

Revisión

ROLE OF HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE IN CLINICAL PRACTICE: SUBJECTIVITY IN EVIDENCE

The incorporation of subjective elements provided by the patient to medical practice constitutes a new bridge between two historical movements of human culture: naturalism and rationalism. In recent years, medical sciences have identified these movements as patient-centered medicine and evidence-based medicine. By revisiting the paradigms of medicine, theories of causality, doctor-patient relationship models, bioethical principles and examples of clinical studies, their role and meaning has been revised. The applicability for neuroendocrinology has been demonstrated by validating therapeutic results with measurement of health-related quality of life.

The need to incorporate the patient's subjective perception poses a challenge that, when accepted, can advance the understanding and care of human beings—ultimately rational, thinking subjects, and therefore subjective—as our species has been defined.

Key words: Quality of life. Evidence-based medicine. Patient preference. Bioethics. Personal autonomy. Pituitary neoplasm. Acromegaly. Cushing's syndrome.

Calidad de vida relacionada con la salud, su lugar en la práctica clínica: lo subjetivo en la evidencia

CAMELIA MARTÍ, ALICIA SANTOS, JUANYBARRA, MARÍA ANTONIA MARTÍNEZ, EUGENIA RESMINI, OLGA ROIG, SUSAN M. WEBB Y M. JOSÉ BARAHONA

Servicio de Endocrinología. Hospital de Sant Pau. Departamento de Medicina. Universidad Autónoma de Barcelona. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER unidad 747, ISCIII, Barcelona). Barcelona. España.

La incorporación de elementos subjetivos aportados por el paciente en la práctica constituye un nuevo puente entre dos corrientes históricamente pendulares de la cultura humana: naturalismo y racionalismo. En las ciencias médicas de los últimos años, estas corrientes se identifican en la medicina centrada en el paciente y en la medicina basada en la evidencia. Revisando los paradigmas de la medicina, las teorías de causalidad, los modelos de relación médico-paciente, principios de bioética y con ejemplos de estudios clínicos, estudiamos su lugar y su significado. Desde la neuroendocrinología, con la validación de resultados terapéuticos mediante la medición de la calidad de vida relacionada con la salud, mostramos su aplicabilidad.

La necesaria incorporación de la percepción subjetiva del paciente plantea un desafío que, asumido, puede contribuir con un paso más hacia la comprensión y el cuidado del sujeto humano, en última instancia materia pensante, luego subjetiva, como ha sido definida nuestra especie.

Palabras clave: Calidad de vida. Medicina basada en la evidencia. Preferencia del paciente. Bioética. Autonomía. Adenoma hipofisario. Acromegalia. Síndrome de Cushing.

INTRODUCCIÓN

En el marco de la medicina basada en la evidencia (MBE)¹, la medición de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) se promueve como método de validación de resultados terapéuticos, tanto individuales como poblacionales, que se suma a otros, como los de morbilidad, mortalidad y de expectativa de vida. Ya desde los comienzos de dicho modelo, se postuló que las investigaciones en CVRS proporcionan instrumentos adecuados para la detección de efectos con repercusión en las decisiones clínicas, para mediciones de salud de poblaciones y para proveer información para decisiones políticas². La característica diferencial de esta medición de salud percibida es la consideración de la perspectiva del paciente^{3,4}. Po-

Correspondencia: Dra. C. Martí.
Servicio de Endocrinología. CIBERER 747. Hospital de Sant Pau.
Sant Antoni Maria Claret, 167. 08025 Barcelona. España.
Correo electrónico: cmartii@santpau.cat

Manuscrito recibido el 14-5-2009 y aceptado para su publicación el 25-5-2009.

dría definirse como un método que se propone hacer objetivos aspectos subjetivos del paciente, para aplicarlo al modelo de verificación.

En esta revisión analizaremos fundamentos teóricos y el método de la medición de CVRS.

PARADIGMAS EN MEDICINA

El concepto de paradigma de una ciencia, introducido por Thomas Kuhn⁵ en el libro *Estructura de las revoluciones científicas*, hace referencia a lo que los profesionales de una disciplina científica dan por supuesto, “el conocimiento tácito de la comunidad científica”. Constituye así el sistema dentro del cual los científicos razonan y, por lo tanto, no se lo considera un problema en sí mismo. La tesis postula que las ciencias no avanzan de modo gradual, sino a grandes saltos: durante largos periodos los científicos se mueven dentro del sistema conceptual básico predominante hasta que en un momento de la historia se cuestionan los paradigmas por otros que explican mejor el entorno. Se produce así una revolución científica, se da un avance en el conocimiento y recomienza otro periodo de estabilidad. Son un ejemplo la teoría de la evolución en biología, y la de la relatividad en física.

La medicina científica moderna nace en el siglo XIX con el método experimental. Suele fijarse en el año 1865 cuando el fisiólogo francés Claude Bernard publicó *Introducción al estudio de la medicina experimental*⁶. Sostiene que los fenómenos biológicos están determinados, y la misión del investigador es encontrar la causa cierta, necesaria y suficiente. Bernard rechazaba la estadística porque “sólo puede dar probabilidades, no certidumbres”. Este modelo se define determinista y monocausal, y se consolida con el descubrimiento de los agentes microbianos en la segunda mitad del siglo XIX. Con el paso del tiempo este modelo se muestra simplista, al constatar que, si bien el agente microbiano es necesario, no es suficiente; por ejemplo, para el desarrollo de la tuberculosis se requiere, además del bacilo, la presencia de otros componentes (déficit de inmunidad, desnutrición, hacinamiento), algunos de los cuales no tienen sólo un carácter estrictamente biológico.

La observación de que la presencia de un factor aumenta el riesgo de contraer una enfermedad pero no la determina por sí solo lleva al modelo multicausal o multifactorial. Un factor será causa de enfermedad cuando en su presencia la probabilidad de enfermar o el riesgo aumenten. Se habla así de factor de riesgo, y no de causa. En terapéutica, un medicamento se considerará eficaz cuando en su presencia disminuya la incidencia de enfermedad o aumente la de curación respecto de un control que no reciba dicho medicamento. Esta complejidad sólo podrá ser analizada mediante el razonamiento probabilístico; nace así el método epidemiológico, que se impone como la nueva lógica de la medicina: la certidumbre no es alcanzable, sólo existe

el conocimiento probable. En este contexto se impone la necesidad de datos objetivos y de pruebas, la llamada evidencia científica: las intervenciones habrán de ser validadas, en un proceso llamado investigación clínica⁷.

Esta crisis del conocimiento empírico universal ya despuntaba en la obra del filósofo escocés David Hume en el siglo XVIII, aunque hasta el XX no llega a las ciencias biológicas; Prigogine habla del fin de las certezas⁸.

LA MEDICINA ACTUAL

La crisis del conocimiento empírico como fuente de certeza da origen a la llamada MBE. Su origen reciente (en los años noventa)¹ proviene de la medicina anglosajona. Se trata de una perspectiva biomédica y positivista, cognitivo-racional, que busca la evidencia para obtener el mejor tratamiento. Al mismo tiempo otro paradigma conocido como medicina centrada en el paciente (MCP) fue teorizado simultáneamente en varios centros de investigación y clínicos tanto de Estados Unidos como de Canadá y Europa, en coincidencia con el movimiento a favor de los derechos del paciente desde 1960 y en relación con lo que fuera formulado por Engel hace 30 años⁹⁻¹¹, como el llamado modelo biopsicosocial (MBPS). Humanístico, combina valores éticos de la práctica médica, teorías psicoterapéuticas y teorías de la negociación en la toma de decisiones. La participación del paciente en la toma de decisiones se expresa tomando en cuenta la perspectiva del paciente a través de la sintonía con sus preferencias y necesidades.

En su artículo “Bridging the Gap”¹², Bensing analiza ambos paradigmas y reconoce la diferencia conceptual entre ambos: tienen diferentes marcos conceptuales y distintos perfiles de comunicación. De su crítica razonada de ambos modelos, interesa consignar la dificultad que entrevé para lograr una base de evidencia en el modelo centrado en el paciente. Lo explica por tratarse de un concepto multidimensional, con límites poco definidos, de difícil conversión en elementos mensurables. Sin embargo, en una cita a Kassirer¹³ reconoce la necesidad de incorporar el punto de vista del paciente en la práctica médica. Propone que la MBE debería tender a considerar al paciente, por ejemplo incorporando las preferencias en los ensayos clínicos aleatorizados, mientras que la MCP debería profundizar en investigación de la comunicación y en metaanálisis de síntesis¹⁴. Prevé que la comunicación sea la clave, tanto en la práctica como en las ciencias clínicas.

Continuando con la consideración de lo subjetivo, Krahn et al¹⁵ enuncian “el siguiente paso”, haciendo referencia a la necesaria incorporación en guías de práctica clínica y protocolos de las así llamadas preferencias (en sentido amplio, lo deseado en resultados sanitarios o de elección de tratamientos). Mientras que, como paradigma científico de la moderna medicina clí-

nica, la MBE se sostiene en creencias específicas, técnicas y enfoques acerca de lo que se considera datos empíricos relevantes, las preferencias permanecen en el ámbito de la discusión individual entre un clínico y un paciente, y son vistas como algo que debe ser negociado en la aplicación de la evidencia. Aunque recientemente se haya elevado la función de las preferencias, no han constituido históricamente parte nuclear de los objetivos de la MBE. La MCP, en cambio, hace un mayor énfasis en la experiencia propia del paciente de su enfermedad y concede al paciente un papel más importante en la toma de decisiones. Consecuencia de ello ha sido el movimiento hacia el mayor poder del paciente, el llamado *empowerment*. Sin embargo, en el panorama actual, en el análisis de las decisiones clínicas y de economía sanitaria, las preferencias del paciente tienen el lugar de declaraciones de resultados terapéuticos; las guías de práctica clínica tienden a ser formas estandarizadas de práctica clínica y para la elaboración de programas de actuación remunerados. Se ha derivado también en la utilización de lenguaje de mercado (p. ej., los “pacientes” entendidos como “consumidores”). En la misma línea, Tizón alerta sobre la necesidad de preservar las capacidades críticas y de la autonomía ética de médicos e investigadores¹¹. Aunque la inclusión de datos subjetivos de los pacientes implique incorporar nuevos tipos de datos en un proceso ya difícil, es racional y deseable, por lo que se propugna una correcta elaboración de protocolos. La estrategia se plantea buscando la evidencia de la preferencia referida mediante análisis coste-beneficio (en los que la preferencia está explícitamente representada), estudios de resultados terapéuticos con mediciones de CVRS u otras de tipo cuantitativo o estudios cualitativos. Significaría interesarse seriamente sobre lo que preocupa a los pacientes encontrando la evidencia e integrándolo en las decisiones clínicas.

CAUSALIDAD

En el complejo panorama de la causalidad, y en oposición al reduccionismo determinista monocausal, la ciencia moderna tiende cada vez más a funcionar con modelos de relaciones y correlaciones más que con modelos estrechamente causales. La relación de los agentes con las enfermedades ya no se considera causal, sino factorial. Un factor presente aumenta el riesgo de contraer una enfermedad, pero no la determina por sí solo: sólo los modelos multicausales explican el fenómeno de enfermar. No obstante, los factores que deben estar presentes para constituir causa suficiente no son específicos de una única enfermedad. Esta complejidad hace que la única aproximación válida sea la probabilística: un factor será causa cuando en su presencia la probabilidad o el riesgo de enfermar aumenten⁷. De ahí que se prefiera la expresión factor de riesgo a la de causa. Se ha interpretado que los modelos basados en la interacción de múltiples factores de riesgo (y de

protección), que incluyen algunos no sólo estrictamente biológicos, son una actualización del modelo biopsicosocial¹¹.

MODELOS DE RELACIÓN MÉDICO-PACIENTE

Ezekiel y Linda Emmanuel¹⁶ aportaron la descripción y valoración de cuatro modelos posibles de relación clínica. La primera, paternalista, tiende a imponer una actuación en aras de la máxima eficacia en una situación juzgada objetivamente. El segundo, de creciente aplicación, llamado por los autores “informativo”, se define mejor como “contractual”, ya que el énfasis recae más en la explicitación de derechos y deberes que en la pura información. Broggi¹⁷ advierte del peligro de confundir respeto con falta de implicación, y la beneficencia (principio de bioética) esperada con el paternalismo superado. En el tercer modelo, “interpretativo”, el médico interpreta, por los valores que le muestra el paciente y por la forma en que lo hace, la priorización que el propio enfermo haría. Nuevamente puede estar encubriendo el paternalismo previo, anteponiendo los valores del profesional a los del paciente, más vulnerable. El cuarto modelo, “deliberativo”, implica entender la voluntad y compartir decisiones. Es una alternativa al paternalismo y una superación clara del contrato. Indica lo que hay de predisposición, y no sólo de técnica, en la deliberación, en coincidencia con Bengsing¹². Engel recuerda la antigua tríada introspección-observación-diálogo como el método científico básico del estudio clínico¹⁸.

Se puede afirmar que la medicina actualmente sigue manejándose prioritariamente con la primera forma de relación, de la que se derivarían la segunda y la tercera. El modelo deliberativo parece ofrecer mayores dificultades, puede ser vivido como sobrexigencia y como riesgo de cuestionamiento de las decisiones y valores del médico. Al profesional le resulta difícil de comprender cómo, en una sanidad compleja de un cierto “estado del bienestar”, se espere una mayor personalización. Broggi impele a asumir esta paradoja y guardarse la tentación de buscar nuevas formas generalizadas de relación que aminoren el esfuerzo¹⁷.

La relevancia clínica de la perspectiva “basada en la relación” de G. Engel traza una ruta hacia la construcción de un modelo holístico del ser humano, que sigue siendo hoy una cuestión abierta.

CONCEPTOS DE BIOÉTICA

El paradigma de la MBE, que se nutre de la investigación clínica, tiene unas implicaciones éticas. Se habla actualmente de que para que una actuación sea ética debe cumplir con cuatro principios, formulados desde 1978^{19,20}, que son no maleficencia, beneficencia, autonomía y justicia. De ellos se derivan otras normas

éticas, como el balance beneficio-riesgo, la selección equitativa de la muestra y el consentimiento informado, por citar las más importantes. Así, si la intervención del médico se justificaba desde la intención del “beneficio”, y con ello bastaba para considerar que se actuaba correctamente, actualmente la actuación médica requiere que la acción esté validada además mediante la investigación clínica, que a través de pruebas objetivas demuestre, por ejemplo, que la relación beneficio-riesgo es favorable. Las mediciones de calidad quedan comprendidas entre los métodos de validación a este efecto.

Por otra parte, una de las grandes carencias de la práctica asistencial actual es no incorporar elementos que sirvan para prever actuaciones. Se suele disponer de un sistema organizado para la atención prioritaria de afección aguda, y sin embargo la mayoría de las actuaciones necesarias son por afecciones crónicas o de orden sociosanitario. Con frecuencia, además, los profesionales que atienden a diferentes etapas no se relacionan entre sí. El establecimiento de rutinas para incorporar otros elementos de juicio, como los estudios de calidad, permite una orientación para el ejercicio responsable de la práctica, la confluencia con otras disciplinas con ese objetivo y mantener el sentido último del trabajo individual y de las instituciones: la salvaguarda del bienestar. Los estudios de calidad son bienvenidos por la bioética médica, puesto que, además, se alejan del reduccionismo técnico: no todo son hechos, hay valores que sostener. Ambas disciplinas muestran cómo se hacen las cosas y cómo se deberían hacer.

ÚLTIMA HORA: CRÍTICA A LA EVIDENCIA

Varias publicaciones recientes hacen una aproximación crítica al concepto de evidencia en las profesiones sanitarias, y en cuanto a la preeminencia de los estudios aleatorios. Se objeta que provocan la exclusión por azar de otras vías de conocimiento y que simplifican demasiado la complejidad de la práctica clínica: práctica basada en la evidencia no sería necesariamente equivalente a decisión efectiva.

Se propone también un desplazamiento desde la jerarquía de la evidencia hacia la observación y reflexión como núcleos en el movimiento de la MBE. La práctica basada en la evidencia debería ser inclusiva de todas las formas de investigación rigurosa, opinión experta y experiencia²¹⁻²⁴.

OBSTÁCULOS DE SU APLICACIÓN

Como indicadores de salud, los métodos de medición de CVRS suelen confirmar que las enfermedades crónicas conllevan una peor CV a pesar del tratamiento adecuado²⁵, por lo que indirectamente señalan el límite de las posibilidades terapéuticas de cada momento. Al mismo tiempo, aproximan al profesional a la realidad

clínica diaria: pueden entonces contribuir a establecer nuevos modos de abordaje en el seguimiento de la enfermedad crónica y a intervenciones psicosociales.

Esteve et al⁴ enumeran como posibles obstáculos a la mayor utilización de medidas de salud percibida el escaso conocimiento de los instrumentos de medición, falta de confianza en la validez de la información que proporcionan, necesidad de mayor evidencia científica de que el uso habitual aporte un beneficio real en el tratamiento o la evolución del paciente, y la resistencia o ansiedad generada entre los clínicos por haber de afrontar ansiedades del paciente cuya solución habitualmente no está a su alcance.

De estas dificultades se deduce la necesidad de hacer referencia a los instrumentos de validación, a ejemplos de resultados significativos en investigación y a consideraciones sobre la formación de profesionales de la salud.

INSTRUMENTOS DE VALIDACIÓN

La medición de CVRS se plantea a partir del interés de medir el impacto de la enfermedad y del tratamiento percibidos por el paciente en áreas extensas de su vida.

Como constructo multidimensional, comprendía clásicamente estado de salud y funcionamiento físico, emocional y social (Nottingham Health Profile) o salud física y mental (SF36) y actualmente tiende a comprender dominios más amplios, como son acontecimientos vitales, toxicidad y función sexual, entre otros²⁶.

En su artículo, Guyatt et al² describen cuestionarios, autoaplicables o no, que se puede usar en estudios transversales (CV entre pacientes en un mismo momento —instrumentos discriminativos— o cambios longitudinales en CV entre pacientes durante un periodo —instrumentos evaluativos—). En ambos casos los instrumentos deben ser válidos (medir lo que realmente se supone que miden), es decir, fiables, y sensibles. Instrumentos discriminativos fiables son los que poseen capacidad de reproducir las diferencias entre personas; instrumentos sensibles son los capaces de detectar cambios importantes en CV durante un periodo, incluso si el cambio es pequeño. Además, hay dos aproximaciones a la medición disponibles: genéricos, que proporcionan un resumen de CV, y los específicos, que se centran en problemas asociados a enfermedades concretas y, por lo tanto, suelen ser más sensibles a cambios inducidos por tratamiento; por el contrario, sólo son aplicables en la enfermedad específica para la que han sido diseñados.

Años más tarde, el mismo autor participa con Murad et al²⁷ en una respuesta a Krahn et al, en la que manifiestan que la evidencia de las preferencias de los pacientes en las guías de práctica clínica son de mucha variabilidad y poco útiles, por lo que se muestra a favor de hacer prevalecer en las guías directrices que descri-

ben explícitamente las preferencias bajo la orientación de sus recomendaciones. Defiende que la articulación explícita de las preferencias subyacentes permite a pacientes y clínicos juzgar si las preferencias son constantes por sí mismas (es decir aboga por el modelo interpretativo de Emanuel, ante la dificultad de medición de aspectos subjetivos). Actualmente, además de los mencionados cuestionarios, se aplican entrevistas semiestructuradas y estructuradas, así como entrevistas clínicas no estructuradas y escalas basadas en observación. Hay autores que consignan que la información demostrada más válida y fiable sobre acontecimientos vitales (un aspecto subjetivo concreto) es el método de entrevistas²⁸⁻³¹, dada la naturaleza de los fenómenos a evaluar. Estas mediciones se incluyen en una categoría más amplia, las PRO (*patient report outcomes*, resultados referidos por el paciente), cuyo valor es la información directa, libre de interferencia del intermediario. Los límites de esta característica están determinados por la falta de autopercepción del propio paciente²⁶.

Este punto marca sutilmente la diferencia de enfoques entre ambos modelos médicos: el profesional que mantenga su distancia del “caso” preferirá manejarse en toda su intervención con cuestionarios, que permiten comparaciones con cifras; el que opte además por aceptar la relación incluyendo la observación y el diálogo y desde su formación cuente con recursos apropiados podrá lograr el acercamiento necesario para integrar su percepción del paciente; en este segundo caso las entrevistas serán un instrumento valioso.

Cabe preguntar, por otra parte, qué es síntoma y qué es curación desde la perspectiva del paciente: la estadística corre el riesgo de fallar allí donde el sujeto vacila entre percepción, deseo, expectativa o aceptación. Para Broggi procede verificar la interpretación antes de basarse en ella¹⁷.

EJEMPLOS DE APLICACIÓN EN CLÍNICA E INVESTIGACIÓN NEURENDOCRINOLÓGICAS

La evaluación sistemática de CV en pacientes con enfermedad hipofisaria aporta información no siempre considerada en rutinas clínicas y analíticas. Actualmente se dispone de cuestionarios específicos para la medición de CVRS en enfermedades neurendocrinológicas; por ejemplo, AcroQoL³² para acromegalia, CushingQoL³³ para síndrome de Cushing, AGHDA (Adult Growth Hormone Deficiency Assessment)³⁴ y el QLS-H (Questions on Life Satisfaction) para el déficit de GH³⁵, que son utilizados en los artículos que se comentan a continuación.

En un estudio sobre acromegalia³⁶, se demuestra mejoría en CVRS sin cambio de la IGF-I circulante, tras la introducción de pegvisomant (un antagonista del receptor de GH) en pacientes considerados “controlados” al presentar IGF-I normal en tratamiento con análogos de somatostatina. Estos resultados cuestionan las reco-

mendaciones sobre cómo medir la actividad de la enfermedad: a partir de la evaluación de CVRS se puede cuestionar la aproximación terapéutica aceptada hasta el momento y basada en parámetros bioquímicos exclusivamente.

En una revisión de lo publicado últimamente sobre CVRS en pacientes con diferentes tipos de adenomas hipofisarios²⁵, en quienes el deterioro puede variar según la diferente disfunción de la hipófisis, se muestra que los pacientes con acromegalia y síndrome de Cushing son los que tienen la CVRS más afectada y que el hipopituitarismo la empeora. La medición con este tipo de cuestionarios detecta las dimensiones más afectadas en cada enfermedad; en algunos casos demuestra que la mejoría percibida se alcanza sin cambio hormonal valorable, lo que indicaría que son más sensibles al cambio tras un tratamiento eficaz; en otros casos, las normalizaciones analítica y hormonal no se correlacionan necesariamente con la mejoría percibida, lo que confirma su utilidad en medición de resultados terapéuticos.

Recientemente, un estudio planteado para confirmar las propiedades psicométricas de fiabilidad y sensibilidad al cambio del cuestionario CushingQoL en condiciones de práctica clínica, ha demostrado que en los pacientes con SC activo que con tratamiento mejoran su hipercortisolismo, paralelamente se refleja una mejoría significativa en el resultado del cuestionario CushingQoL; por el contrario, en los pacientes con situación clínica estable (tanto en enfermedad activa como en hipercortisolismo controlado), al repetir el cuestionario no se observa cambio; en su conjunto, estos resultados indican sensibilidad al cambio y fiabilidad del cuestionario³⁷.

CONCLUSIONES

La incorporación de elementos de la subjetividad del paciente en el abordaje terapéutico y en la investigación tiene pendiente perfeccionar modos de aproximación, pero no por ello lo subjetivo está menos presente en el proceso de enfermar ni en el de curar. Es una parte de la realidad que es necesario considerar en la búsqueda de los mejores resultados. La constatación del posible origen psíquico de trastornos físicos plantea otro desafío: si se ha demostrado que el estrés es origen de disfunción orgánica²⁴⁻²⁷ y la actuación médica comienza sólo cuando ésta tiene lugar, un espectro variado de enfermedades quedará fuera de la posibilidad de ser prevenidas ni correctamente abordadas si el médico considera que su ámbito se limita estrictamente a lo orgánico.

Esta revisión de las perspectivas de diferentes autores y nuestra investigación con cuestionarios específicos en el ámbito de la neurendocrinología indican que una formulación acertada de este tipo de cuestionarios puede representar actualmente el nexo para la aproximación más adecuada entre la consideración de la rea-

lidad percibida del paciente y las prácticas de la evidencia.

La tendencia creciente de la sociedad, instruida y participativa, a la sobrevida larga y la cronicidad de las enfermedades hacen necesario que la medicina amplíe su perspectiva acorde con el tipo de enfermedad prevalente. Será también necesario que la formación de profesionales³⁸ integre el concepto de autonomía del paciente, cambio copernicano que permitirá, además de completar el espectro de conocimiento y terapéutico, un ejercicio más gratificante del arte de curar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA*. 1992;268:2420-5.
2. Guyatt GH, Feeny DH, Patrick DL. Measuring health-related quality of life. *Ann Intern Med*. 1993;118:622-9.
3. Webb SM, Badía X. Quality of life in growth hormone deficiency and acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2007;36:221-32.
4. Esteve M, Roca J. [Health-related quality of life: a new parameter to keep in mind]. *Med Clin (Barc)*. 1997;108:446-51.
5. Kuhn T. La estructura de las revoluciones científicas. México: Fondo de cultura Económica; 1971.
6. Bernard C. Introducción al estudio de la medicina experimental. Barcelona: Fontanella; 1976.
7. De Abajo FJ. El progreso responsable: bases lógicas y éticas de la investigación clínica. En: Gracia D, editor. La bioética en la educación secundaria. Madrid: Ministerio de Educación y Ciencias; 2007. p. 51-91.
8. Prigogine Y. The end of certainty: time, chaos and the new laws of nature. New York: Free Press; 1997.
9. Engel G. The need for a new medical model: a Challenge for biomedicine. *Science*. 1977;196:129-36.
10. Borrell-Carrió F, Suchman AL, Epstein R. The biopsychosocial model 25 years later: principles, practice and scientific inquiry. *Ann Fam Med*. 2004;2:576-82.
11. Tizón García JL. Epistemology, politics, emotions and counter transference: around the biopsychosocial model 25 years later: principles, practice and scientific inquiry. *Ann Fam Med*. 2004;2:576-82.
12. Bensing J. Bridging the gap. The separate worlds of evidence-based medicine and patient-centered medicine. *Patient Educ Couns*. 2000;39:17-25.
13. Kassirer JP. Incorporating patient's preferences in medical decisions. *N Engl J Med*. 1994;333:1895-6.
14. O'Donnel M, Entwistle V, Skea Z. [Letter to the editor]. *Patient Educ Couns*. 2001;42:295-6.
15. Krahm M, Naglie G. The next step in guideline development: incorporating patient preferences. *JAMA*. 2008;300:436-8.
16. Emanuel EJ, Emanuel LL. Four models of the physician-patient relationship. *JAMA*. 1992;267:222-6.
17. Broggi M. [Occult values management in the clinical relationship]. *Med Clin (Barc)*. 2003;121:705-9.
18. Engel GL. On looking inward and being scientific. A tribute to Arthur H. Schmale, MD. *Psychother Psychosom*. 1990;54:63-9.
19. The National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioural Research. The Belmont Report—Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research. Washington: Department of Health, Education and Welfare; 1979.
20. Beauchamp TL, Childress JF. Principles of biomedical ethics. 4.a ed. New York: Oxford University Press; 1994.
21. Shaw S. A critical approach to evidence provided through clinical trials. *Nurs Times*. 2006;102:36-8.
22. Pearson A, Wiechula R, Court A, Lockwood C. A reconsideration of what constitutes "evidence" in the healthcare professions. *Nurs Sci Q*. 2007;20:85-8.
23. Mantzoukas S. A review of evidence-based practice, nursing research and reflection: levelling the hierarchy. *J Clin Nurs*. 2008;17:214-23.
24. Holmes D, Perrons A, O'Byrne P. Evidence, virulence, and disappearance of nursing knowledge: a critique of the evidence-based dogma. *Worldviews Evid Based Nurs*. 2006;3:95-102.
25. Santos A, Resmini E, Martínez MA, Martí C, Ybarra J, Webb SM. Quality of life in patients with pituitary tumors. *Curr Opin Endocrinol Diab*. 2009 [en prensa].
26. Engel S. Health-related quality of life and eating disorders: a review and update. *Int J Eat Disord*. 2009;42:179-87.
27. Murad MH, Montori VM, Guyatt GH. Incorporating patients preferences in evidence-based medicine. *JAMA*. 2008;300:2483.
28. Sonino N, Fava G. Psychosomatic aspects of Cushing's disease. *Psychother Psychosom*. 1998;67:140-6.
29. Sonino N, Girelli ME, Boscaro M, Fallo F, Busnardo B, Fava GA. Life events in the pathogenesis of Graves' disease. *Acta Endocrinol*. 1993;128:293-6.
30. Radosavljevic VR, Jankovic SN, Marinkovic JM. Stressful life events in the pathogenesis of Graves' disease. *Eur J Endocrinol*. 1996;134:699-701.
31. Kung AWC. Life events, daily stresses and coping in patients with Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995;42:303-8.
32. Badía X, Webb SM, Prieto L, Lara N. Acromegaly Quality of Life Questionnaire (AcroQoL). *Health Qual Life Outcomes*. 2004;27:13.
33. Webb SM, Badia X, Barahona MJ, Colao A, Strasburger CJ, Tabarin A, et al. Evaluation of health-related quality of life in patients with Cushing's Syndrome with a new questionnaire. *Eur J Endocrinol*. 2008;158:623-30.
34. McKenna SP, Doward LC, Alonso J, Kohlmann T, Niero M, Prieto L, et al. The QoL-AGHDA: An instrument for the assessment of quality of life in adults with growth hormone deficiency. *Qual Life Res*. 1999;8:373-83.
35. Herschbach P, Henrich G, Strasburger CJ, Feldmeier H, Marin F, Attanasio AM, et al. Development and psychometric properties of a disease-specific quality of life questionnaire for adult patients with growth hormone deficiency. *Eur J Endocrinol*. 2001;145:255-65.
36. Neggers S, Van Aken M, De Herder W, Feelders R, Janssen J, Badía X, et al. Quality of life in acromegalic patients during long-term somatostatin analog treatment with and without pegvisomant. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:3853-9.
37. Santos A, Resmini E, Ybarra J, Barahona MJ, Martínez MA, Martí C, et al. Good reliability and sensitivity to change of the CushingQoL questionnaire in clinical practice conditions. *Pituitary Society* 13-15 June 2009.
38. Jornadas Estatales de estudio y debate sobre el futuro de la formación integral del Médico. Barcelona: Institut d'Estudis de la Salut. Generalitat de Catalunya; 2008.