolver. Por otra parte, existen otros puntos sobre los que hay consenso que permiten asegurar así un punto de partida para la prosecución de este desarrollo⁴¹.

Los conceptos más destacados y sobre los que hay acuerdo general, corresponden a su carácter multidimensional y a la consideración del propio paciente como fuente primaria de información. El importante cambio en lo metodológico que favoreció la aceptación del estudio de la calidad de vida por parte de los clínicos en un contexto

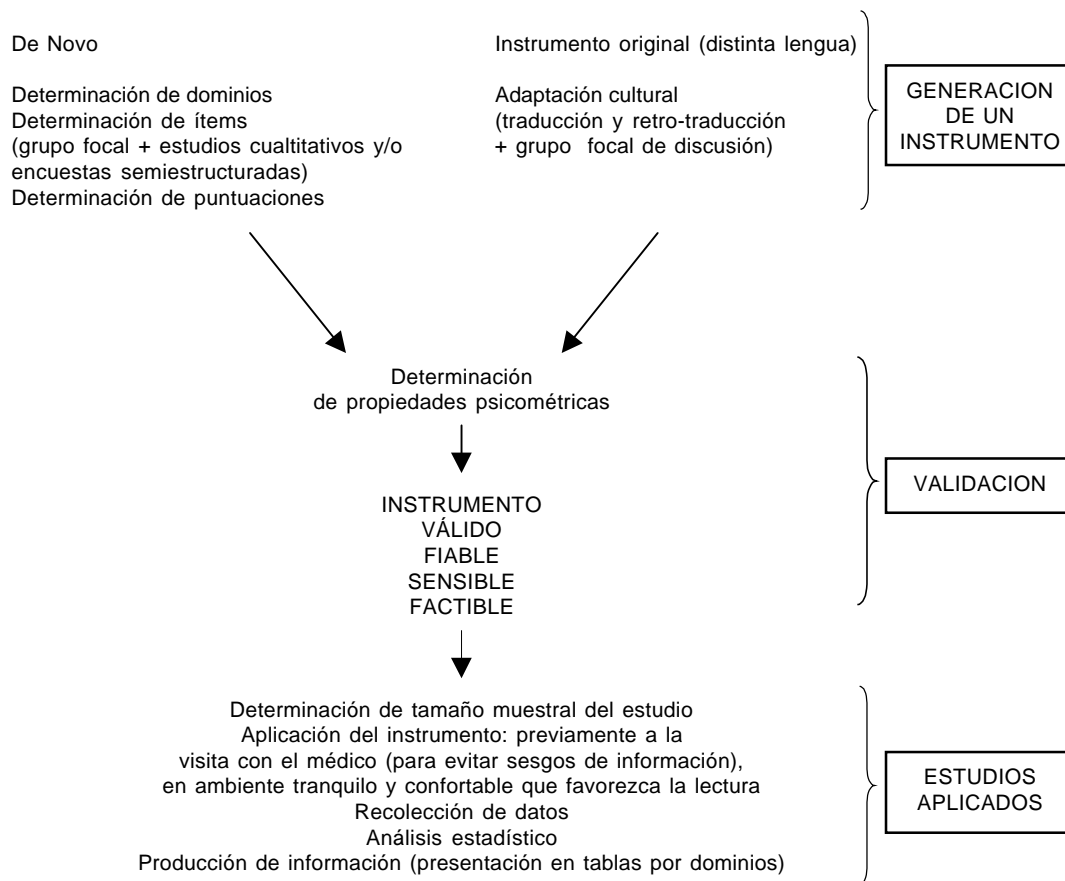


Fig. 1.— Esquema de estudios de Calidad de Vida Relacionada con la Salud.

de necesidad de obtención de nuevos y mejores indicadores clínicos, no se ha agotado. Actualmente existen aspectos que acaparan un importante interés, tales como aspectos relativos a la sensibilidad al cambio y la interpretación general de las puntuaciones obtenidas, así como también la determinación de estándares poblacionales⁴¹. El análisis del valor predictivo de las puntuaciones de calidad de vida también constituye un área aún prácticamente inexplorada. Teniendo en cuenta los avances en las intervenciones terapéuticas, deberá considerarse también en el futuro la actualización o revisión de la validez de contenido de los instrumentos específicos.

Por último, esquematizamos en la Figura 1 los pasos correspondientes a una línea completa de investigación en CVRS.

Agradecimientos: Los autores deseamos agradecer al Dr. Jordi Alonso Caballero del Institut Municipal d'Investigacions Mèdiques (IMIM) de la ciudad de Barcelona, por los comentarios y críticas que realizara a este trabajo, en definitiva, por su valioso apoyo.

Bibliografía

1. Sackett DL, Haynes RB, Guyatt GH, Tugwell P. Preface. En: Sackett DL, Haynes RB, Guyatt GH, Tugwell P (eds.). *Clinical Epidemiology: a basic science for a clinical medicine*. 2nd ed. Boston: Little, Brown and Company, 1991. pp: ix-xv.
2. Feinstein AR. An additional basic science for clinical medicine: IV. The development of Clinimetrics. *Ann Intern Med* 1983; 89: 843-8.
3. Catalano R, Serxner S. Times series designs of potential interest to epidemiologists. *Am J Epidemiol* 1987; 126: 724-31.
4. Rothman KJ, Greenland S. The emergence of Modern Epidemiology. En: Rothman KJ, Greenland S (eds.). *Modern Epidemiology*. 2nd Ed., Philadelphia: Lippincott Raven, 1998. pp: 3-6.
5. Meltzer MI. Introduction to health economics for physicians. *Lancet* 2001; 358: 993-8.
6. Torrance GW. Measurement of health state utilities for economical appraisal. *J Health Econ* 1986; 5: 1-30.
7. Berzon R. Understanding and using health-related quality of life instruments within clinical research studies. En: Staquet MS, Hays RD, Fayers PM (eds.). *Quality of life assessment in clinical trials: methods and practice*. 1st ed., Brussels Free University; Belgium: Oxford University Press, 1998. pp: 3-15.

8. Karnofsky DA, Burchenal JH. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. En: CM McLeod (ed.) *Evaluation of Chemotherapeutic Agents*. New York: Columbia University Press, 1949. pp: 191-208
9. Alonso J. La medición de la calidad de vida relacionada con la salud en la investigación y la práctica clínica. *Gac Sanit* 2000; 14: 168-74.
10. Alleyne GAO. Health and the quality of life. *Rev Panam Salud Pública* 2001; 9: 1-6.
11. Omram AR. The epidemiologic transition. A theory of the epidemiology of population change. *Milbank Mem Fund Q* 1971; 49: 509-38.
12. Schneider EI, Reed JD. Life extension. *N Engl J Med* 1985; 312: 1159-68.
13. Brook RH, Lohr KN. Efficacy, effectiveness, variations, and quality. *Med Care* 1985; 23: 1001-8.
14. Mosteller F. Implications of measures of quality of life for policy development. *J Chronic Dis* 1987; 40: 645-50.
15. Barsky AJ. The paradox of health. *N Engl J Med* 1998; 318: 414-8.
16. WHO. Constitution of the World Health Organization. En: Ten years of the World Health Organization (Annexe I). Geneva, 1958.
17. DeBoer JB, Van Dam FS, Sprangers MAG. Health-related-quality-of-life evaluation in HIV-infected patients. *Pharmacoeconomics* 1995; 8: 291-304.
18. Bergner M. Quality of life, health status, and clinical research. *Med Care* 1989; 27 (suppl): S148-56.
19. Ware J. Conceptualizing disease impact and treatment outcomes. *Cancer* 1984; 53 (suppl): S2316- 23.
20. Shipper GH, Clinch JJ, Olwey CLM. Quality of life studies: definitions and conceptual issues. En: Spilker B (ed.) *Quality of life assessments in clinical trials*. New York. Raven Press, 1996. pp: 11-23.
21. Testa MA, Simonson DC. Assessment of quality-of-life outcomes. *N Engl J Med* 1996; 334: 835-40.
22. Hörnquist JO. Quality of life: concept and assessment. *Scan J Soc Med* 1989; 18: 68-79.
23. Wilson IB, Cleary PD. Linking clinical variables with health-related quality of life. *JAMA* 1995; 273: 59-65.
24. Murdaugh C. Health-related quality of life as an outcome in organizational research. *Med Care* 1997; 35: NS41-8.
25. Badía X, Carné X. La evaluación de la calidad de vida en el contexto del ensayo clínico. *Med Clin (Barc)* 1998; 110: 550-6.
26. Fitzpatrick R, Fletcher A, Gore S, et al. Medida de la calidad de vida en los servicios sanitarios. I: Aplicaciones y aspectos a valorar. *BMJ* 1995; (en español): 1-6.
27. Sanders C, Egger M, Donovan J, Tailon D, Frankel S. Reporting on quality of life in randomized controlled trials: bibliographic study. *BMJ* 1998; 317: 1191-4.
28. Patrick DL, Erickson P. What constitutes quality of life? Concepts and dimensions. *Clin Nutr* 1988; 7: 53-63.
29. Deyo RA, Patrick DL. Barriers to the use of health status measures in clinical investigation, patient care, and policy research. *Med Care* 1989; 27 (suppl): S254-68.
30. Guyatt GH, Veldhuizen Van Zanten SJO, Feeny DH, Patrick DL. Measuring quality of life in clinical trials: a taxonomy and review. *Can Med AJ* 1989; 140: 1441-8.
31. Guyatt GH, Feeny DH, Patrick DL. Measuring health-related quality of life. *Ann Intern Med* 1993; 118: 622-9.
32. Nunnally JC. En: *Teoría psicométrica*. 1era. Ed. (cast). México: Editorial Trillas, 1987. pp: 17-34.
33. Scientific Advisory Committee. Instrument review criteria. *Medical Outcomes Trust Bulletin*; September 1995, pp: I-IV.
34. Juniper EF. The value of quality of life in asthma. *Eur Respir Rev* 1997; 49: 333-7.
35. Deyo RA, Diehr P, Patrick DL. Reproducibility and responsiveness of health status measures. Statistics and strategies for evaluation. *Controll Clin Trials* 1991; 12 (suppl): S142-58.
36. Bindman AB, Keane D, Lurie N. Measuring health changes among severely ill patients. The floor phenomenon. *Med Care* 1990; 28: 1142-52.
37. Higginson IJ, Carr AJ. Using quality of life measures in the clinical setting. *BMJ* 2001; 322: 1297-300.
38. Wu A, Jacobson D, Grant D, Scott-Lennox J. Quality of life scores predict clinical attrition and mortality. En: *Book of abstracts from 4th Conference on Opportunistic Infections and Retroviruses (abstract 298)*. Chicago, 1997.
39. Belloso WH, Consiglio E, Lopardo G, Quirós R, et al, and the CVAr Investigators Group. Quality of Life Assessment in HIV: modifying instruments for a changing disease (abstr. 59). *Qual Life Res* 2001; 10: 207.
40. Alonso J. La medición del estado de Salud. Metodología de la encuesta de Salud. En: F Martínez Navarro F, JM Antó, PL Castellanos, M Gili, P Marset, V Navarro (eds.) *Salud Pública*. Madrid: McGraw-Hill – Interamericana, 1998. pp: 341-361.
41. Guyatt GH, Juniper EF, Walter SD, Griffith LE, Goldstein RS. Interpreting treatment effects in randomized trials. *BMJ* 1998; 316: 690-3.

Plus j'avance dans la carrière de la vie, plus je trouve le travail nécessaire. Il devient à la longue le plus grand des plaisirs et tient lieu de toutes les illusions qu'on a perdues.

Cuanto más avanzo en la carrera de la vida, más necesario considero el trabajo. A la larga se convierte en el mayor de todos los placeres y viene a ocupar el lugar que todas las ilusiones dejaron vacío.

Pierre Corneille (1606-1684)