

Programa de Doctorat
en Salut Pública i Metodologia de la Recerca Biomèdica
de la Facultat de Medicina
de la Universitat Autònoma de Barcelona

**Impacte de l'esclerosi múltiple en la qualitat
de vida relacionada amb la salut dels malalts
i llurs familiars, i avaluació cost-efectivitat
dels nous tractaments per aquesta malaltia**
Estudi multicèntric a Catalunya

Tesi doctoral

Marta Aymerich i Martínez

Director: Albert J Jovell

Desembre, 2001

“Alçant els punys pots perculdir la lluna”

Miquel Martí i Pol. Set poemes d'aniversari. Roda de Ter, abril 1977

L'any passat en va fer set que el doctor Lluís Barraquer i Bordas, neuròleg, va diagnosticar-me una esclerosi múltiple, la malaltia que a hores d'ara m'impedeix gairebé totalment de caminar i que, a més d'altres amenitats menors, em planteja seriosos problemes d'equilibri, m'obliga a una penosa lentitud en qualsevol activitat manual per manca de coordinació, i m'ha gairebé paralytat la musculatura del coll i de la boca (...). L'esclerosi múltiple, va dir-me [el doctor Barraquer], no solia provocar la mort a curt termini; i d'altra banda no hi havia –i encara no hi ha- cap possibilitat de curar-la. El màxim a què es podia aspirar, afegí, era aconseguir una estabilització de la malaltia, la qual permetia d'iniciar un procés no exactament de recuperació sinó d'adequació, d'equilibri entre malaltia i malalt, que podia ajudar a acceptar la nova situació i fins i tot a aprofitar les limitades possibilitats que oferia.

A quaranta anys –i a d'altres edats, és clar-, una malaltia-per-a-tota-la-vida, que en uns quants mesos converteix un home normal en un pensionista de gran invalidesa, provoca un trasbals considerable i obliga a replantejar-se gairebé totes les qüestions a partir del zero absolut que estableix.

(...)

Si alguna cosa he ben après durant aquests anys ha estat comptar cada vegada més amb el que tinc a cada moment i prou, procurant de no plànyer-me dels possibles errors comesos (qui no en comet, d'errors?) i de no fer-me, tampoc, vanes il·lusions, una actitud –ho dic sense cap mena d'orgull- que no solament em sembla que no ha accentuat el que hi pugui haver en mi d'egoisme, sinó que m'ha servit per apropar-me a la gent sense cap mena de condicionament ni d'exigències, atès que la meua pròpia limitació m'ajudava a comprendre, acceptar i fins i tot estimar les limitacions dels altres.

Miquel Martí i Pol

Roda de Ter, setembre 1978

Pròleg d'*Estimada Marta*; Barcelona: Edicions 62, 1989

Agraïments

A Imma Guillamón, artífex del disseny informàtic de la base de dades, del seu manteniment, de la coordinació de la recollida de dades i de l'edició d'aquesta tesi. Molt sincerament a Joan MV Pons i Mireia Espallargues, per les seves útils consideracions científiques a una versió prèvia d'aquest treball. I a l'Albert J Jovell, per haver fet de director en tot moment, fins i tot quan durant molts mesos ens separaven molts quilòmetres de mar blava.

A Montse Ferrer, Jordi Aymerich, David Ganz, Anna García-Altés, Mateu Serra-Prat, Pedro Gallo, Gemma Vilagut i Emília Sánchez pel seu ajut i consells científics en diferents moments d'aquest treball de recerca. A Manel Cunill Llenas, Josep Reig Vilallonga, Victoria Martín Sanz, Ruth AguileraVaqués i Concepció Palacín pel seu suport.

A tots els investigadors de les diferents beques per aquest projecte i als qui han ajudat des dels hospitals a la recollida de dades: David Genís i Pepi López de l'Hospital Josep Trueta de Girona, Enric Bufill de l'Hospital General de Vic, Miquel Aguilar, Maite Olivella i Anna Suñer de l'Hospital Mútua de Terrassa, Miquel Marco del Consorci Hospitalari Parc Taulí, a Domingo Escudero i M Mataró de l'Hospital Germans Trias i Pujol, Josep M^a Grau Veciana de l'Hospital de Sant Pau, Xavier Montalbán i Cecília Borràs de l'Hospital Vall d'Hebron, Francesc X. Graus i Albert Sáez de l'Hospital Clínic, Txomin Arbizu de l'Hospital Prínceps d'Espanya de Bellvitge, i Ingrid Galán, Montserrat Roig i Carme Oñó de l'Hospital de Dia de la Fundació Esclerosi Múltiple. Si en aquest llistat hi manca algú només és per desconeixement i no pas per cap altra raó.

Fonts de finançament

Aquest treball ha estat finançat pel Fondo de Investigación Sanitaria (núm. exp. FIS 96/2151); per la Fundació La Marató de TV3 (núm. exp. 1035/97); per un ajut de la Fundació MAPFRE Medicina (Ayudas a la Investigación 97-98); i la doctorand va rebre una beca del Instituto Carlos III per portar a terme aquest treball (núm. exp. 97/4302).

El projecte es va portar a terme en tres institucions diferents i, per tant, també l'han cofinançat. Per una banda, a l'Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques (la major part del temps i del finançament); a la Harvard School of Public Health i al Real Colegio Complutense de Cambridge, Boston; a l'Institut Municipal d'Investigació Mèdica (IMIM) de Barcelona; i a la Fundació Biblioteca Josep Laporte.

Índex

1. INTRODUCCIÓ.....	1
1.1. <i>Característiques de l'esclerosi múltiple i el seu maneig</i>	3
1.2. <i>La recerca sobre la qualitat de vida de les persones amb EM</i>	6
2. HIPÒTESIS I OBJECTIUS.....	11
2.1. <i>Hipòtesis</i>	13
2.2. <i>Objectius</i>	13
3. METODOLOGIA.....	15
3.1. <i>Disseny de l'estudi</i>	17
3.2. <i>Subjectes</i>	17
3.3. <i>Instruments de mesura de la QVRS</i>	18
3.3.1. SF-36 i SF-12.....	19
3.3.2. Escala visual analògica (EVA) de l'EuroQol.....	20
3.3.3. GHQ-12.....	20
3.4. <i>Variables de l'estudi</i>	21
3.5. <i>Recollida de les dades</i>	24
3.5.1. Recollida de dades primàries.....	24
3.5.2. Recollida de dades secundàries.....	25
3.6. <i>Processament i anàlisi de les dades</i>	28
3.6.1. Depuració de les dades.....	28
3.6.2. Modificació i generació de variables addicionals.....	29
3.6.3. Anàlisi estadística de les dades.....	32
3.6.3.1. Anàlisi de l'impacte en la salut dels malalts i familiars-cuidadors.....	32
3.6.3.2. Criteris d'especificació dels models de regressió lineal múltiple.....	32
3.6.3.3. Determinació dels arbres de regressió i classificació (CART).....	33
3.6.3.4. Anàlisi cost-efectivitat dels nous tractaments.....	35
4. RESULTATS. COM SÓN ELS AFECTATS PER L'EM, DIRECTAMENT O INDIRECTAMENT: ANÀLISI DESCRIPTIVA DE LES CARACTERÍSTIQUES SOCIODEMOGRÀFIQUES, CLÍNiques I DE QUALITAT DE VIDA RELACIONADA AMB LA SALUT DELS MALALTS I LLURS FAMILIARS-CUIDADORS.....	39
4.1. <i>Resultats de l'anàlisi descriptiva</i>	41
4.1.1. Característiques sociodemogràfiques i clíniques dels malalts i familiars-cuidadors.....	41
4.1.2. QVRS dels malalts segons llurs característiques sociodemogràfiques.....	44
4.1.3. QVRS dels malalts segons llurs característiques clíniques.....	47
4.1.4. QVRS dels familiars-cuidadors segons llurs trets sociodemogràfics i clínics.....	48
4.2. <i>Discussió</i>	51
4.2.6. Limitacions.....	61
4.3. <i>Conclusions</i>	62
5. RESULTATS. L'IMPACTE DE L'EM: QUINS FACTORS EXPLIQUEN LA QUALITAT DE VIDA RELACIONADA AMB LA SALUT DE MALALTS I FAMILIARS-CUIDADORS.....	64
5.1. <i>Resultats de l'anàlisi multivariant mitjançant regressió lineal múltiple dels factors que expliquen la QVRS</i> 66	
5.1.1. Factors que expliquen el component físic de la QVRS dels malalts.....	66
5.1.2. Factors que expliquen el component mental de la QVRS dels malalts.....	67
5.1.3. Factors que expliquen la QVRS dels malalts segons l'EVA de l'EuroQol.....	68
5.1.4. Factors que expliquen el component físic de la QVRS dels familiars-cuidadors.....	68
5.1.5. Factors que expliquen el component mental de la QVRS dels familiars-cuidadors.....	69
5.1.6. Factors que expliquen el benestar psicològic dels familiars-cuidadors.....	70
5.2. <i>Resultats de l'anàlisi multivariant mitjançant CART: refinant l'anàlisi dels factors que expliquen la QVRS</i> 70	

5.2.1. Factors predictors d'un component físic de QVRS dels malalts pitjor que la població general	78
5.2.2. Factors predictors d'un component mental de QVRS dels malalts pitjor que la població general	80
5.2.3. Factors predictors d'una QVRS dels malalts (segons l'EVA de l'EuroQol) pitjor que la població general.....	82
5.2.4. Factors predictors d'un component físic de QVRS dels familiars-cuidadors pitjor que la població general	84
5.2.5. Factors predictors d'un component mental de QVRS dels familiars-cuidadors pitjor que la població general.....	85
5.2.6. Factors predictors d'un possible trastorn mental dels familiars-cuidadors.....	87
5.3. <i>Discussió</i>	89
5.3.1. Limitacions.....	94
5.4. <i>Conclusions</i>	96
6. RESULTATS. AVALUACIÓ DEL TRACTAMENT DE L'EM: COST-EFECTIVITAT DELS NOUS TRACTAMENTS PER AL PATRÓ RECIDIVANT I REMITENT.....	99
6.1. <i>Anàlisi inicial</i>	101
6.2. <i>Anàlisi de sensibilitat</i>	104
6.3. <i>Discussió</i>	107
6.3.1. Limitacions.....	111
6.4. <i>Conclusions</i>	113
7. CONCLUSIONS GLOBALES	115
8. REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES	119
9. ANNEXOS	127
9.1.	<i>Escala EDSS</i> 129
9.2. <i>Qüestionari SF-36</i>	133
9.3. <i>Qüestionari SF-12</i>	139
9.4. <i>Escala visual analògica (EVA) de l'EuroQol</i>	141
9.5. <i>Qüestionari GHQ-12 de Goldberg</i>	143
9.6. <i>Full de recollida de dades del malalt</i>	145
9.7. <i>Full de recollida de dades del familiar</i>	149
9.8. <i>Consentiment informat</i>	153
9.9. <i>Taules I-XXIII</i>	155

1. Introducció

1.1. Característiques de l'esclerosi múltiple i el seu maneig

L'esclerosi múltiple (EM) és una malaltia crònica d'etiologia desconeguda i caracteritzada histològicament per la desmielinització dels axons neuronals. Les pèrdues de mielina poden aparèixer en diverses localitzacions de l'encèfal i la medul·la espinal donant lloc a una multiplicitat de símptomes, variant segons la zona afectada. Entre aquests símptomes destaquen l'espasticitat, inestabilitat en caminar (atàxia sensitiva i de les extremitats), pèrdua visual central, doble visió, parestèsia, disàrtria, molèsties urinàries i sexuals, i fatiga. Malgrat que no són símptomes específics de l'EM, són típics de la malaltia, sobretot si es donen conjuntament.¹

Clínicament s'han descrit de manera clàssica tres patrons de malaltia: la forma recidivant i remitent, que evoluciona a brotades, l'EM progressiva crònica o patró primàriament progressiu, i la forma recidivant i progressiva o patró secundàriament progressiu. La forma recidivant i remitent és la més freqüent i de la que se'n coneixen, fins a l'actualitat, més estudis referents al tractament. Sovint la brotada, exacerbació o recidiva (amb qualsevol dels símptomes aïllats o en combinació) sol ser d'inici sobtat i sol durar dies, setmanes o mesos, deixant al malalt totalment inactiu durant aquest període. La brotada sol anar seguida d'un període de remissió més o menys completa que pot durar dècades. Amb el pas del temps, les noves brotades tendeixen a remetre de manera menys completa i, en general, el malalt va sumant dèficits neurològics després de cada brotada d'empitjorament, o bé la malaltia segueix un curs progressiu.² El patró primàriament progressiu sol donar-se quan l'inici de la malaltia apareix a edats tardanes.³

L'edat d'aparició més freqüent és entre els 20 i els 40 anys i quant a la distribució per gènere, afecta més les dones que els homes, en una relació de 2:1.⁴ Epidemiològicament, i de forma clàssica, s'ha descrit que la distribució geogràfica varia en un gradient nord-sud segons la situació respecte de l'Equador, essent aquesta la zona de més baix risc i augmentant conforme hom se'n allunya, tot i que aquesta hipòtesi sembla que es rebutja segons els estudis de prevalença que s'han portat a terme des dels anys 80 a Europa.⁵ De fet, segons aquesta hipòtesi de la latitud, Catalunya se situaria en una zona de risc intermig, però s'han descrit taxes de prevalença variables que van des de 28,7 casos per cada 100.000 habitants al Baix Llobregat⁶ fins 57 per cada 100.000 habitants a Osona,⁷ taxa que és equivalent a les més altes dels EUA.⁸ Segons un estudi evolutiu de malalts d'EM catalans, s'ha estimat que la taxa bruta de

prevalença a Catalunya podria estar en 31 casos per 100.000 habitants.⁹

Pel que fa al diagnòstic de l'EM, tenint en compte la inexistència d'una prova que pugui qualificar-se d'estàndard de referència, l'EM es diagnostica segons diversos criteris clínics, de laboratori i de diagnòstic per la imatge. Els criteris més utilitzats arreu són els de Poser que combina criteris clínics referents al nombre de brotades, criteris de laboratori relacionats amb la presència de bandes oligoclonals i immunoglobulina G augmentada en el líquid cefaloraquídi, i criteris *paraclínic*s com els potencials evocats, la tomografia computada o la ressonància magnètica.¹⁰

El pronòstic de l'EM presenta una gran variabilitat individual encara que un nombre important de casos evolucionen cap a una invalidesa parcial o total. No cal oblidar però, que existeixen formes *benignes*, és a dir, persones que al cap de 10 ó 15 anys presenten molt poca discapacitat, de 2 a 3 en l'escala EDSS de Kurtzke (Annex 1).¹¹ Aquesta escala és utilitzada arreu del món per a tots els clínics, el nom complet de la qual és Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS), i va de 0 (examen neurològic normal) a 10 (mort atribuïble a l'EM).¹² Tanmateix, l'EM només és molt rarament la causa primària de mort.⁴

El tractament de l'EM, en absència de la possibilitat de cura, és pal·liatiu, amb els objectius de millorar els símptomes durant les brotades, intentar evitar aquestes i prevenir les complicacions. L'ACTH i els corticosteroides, prednisona o metilprednisolona bàsicament i la dexametasona s'utilitzen per pal·liar els símptomes aguts però no han demostrat fins avui la millora de la simptomatologia clínica a llarg termini i, a més, poden causar importants efectes indesitjables.¹³

Pel que fa als tractaments a llarg termini, tot i que existeixen una multiplicitat de tractaments, els darrers intents terapèutics s'han dirigit fonamentalment a la modificació de la resposta immunològica que se suposa intervé en l'etiopatogènia de la malaltia. Segons la forma d'actuació, es poden classificar els tractaments per a l'EM en:¹⁴

- Immunosupressors no selectius (agents citostàtics): azatioprina, metotrexat, ciclofosfamida, mitoxantrona, cladribina.
- Immunosupressorsselectius o immunomoduladors: substàncies químicament definides (ciclosporina,

rapamicina, FK506, 15-deoxisperqualina, linomida), citoquines i antagonistes de les citoquines (interferó -1b, interferó -1a, altres interferons com o , TNF- antagonistes, TGF-), anticossos monoclonals contra subpoblacions de cèl·lules T, marcadors d'activació, plasmafèresi i altes dosis d'immunoglobulina.

- Activació dels circuits regulatoris endògens: acetat de glatiràmer i pèptid receptor de les cèl·lules T.

Alguns d'aquests tractaments encara estan en fase d'investigació; d'altres, com els immunosupressors no selectius, tenen efectes beneficiosos moderats i la seva utilitat, a causa dels efectes secundaris, potser és limitada. Tanmateix, els enfoc terapèutics més recents sembla que aporten nova llum pel que fa a la modificació del curs de la malaltia. L'interferó , en les seves dues variants 1b i 1a, així com l'acetat de glatiràmer (abans copolímer 1), són els nous fàrmacs capaços de reduir la freqüència de les brotades. Aquests fàrmacs representen una esperança pels malalts en tant que es basen en la hipòtesi que si es redueix el nombre de brotades, es pot retardar la discapacitat fins al punt que no aparegui o ho faci en menor mesura.

Tot i que el mecanisme d'acció de l'interferó encara és desconegut, s'ha demostrat que bloca els efectes de l'interferó , glicoproteïna que actua com a activadora immunològica i que, per tant, pot agreujar el procés autoimmunològic.¹⁵ Sembla, doncs, que l'interferó blocaria les reaccions immunològiques en el sistema nerviós central, especialment aquelles que estan modulades per l'interferó . Tanmateix, la descripció inicial fou pel seu efecte en els virus ja que diversos interferons n'inhibeixen la replicació i podria ser que l'interferó previngués les infeccions virals lleus que predisposen al procés autoimmunològic.¹⁶

El primer interferó que va demostrar modificar el curs de la malaltia fou l'1b. Els estudis controlats i aleatoritzats en pacients amb EM recidivant i remitent mostraren com la taxa anual de brotades per pacient es reduïa aproximadament en un terç ($p = 0,001$).^{17, 18} Més tard, es demostraria que aquest interferó era eficaç en el tractament de l'EM secundàriament progressiva, específicament amb relació a la variable "temps fins al deterior neurològic confirmat" (de fet, l'estudi s'aturà abans a causa de l'efecte altament significatiu d'aquest resultat).¹⁹

Pel que fa a l'interferó -1a, el primer estudi controlat i aleatoritzat en EM recidivant i remitent tenia com a objectiu primari estudiar el retard en la progressió de la discapacitat (definit com l'augment d'1 punt en l'escala EDSS confirmat 6 mesos després) i així ho demostrà havent-hi diferències entre el grup placebo i el grup tractat ($p = 0,02$) per aquest resultat.²⁰ Després, l'estudi controlat i aleatoritzat més gran portat a terme ($n = 560$) amb participació europea, canadenca i australiana demostrà, com a principal resultat, que el nombre de brotades per pacient era menor en el grup tractat que en el placebo ($p < 0,0002$).²¹ Igualment com va succeir amb l'interferó -1b, també s'estudià l'efecte de l'1a en l'EM secundàriament progressiva demostrant-ne la seva eficàcia en la taxa de brotades però no en la progressió de discapacitat.²²

El mecanisme d'acció de l'acetat de glatiràmer també és encara desconegut. La hipòtesi actual deriva dels estudis amb encefalomièlitis al·lèrgica experimental i està relacionada amb la inducció de reguladors antigen-específics de les cèl·lules T i els principis de l'autoimmunitat òrgan-específica que involucra les cèl·lules T CD4⁺.²³ Basant-se precisament en les similituds entre l'encefalomièlitis al·lèrgica experimental i l'EM es varen portar a terme estudis controlats i aleatoritzats en pacients amb EM recidivant i remitent que mostraren que la taxa de brotades es podia reduir aproximadament un terç en els 2 primers anys de tractament amb diferències estadísticament significatives.^{24,25}

1.2. La recerca sobre la qualitat de vida de les persones amb EM

En relació amb les línies de recerca en EM, l'Institute of Medicine dels EUA, per encàrrec de la National Multiple Sclerosis Society del mateix país, elaborà l'any 2000 un informe que avaluava les necessitats de recerca en EM per al futur.²⁶ En l'esmentat informe es comentava que malgrat els esforços dedicats a la recerca en aquesta malaltia encara queden preguntes per respondre, algunes de les quals són les següents: "Què és el que fa que l'EM aparegui en unes persones i no en unes altres? Quin paper hi juga la genètica? Se sap que l'EM té una clínica variable i un curs impredecible, però aquestes diferències reflecteixen diferents etiologies o diferents respostes a una mateixa etiologia? La majoria d'investigadors consideren l'EM una malaltia autoimmunològica, però què és el que produeix la resposta autoimmune, un canvi en les cèl·lules del sistema nerviós que fa que apareguin com a estranyes, o un agent microbià que mimetitza algun component cel·lular? Per què és aproximadament el doble de freqüent en les dones

que en els homes? Com es poden alleujar de manera efectiva els símptomes molestos de l'EM com la fatiga o el dolor? Com es poden ajudar les persones amb EM a adaptar-se a la malaltia i viure llurs vides al nivell més complet possible?" Precisament, el present treball es planteja contribuir al coneixement en relació amb aquesta darrera pregunta. És a dir, sabent que no hi ha cura per l'EM i que la majoria evolucionaran amb discapacitat crònica, es vol conèixer tant la qualitat de vida d'aquestes persones com els factors que poden estar-la condicionant. Conèixer els factors significa poder planificar sobre què cal intervenir per poder mantenir o augmentar el nivell de qualitat de vida d'aquestes persones.

En ciències de la salut, el terme qualitat de vida s'utilitza sovint de manera indistinta amb el terme qualitat de vida relacionada amb la salut (QVRS) i malgrat que encara no hi ha una definició que tingui el consens de tots els professionals i investigadors podria dir-se que es tracta d'una mesura de la salut (física, mental i social) percebuda.²⁷ La mesura de la QVRS pot fer-se amb instruments genèrics o específics. Els primers tenen en compte varies dimensions de la salut (funció física, relació social, dolor, benestar emocional, etc.) i permeten la comparació entre diferents malalties o estadis de malalties, diferents tipus d'intervencions o entre diversos estudis. Els instruments genèrics més utilitzats arreu són el Medical Outcomes Study 36-Item Short Form (SF-36), l'EuroQol (EQ-5D), el Nottingham Health Profile (NHP) o Perfil de Salut de Nottingham (PSN) i el Sickness Impact Profile (SIP), entre d'altres. En canvi, els instruments específics, o bé mesuren una sola dimensió (benestar psicològic, per exemple) o bé estan dissenyats per una malaltia en concret. De moment, encara no hi ha cap instrument específic per a l'EM al nostre context. Sí, però, que n' existeixen als EUA on s'han desenvolupat recentment, ja sigui a partir de qüestionaris genèrics, com el MSQOL-54 (Multiple Sclerosis Quality of Life – 54,²⁸ tot i que ja se n'ha qüestionat la seva especificitat)²⁹ o el MSQLI (Multiple Sclerosis Quality of Life Inventory),³⁰ bé sigui per generació *de novo* com el MSIS-29 (Multiple Sclerosis Impact Scale)³¹ i el RAYS,³² o de manera mixta com el FAMS (Functional Assessment of Multiple Sclerosis).³³

Aquesta línia d'investigació, la de la qualitat de vida, s'emmarca dins aquestes noves àrees de recerca on els pacients constitueixen la part central, on llur perspectiva és presa com a resultat principal, atès que les mesures de QVRS poden revelar aspectes de la malaltia que no són captats en les mesures clíniques estàndard i poden mesurar resultats que preocupen al pacient de manera principal.²⁶ Recentment, diversos estudis han demostrat l'impacte de l'EM en la QVRS no només dels malalts,^{34, 35, 36, 37} sinó

també en la de les persones que se'n fan càrrec.^{38, 39} Amb tot, no s'ha identificat cap estudi al nostre context que aportí dades de QVRS de les persones amb EM, ni tampoc dels seus familiars-cuidadors, tot i que sí s'ha publicat la necessitat que es portin a terme estudis en aquest sentit.⁴⁰ Així doncs, amb aquest treball es plantejà el primer estudi multicèntric que mesura l'impacte en la QVRS dels malalts d'EM. Endemés, essent aquesta una malaltia crònica que ha mostrat, tot i que no a bastament, un impacte en la QVRS dels cuidadors, s'imposava també l'estudi de la QVRS del familiar que en té cura. Per primera vegada, doncs, es podrà conèixer en el nostre àmbit, quin és aquest impacte en la salut del pacient amb EM i del seu familiar-cuidador.

El grau de modificació de la QVRS per l'individu pot ser mesurada mitjançant instruments com ja s'ha comentat però, alhora, aquests resultats poden ser també traduïts a valors d'utilitats per a calcular els anys de vida ajustats per qualitat (AVAQ), mesura que combina la salut (qualitat de vida) amb la supervivència (quantitat de vida). En general, la interpretació dels AVAQ es fa de la següent manera: si a un determinat estat de salut se li ha assignat una utilitat del 75%, llavors significa que un any de vida en aquest estat és considerat com $\frac{1}{4}$ parts (0,75) d'un any de vida en perfecta salut.

Una de les aplicacions dels AVAQ és en l'àrea d'avaluació econòmica, en concret en les anàlisis cost-efectivitat. Així doncs, és possible modelitzar, mitjançant tècniques de l'avaluació econòmica, dades d'efectivitat, com els AVAQ, en funció del cost econòmic dels fàrmacs. És per això que per aquest treball es plantejà comparar en termes de cost-efectivitat els tres tractaments que fins avui han demostrat reduir la freqüència de les brotades en l'EM recidivant i remitent. Alguns especialistes clínics pensen que el nombre de brotades no és una mesura adequada de l'efectivitat del tractament atès que, per aquests clínics, els malalts poden reduir les brotades però incrementar les discapacitats quan la malaltia es fa més progressiva.^{41,42} A més a més, cal assenyalar que aquests tractaments no estan exempts d'efectes secundaris i són molt més cars que els tractaments estàndards existents fins a la seva aparició. Així doncs, hom trobarà útil no només conèixer els resultats mitjançant una mesura d'efectivitat més centrada en el pacient, sinó també conèixer —especialment en un sistema sanitari públic— la relació d'aquesta mesura d'efectivitat amb el cost, és a dir la relació cost-efectivitat d'aquests nous fàrmacs.

El cost-efectivitat d'aquests fàrmacs és un tema que ha preocupat molt darrerament. El National

Institute of Clinical Excellence (NICE) del National Health Service britànic, ha intentat regular la dispensació dels interferons per a l'EM enmig d'una important polèmica amb molt de ressò mediàtic.⁴³ De fet, s'han publicat diversos anàlisis cost-efectivitat de l'interferó -1b per a l'EM recidivant i remitent que si bé varien en metodologia, tenen en comú que el guany en efectivitat és molt modest en relació l'elevat cost econòmic.^{44, 45, 46, 47} En aquest treball, es proposa una altra modelització de cost-efectivitat sobre els tractaments per a l'EM recidivant i remitent que, a diferència dels publicats, compara tots els tractaments existents capaços de reduir la freqüència de les brotades.

2. Hipòtesis i Objectius

2.1. Hipòtesis

1. Tant els malalts amb EM com llurs familiars-cuidadors tenen pitjor QVRS que la població general.
2. L'afectació de la QVRS dels familiars-cuidadors és sobretot a causa del component mental de la QVRS.
3. La discapacitat física generada per la malaltia, mesurada amb l'EDSS, és la característica que més s'associa a una pitjor QVRS dels malalts, així com el temps dedicat al malalt s'associa una pitjor QVRS dels familiars que en tenen cura.
4. El guany en efectivitat, en termes d'AVAQ, que representen els tres fàrmacs capaços de reduir la freqüència de les brotades és limitat en relació amb el cost econòmic d'aquests.

2.2. Objectius

1. Descriure les variables clíniques, sociodemogràfiques i d'impacte en la QVRS dels malalts afectats per EM i dels familiars-cuidadors que acudeixen a les consultes externes de nou centres hospitalaris de Catalunya.
2. Analitzar les possibles associacions entre l'impacte en la QVRS dels malalts afectats per EM i llurs familiars-cuidadors amb les diverses variables clíniques i sociodemogràfiques d'aquests individus.
3. Calcular la raó cost-efectivitat, en termes d'euros per AVAQ guanyat, dels nous tractaments que tenen per objectiu la reducció de la freqüència de les brotades en l'EM recidivant i remitent.

3. Metodologia

3.1. Disseny de l'estudi

Per a poder portar a terme els objectius esmentats en l'anterior apartat es dissenyà un estudi transversal multicèntric que agrupà nou centres hospitalaris de les comarques de Baix Llobregat, Barcelonès, Gironès, Osona i Vallès Occidental. Entre aquests centres s'hi compten els 2 hospitals de Barcelona que més malalts amb EM visiten de tot Catalunya. La resta de centres foren seleccionats segons disponibilitat dels clínics a participar en l'estudi sempre que poguessin garantir la recollida de dades.

Per al tercer objectiu calgué, a més, dissenyar un model d'anàlisi de decisions que, per les característiques de l'EM, fou un model de Markov. S'adoptà una perspectiva social i l'horitzó temporal de la modelització fou de cinc anys.

3.2. Subjectes

Els malalts d'EM i familiars elegibles per a l'estudi foren aquells que de forma consecutiva visitaven per control o seguiment les consultes externes dels nou centres hospitalaris participants i que complien els criteris d'inclusió que s'esmenten a continuació.

(A) Malalts amb EM. Criteris d'inclusió:

- Malalts amb EM del patró recidivant i remitent. Tenir un diagnòstic definit d'esclerosi múltiple segons els criteris diagnòstics descrits per Poser.
- Malalts amb EM del patró progressiu (primàriament o secundària). Tenir EM definida clínicament o per laboratori i evidència de discapacitat neurològica progressiva.
- Estar en condicions d'entendre el que se'ls pregunta en els qüestionaris de QVRS SF-36 i l'escala visual analògica de l'EuroQol.

Criteris d'exclusió:

- Malalts en fase aguda (brotada) de la malaltia: que faci menys d'un mes que hagin manifestat la

brotada i/o que estiguin prenent corticoides com a tractament d'aquesta.

- Estar afectat per altres malalties greus no relacionades amb l'EM (per exemple ictus).
- Malalts amb drogodependències (inclòs alcoholisme).
- Malalts inclosos en assaigs clínics
- No complir els criteris d'inclusió.

(B) Familiars-cuidadors de malalts amb EM. Criteris d'inclusió:

- Familiars-cuidadors de malalts amb qualsevol tipus d'EM però que hi convisquin i en tinguin cura.

Criteris d'exclusió:

- Familiars-cuidadors que no convisquin amb el malalt
- Familiars-cuidadors que tinguin cura del malalt però que sigui una tasca remunerada.

(C) Grandària de la mostra:

Tenint en compte l'únic estudi de Catalunya amb l'objectiu específic de conèixer la prevalença,⁷ el nombre necessari de pacients amb EM per al present treball fou de 638, assumint una confiança del 95% i un nivell de precisió que només tolerés una diferència (error) del 3,5%. Estimant que hi pogués haver un 10% de valors mancants (*missings*) la grandària de la mostra necessària calculada fou de 702 subjectes, tant de pacients com de familiars-cuidadors.

3.3. Instruments de mesura de la QVRS

Els instruments de QVRS utilitzats foren l'SF-36 i l'escala visual analògica (EVA) de l'EuroQol en malalts; i l'SF-12 i GHQ-12 en familiars. L'SF-36 i l'SF-12 són instruments genèrics de QVRS i van de 0 a 100, on una puntuació més alta indica millor QVRS. L'EVA de l'EuroQol és també un instrument genèric que mesura l'estat de salut (0 significa el pitjor i 100 el millor). L'escala GHQ-12 és de benestar psicològic i una puntuació a partir de 3 significa possible cas de trastorn mental.

3.3.1. SF-36 i SF-12

El qüestionari SF-36 conté 36 preguntes distribuïdes en 8 dimensions i que cobreixen dues àrees: l'estat funcional i el benestar emocional (Annex 2). L'estat funcional està representat per les dimensions següents: funció física (10 ítems), funció social (2 ítems), limitacions del rol per problemes físics (4 ítems) i limitacions del rol per problemes emocionals (3 ítems). El benestar emocional inclou les dimensions de salut mental (5 ítems), vitalitat (4 ítems) i dolor (2 ítems). A més a més, també forma part d'aquest qüestionari la dimensió de percepció de la salut general (5 ítems) i el canvi de la salut en el temps (1 ítem) que no forma part del còmput en la puntuació final.⁴⁸ Tanmateix, el qüestionari no ha estat dissenyat per generar un índex global, tot i que sí permet el càlcul de dos índexs sumari: component físic i component mental de la QVRS.

L'SF-12 està format per un subconjunt de 12 ítems de l'SF-36 obtinguts a partir de regressió lineal múltiple, incloent un o dos ítems de cada una de les 8 dimensions (Annex 3). La informació d'aquestes 12 preguntes s'utilitza per construir les mesures sumari física i mental de l'SF-12 (no es poden obtenir les 8 dimensions de l'SF-36). En la població general, els ítems del qüestionari SF-12 explicaren més del 90% de la variància dels índexs sumari físic i mental del SF-36.⁴⁹

Les dimensions de l'SF-36 i els índexs sumari, tant de l'SF-36 com de l'SF-12, s'interpreten de manera que a major puntuació, millor és la QVRS. Per a cada dimensió, els ítems són codificats, agregats i transformats en una escala que té un recorregut des de 0 (la pitjor QVRS) fins a 100 (la millor QVRS). Val a dir que per al càlcul dels components mental i físic (SF-36 i SF-12) es tenen en compte les normes poblacionals (espanyoles, per aquest treball), de manera que un índex sumari inferior a 50 (desviació estàndard = 10) significa estar pitjor que la població general, i un índex sumari superior a 50 significa estar millor que la població general. Els valors de referència de la població espanyola foren obtinguts a partir de les respostes a l'SF-36 de 9.151 persones majors de 18 anys.⁵⁰

La traducció a l'espanyol del qüestionari va seguir un protocol comú a tots els quinze països que participaren en un projecte internacional d'adaptació de l'SF-36 americà original, anomenat International Quality of Life Assessment (IQOLA), basat en el mètode de traducció i retrotraducció per professionals

i la realització d'estudis pilot en pacients. La versió espanyola demostrà l'ordinalitat de les opcions de resposta i una alta equivalència amb la versió original americana.⁵¹ La validesa de la versió espanyola del qüestionari fou comprovada en un estudi amb pacients amb malaltia pulmonar obstructiva crònica. L'SF-36 mostrà un nivell de consistència interna elevat per a totes les dimensions (rang de l'alfa de Cronbach de 0,77-0,92) exceptuant la funció social (0,55).⁵²

3.3.2. Escala visual analògica (EVA) de l'EuroQol

El qüestionari EuroQol es va desenvolupar simultàniament a cinc països europeus (Anglaterra, Holanda, Noruega, Suècia i Dinamarca) per proporcionar tres tipus d'informació que són les tres parts de l'instrument: perfil descriptiu en 5 dimensions de la QVRS de l'individu, un valor global de la QVRS i un valor que representa la preferència de l'individu per estar en un determinat estat de salut.⁴⁸ En el present estudi s'utilitza només la segona part, on el pacient puntua el seu estat de salut en una EVA mil·limetrada o termòmetre de 20 mm, els extrems del qual són 0 que representa el pitjor estat de salut imaginable i 100 que significa el millor estat de salut imaginable (Annex 4).

El 1992 un grup d'investigadors espanyols es va unir al projecte europeu de l'EuroQol i s'adaptà l'instrument a l'espanyol. L'avaluació de la validesa d'aquest qüestionari ha estat estudiada amb la inclusió, tant de la versió espanyola com de la catalana, en l'Enquesta de Salut de Catalunya (ESCA) que es va realitzar l'any 1994 a 15.000 individus de la població general. Els resultats de validesa s'analitzaren en 12.245 subjectes; respecte a l'EVA, es calculà la correlació entre aquesta i un ítem de salut general percebuda que resultà de 0,6.⁵³ Alhora, un baix nombre de valors mancants (1,5%) en respondre a l'EVA indicà l'alta acceptació d'aquest instrument.

3.3.3. GHQ-12

Aquest instrument és la versió abreujada del *General Health Questionnaire* de Goldberg. La versió original és el GHQ-60 de 60 preguntes i les versions abreujades contenen 30, 20 i 12 preguntes. També existeix una versió de 28 ítems que permet detectar separadament diversos trastorns (ansietat, depressió, símptomes somàtics, disfunció social). Fou dissenyat per Goldberg per a detectar trastorns psiquiàtrics

presentes en el moment de l'entrevista i per a ser utilitzat a la població general, malalts ambulatoris i d'atenció primària.⁵⁴ El GHQ-12 indica la possibilitat de ser cas a partir d'un punt de tall determinat. A més puntuació, més possibilitat de ser cas. No indica gravetat ni el tipus de trastorn. Sovint s'utilitza com a primera fase de cribratge d'alteració psicològica per, posteriorment, verificar el diagnòstic mitjançant una entrevista psiquiàtrica estructurada.

Les preguntes es refereixen a símptomes o tipus de conducta recents, i a canvis respecte el període anterior (Annex 5). Es compara l'estat actual amb la situació habitual i les respostes es recullen en una escala de Likert amb les categories: no en absolut, no més que habitualment, una mica més que habitualment, molt més que habitualment, que reben una puntuació de 0-0-1-1 respectivament, segons el sistema dissenyat pel mateix Goldberg.

El GHQ-12 fou validat a Austràlia amb una sensibilitat del 86,6%, una especificitat de 91% i un percentatge de malclassificació del 10% utilitzant el qüestionari psiquiàtric estructurat CIS com a patró de referència,⁵⁵ i poc després fou adaptat a l'espanyol.⁵⁶ El GHQ-12 fou inclòs a l'ESCA de l'any 1994 on mostrà una consistència interna acceptable (α de Cronbach de 0,80).⁵⁷ Una puntuació ≥ 3 indica probable trastorn mental.

3.4. Variables de l'estudi

Com a variables dependents en el **malalt d'EM** es va utilitzar la puntuació obtinguda en l'EVA de l'EuroQol i les puntuacions de l'SF-36, tant en la forma de les vuit dimensions (funció física, rol físic, dolor corporal, salut general, vitalitat, funció social, rol emocional, salut mental) com en els dos components sumari (QVRS física i QVRS mental).

Com a variables independents en els malalts s'utilitzaren diversos factors clínics i sociodemogràfics que s'enumeren a continuació.

- Variables clíniques:

- Tipus d'EM: es registrarà si es tractava d'EM recidivant i remitent, primàriament o secundàriament progressiva.
- Any de diagnòstic de l'EM
- Mitjana de nombre de brotades a l'any
- Tractament de base actual
- Discapacitat: puntuació en l'escala EDSS de Kurtzke en el moment de l'entrevista. Aquesta variable es categoritzà, segons l'assessorament de neuròlegs experts en EM,^a en els següents grups:
 - Trastorn sense discapacitat (EDSS 0-3,5)
 - Discapacitat però capaç de caminar (EDSS 4-6)
 - Cadira de rodes (EDSS 7-8)
 - Bàsicament enllitat (EDSS 8,5-9,5)
 - Mort per EM (EDSS 10)
- Rehabilitació: variable registrada de forma dicotòmica (sí/no)
- Comorbiditat: s'utilitzà una llista tancada molt similar a la utilitzada en l'ESCA de 1994 i on hi constava:
 - _ hipertensió arterial
 - _ cardiopatia
 - _ hipercolesterolèmia
 - _ varices
 - _ artrosi, artritis, reumatisme
 - _ lumbàlgia
 - _ al·lèrgies
 - _ asma
 - _ bronquitis crònica
 - _ diabetis mellitus
 - _ ulcus
 - _ cataractes
 - _ problemes crònics de pell
 - _ molèsties urinàries
 - _ restrenyiment crònic
 - _ depressió

^a Comunicació personal el 1999.

- _ ansietat
- _ S'hi inclogué, a més, un ítem obert: "altres".

- Variables sociodemogràfiques:
 - Data de naixement
 - Data el dia de l'entrevista
 - Gènere
 - Municipi de residència
 - Situació conjugal: constaven quatre categories, solter/a, divorciat/da o separat/da, vidu/a.
 - Tenir fills: variable registrada de forma dicotòmica (sí/no)
 - Nombre de fills
 - Nivell d'estudis: es consideraren vuit categories diferents, des de no saber llegir ni escriure, passant per estudis primaris, EGB o similar, FP o similar, BUP, COU o similar, i fins universitaris mitjos i superiors.
 - Situació laboral: es tingueren en compte també vuit categories que incloïen treballar per compte propi, treballar per compte d'altri, atur, incapacitat laboral o invalidesa, jubilació, mestressa de casa i estudiant.
 - Categoria professional: es recolliren fins a 11 categories diferents incloent-hi un "no classificable". Les categories foren: empresari o autònom amb assalariats, empresari o autònom sense assalariats, professional liberal, director o gerent d'empreses públiques, tècnic superior (administratiu, comercial o tècnic), tècnic mitjà (administratiu, comercial o tècnic), obrer, treballador agrari, treballador de serveis, i forces armades i cossos de seguretat.
 - Tipus de vivenda: es consideraren 4 categories (viure sol/a, en una institució, amb cònjuge i/o fills, i amb els pares) més una d'oberta (altres).

En el cas del **familiar-cuidador**, les variables dependents foren les puntuacions en l'SF-12 en els seus dos components sumari (QVRS física i QVRS mental) i la probabilitat de patir trastorn mental segons la puntuació en el GHQ-12.

Com a variables independents s'utilitzaren, també en el cas del familiar-cuidador, diversos factors clínics i sociodemogràfics:

- Variables clíniques:
 - Morbiditat crònica: s'utilitzà el mateix llistat que per al malalt.
 - Presa de fàrmacs psicoactius: variable dicotòmica (sí/no)
 - Realització de psicoteràpia: variable dicotòmica (sí/no)
 - Hores/dia de suport físic al malalt: per suport físic s'entengué qualsevol tipus de suport, incloent-hi el transport.

- Variables sociodemogràfiques:
 - Data de naixement
 - Data de l'entrevista.
 - Gènere
 - Municipi de residència
 - Situació conjugal: es recolliren les mateixes categories que en el cas del malalt
 - Tenir fills: variable registrada de forma dicotòmica (sí/no)
 - Nombre de fills
 - Tipus de lligam amb el malalt: es consideraren cinc categories diferents que inclogueren la relació de cònjuge, fill/a, mare, pare o altres.
 - Temps de convivència amb el malalt: es tingué en compte el temps de convivència amb el malalt des del diagnòstic.
 - Nivell d'estudis: foren utilitzades les mateixes categories que en el cas del malalt.
 - Situació laboral: serviren les mateixes categories que les exposades més amunt per al malalt.
 - Categoria professional: també per aquesta variable les categories foren iguals que en el cas del malalt.

3.5. Recollida de les dades

3.5.1. Recollida de dades primàries

Durant tres anys i mig (1997-2000) es recolliren consecutivament i de forma autoadministrada els

instruments de QVRS al malalt, i al familiar-cuidador que l'acompanyava, en el moment de la visita a la consulta externa de qualsevol dels nou centres participants en l'estudi. Aquest fou el temps necessari per arribar a assolir la grandària mostral calculada. La resta de variables es recolliren de forma autoadministrada o heteroadministrada pel neuròleg, neuropsicòleg o infermer mitjançant un full de recollida de dades dissenyat especialment per a l'estudi, tant pel malalt (Annex 6) com pel familiar (Annex 7). En el full de recollida de dades es garantia per escrit la confidencialitat de les dades i en cap cas constava el nom de la persona. En el seu lloc, cada individu s'identificà mitjançant un codi format per les tres primeres lletres del primer cognom i les tres primeres lletres del segon cognom. Alhora es dissenyà també un full de consentiment informat (Annex 8) seguint les recomanacions fetes per la Comissió de Bioètica del Departament de Sanitat i Seguretat Social.⁵⁸

Es va dissenyar una base de dades (Microsoft Access 97) específica on s'hi introduïren totes les variables esmentades en el punt 3.4 i tots els ítems dels qüestionaris de QVRS esmentats en el punt 3.3 i detallats als Annexos 2 a 7.

Un cop acabada la recollida de dades, al cap de tres anys i mig, es tornà a revisar cas per cas comprovant totes les entrades i s'eliminaren els casos de malalts i familiars que eren repetits.

3.5.2. Recollida de dades secundàries

Per a la consecució del tercer objectiu d'aquest estudi fou necessària l'obtenció de dades secundàries (és a dir, dades recollides amb un objectiu diferent al del present treball) a partir de la literatura científica. Per això es realitzà una cerca bibliogràfica a la base de dades MEDLINE [1986 – 2001], HealthStar [1992 – 2001], Índice Médico Español (IME) [1975 – 2000], i The Cochrane Library (DARE, HTA Database, The Cochrane Database of Systematic Reviews, The Controlled Clinical Trials Database) [4^a edició de 2001].

L'estratègia de cerca dels documents va incloure la combinació dels següents descriptors i termes:^b

^b [mh]: descriptor *MeSH*; [ti]: títol; [ab]: *abstract*; [pt]: tipus de publicació. Les “ ” indiquen al cercador que les paraules incloses les busqui juntes; *: qualsevol terminació. OR indica suma i AND intersecció.

- Bloc A (esclerosi múltiple): multiple sclerosis"[mh] OR Multiple Sclerosis, Chronic Progressive [mh] OR Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting [mh] OR "multiple sclerosis" [ti,ab]
- Bloc B (epidemiologia): natural history [mh] OR vital statistics [mh] OR mortality [mh] OR survival rate [mh] OR life expectancy [mh] OR morbidity [mh]
- Bloc C (qualitat de vida): quality of life [mh] OR "quality of life"[ti,ab] OR Quality-Adjusted Life Years [mh] OR "Quality Adjusted Life Years" [ti,ab] OR QALY [ti,ab].
- Bloc D (tractament): drug therapy [mh] OR therapy [ti,ab] OR therap* [ti,ab].
- Bloc E (dissenys estudis): randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR clinical trial[pt] OR random*[ti] OR placebo*[ti] OR blind[ti] OR blinding[ti] OR trial* OR outcome* OR randomized controlled trials[mh] OR random allocation[mh]OR double blind method[mh] OR single blind method[mh] OR clinical trials[mh] OR placebos[mh] OR outcome assessment[mh] OR outcome*[ti] OR meta analysis[pt] OR metaanal*[ti] OR systematic review[ti,ab] OR quantitative review[ti,ab] OR quantitative overview[ti,ab] OR systematic overview[ti,ab].
- Bloc F (costos econòmics): costs and cost analysis[mh] OR cost-benefit analysis[mh] OR cost allocation[mh] OR cost control[mh] OR cost of illness[mh] OR cost savings[mh] OR cost sharing[mh] OR health expenditures[mh] OR "cost* analys*" OR "cost* benefit*" OR "cost effectiv*" OR "cost utilit*" OR "cost efficac*" OR "econom* analys*" OR "econom* assess*" OR cost[ti] OR costs[ti] OR econom*[mh] OR econom*[ti] OR saving*[ti] OR reimburs*[ti] OR expenditur*[ti].

Les estratègies de cerca realitzades foren:

- 1) Bloc A AND (bloc B OR bloc C)
- 2) Bloc A AND bloc D AND bloc E
- 3) Bloc A AND bloc F

A partir de la literatura identificada, altres publicacions extretes de les referències bibliogràfiques foren consultades. També es consultaren les planes web de les agències d'avaluació de tecnologia mèdica de la International Network of Agencies for Health Technology Assessment, INAHTA i dels laboratoris productors dels nous tractaments de l'EM.

D'aquesta cerca s'obtingueren els documents necessaris per a l'obtenció de les següents variables:

- Taxa de mortalitat per a cada un dels estats clínics definits prèviament. S'obtingué a partir d'estudis epidemiològics.^{59,60} Tanmateix, val a dir que la mortalitat específica per EM és molt propera a zero. D'una població de 1.009 pacients d'EM seguits de 1972 a 1984, només 16 pacients moriren degut a causes relacionades amb l'EM, la qual cosa significà una taxa de mortalitat atribuïble a l'EM de 0,0146.⁴ Per tant, atès que la mortalitat específica és tan propera a zero, es va assumir que l'esperança de vida per als pacients amb EM era la mateixa que per a la població general (Taula 1), excepte per l'estat de major discapacitat (bàsicament enllitat).

Taula 1. Taxes de supervivència i de mortalitat per als estats de discapacitat de l'EM

	Trastorn sense discapacitat (EDSS 0-3.5)	Discapacitat però capaç de caminar (EDSS 4-6.5)	Cadira de rodes (EDSS 7-8)	Bàsicament enllitat (EDSS 8.5-9.5)
Taxes de supervivència als 10 anys*	94%	80%	69%	28%
Probabilitats anuals de mortalitat per a totes les causes**	0,0062	0,0223	0,0371	0,1273
Probabilitat de mortalitat específica anual***				0,0819

* Obtingudes a partir de de les referències 59 i 60

** La manera de calcular a partir d'una taxa la probabilitat (anual, en aquest cas) es descriu en el punt 3.6.2 de la metodologia. Les probabilitats de mortalitat general en pacients amb EM són consistents amb una llarga durada de la malaltia i és per això que la taxa de mortalitat de l'estat de discapacitat més greu és tan alta (en aquest estat els pacients són habitualment grans).

*** A la taxa anual de mortalitat general, observada en una cohort de malalts d'EM (0,1273), se li substragué la taxa de mortalitat ajustada per edat i sexe de Catalunya (0,045396, assumint que 75 anys era l'edat mitjana dels pacients en l'estat "enllitat"). Així s'obtingué la taxa de mortalitat específica per EM en aquest estat.

- Taxa d'aparició de les brotades per a cada un dels tractaments. Foren obtingudes a partir d'estudis controlats i aleatoritzats en el cas dels nous fàrmacs i d'estudis de l'epidemiologia de la història natural en el cas del tractament estàndard. Així, la taxa de brotades pel tractament estàndard^c fou d'1,18 brotades per any,⁶¹ per l'interferó -1b fou de 0,84 per any, per l'interferó -1a fou de 0,93 per any, i per l'acetat de glatiràmer fou de 0,65 per any.

^c Es refereix al tractament que no modifica la freqüència de les brotades i que d'ara en endavant en el treball s'anomenarà així en tot moment.

- Probabilitat de progressió de la malaltia per a cada un dels tractaments. En el cas del tractament estàndard, la probabilitat de progressió s'obtingué d'estudis epidemiològics de la història natural de la malaltia.⁶² Per als nous tractaments, a partir dels estudis controlats i aleatoritzats fou necessària una transformació que es detalla en el punt 3.6.2.
- Costos dels nous tractaments: inclogué cost del fàrmac i cost de l'administració. Aquests costos foren obtinguts a partir de revisions sistemàtiques de l'evidència científica realitzades per agències d'avaluació de tecnologia mèdica,^{63, 64, 65} de les associacions d'EM⁶⁶ i a partir d'informació dels propis laboratoris.⁶⁷
- Costos directes mèdics de l'EM: inclogueren hospitalitzacions, consultes, serveis complementaris, medicació, proves de laboratori, equip mèdic i subministres.
- Costos directes no mèdics de l'EM: inclogueren transport, atenció comunitària, assistència domiciliària i modificacions del domicili.
- Costos indirectes a conseqüència de l'EM: inclogueren pèrdua dels dies de treball i temps perdut.

Aquestes darreres tres variables de costos foren obtingudes a partir d'una avaluació econòmica europea portada a terme durant 1995 i 1996 a França, el Regne Unit i Alemanya.⁶⁸

3.6. Processament i anàlisi de les dades

3.6.1. Depuració de les dades

Amb la matriu de dades en Access 97 es van depurar les dades amb el paquet estadístic SPSS 10.0 per Windows comprovant que no hi haguessin valors fora de rang i que els salts entre preguntes seguissin la lògica esperada. En els casos dels qüestionaris de QVRS s'imputà un valor a les dades mancants (*missings*) utilitzant el mètode de la mitjana de la resta de puntuacions per aquell individu. Això es realitzà només en aquells casos on hi havia al qüestionari menys de 5 ítems no vàlids. De no haver-se imputat aquests valors s'hagués perdut tot el qüestionari perquè cada ítem és necessari per al càlcul de la puntuació final que, al cap i a la fi, és la variable que s'analitza. També es feren diverses comprovacions (correlacions) cotejant les variables sobre els malalts documentades en els fulls de recollida de dades dels familiars, és a dir, EDSS, tipus d'EM i any de diagnòstic de l'EM.

3.6.2. Modificació i generació de variables addicionals

Les variables cadena (com el tractament, per exemple) es van transformar en variables numèriques i es generaren variables com “edat en el moment de l’entrevista” o “anys d’evolució de la malaltia”. En ambdós casos un any es considerarà un “any estadístic”, és a dir, 365,25 dies. També es crearen les variables “finals” dels instruments: SF-36 (8 dimensions, i components o índex sumari físic i mental), SF-12 (component físic i mental) i GHQ-12 (possible trastorn mental en els casos amb puntuació superior o igual a 3).

Per tal d’obtenir els AVAQ (mesura, com s’ha dit, que combina la quantitat amb la qualitat de vida) fou necessària l’obtenció de les “utilitats” (Taula 2). Això es dugué a terme convertint els valors donats pels malalts en l’EVA de l’EuroQol, mitjançant la següent fórmula descrita per DH Feeny com un pas per calcular la funció d’utilitat multiatribut Mark 2:⁶⁹

$$(1 - u) = (1 - v)^{2,29}$$

On *u* significa “utilitat” i *v* és el valor en l’EVA contestat pel pacient.

Taula 2. Valors de les utilitats del model d’anàlisi de decisions

<i>Variable</i>	<i>Valor anàlisi inicial</i>	<i>Valors anàlisi sensibilitat</i>	<i>Font de dades</i>
Utilitat de tenir trastorn sense discapacitat (EDSS 0-3,5)	0,89	(0,78 – 1)	Valors de l’EVA de l’EuroQol dels pacients del present estudi (mitjana segons nivell d’EDSS ± desviació estàndard per als valors de l’anàlisi de sensibilitat)
Utilitat de tenir discapacitat però capaç de caminar (EDSS 4-6)	0,77	(0,59 – 0,96)	
Utilitat d’estar cadira de rodes (EDSS 7-8)	0,82	(0,69 – 0,95)	
Utilitat d’estar bàsicament enllitat (EDSS 8,5-9,5)	0,61	(0,32 – 0,90)	

De les dades secundàries obtingudes a partir de la literatura biomèdica es calcularen les probabilitats

transicionals necessàries per a l'anàlisi de decisions (Taula 3), és a dir, per a la modelització de l'efectivitat i els costos del tractament. Habitualment, el que s'aporta en els estudis són taxes i cal, doncs, traduir-les a probabilitats atès que una taxa representa el nombre de vegades que un determinat esdeveniment ocorre en un determinat nombre de pacients per unitat de temps (pot oscil·lar de 0 a ∞) i, en canvi, una probabilitat és la possibilitat que ocorri un esdeveniment en un determinat període de temps (pot oscil·lar de 0 a 1). Així, per aquesta conversió s'utilitzà el mètode ja descrit a la literatura especialitzada per convertir les taxes a probabilitats:⁷⁰

$$P(t) = 1 - e^{-\mu t}$$

on $P(t)$ representa la probabilitat en un període de temps determinat, μ és la taxa i t el període de temps durant el qual s'han observat les dades per calcular la taxa. Aquesta conversió fou necessària per la taxa de mortalitat per a cada un dels estats de discapacitat definits més amunt i la taxa d'aparició de les brotades per a cada un dels tractaments.

En el cas de la probabilitat de progressió de la malaltia per a cada un dels tractaments, s'estimaren a partir de les dades d'estudis controlats i aleatoritzats seguint una fórmula matemàtica ja utilitzada anteriorment en anàlisis d'aquest tipus en EM:⁴⁶

$$P_{progNF} = P_{progSC} - P_{progSC} \frac{P_{pwSC} - P_{pwNF}}{P_{pwSC}}$$

on P_{progNF} fou la probabilitat de progressió de la malaltia associada al nou fàrmac; P_{progSC} fou la probabilitat de progressió de la malaltia associada al tractament estàndard; P_{pwSC} fou la proporció de pacients amb placebo en els estudis controlats i aleatoritzats que empitjoraren com a mínim 1 punt en l'escala EDSS; i P_{pwNF} fou la proporció de pacients tractats amb el nou fàrmac que empitjoraren com a mínim 1 punt en l'escala EDSS. S'assumí que els pacients aleatoritzats al grup placebo dels estudis controlats i aleatoritzats tenien les mateixes característiques basals que els pacients amb tractament estàndard, ja que cap dels altres tractaments existents fins a l'aparició dels nous fàrmacs era capaç de reduir la progressió de la malaltia.

Taula 3. Variables transicionals* del model d'anàlisi de decisions

<i>Variable</i>	<i>Valor anàlisi inicial</i>	<i>Valors anàlisi sensibilitat</i>	<i>Font de dades (referències)</i>
Edat d'inici de la població	29	(20 - 50)	Dades epidemiològiques
Mortalitat anual per l'estat de "bàsicament enllitat"	0,08	(0,015 - 0,1)	Dades epidemiològiques
Probabilitat de brotada estant en tractament estàndard	0,69	(0,29 - 0,83)	Dades epidemiològiques
Probabilitat de brotada estant en tractament amb interferó -1a	0,61	(0,49 - 0,63)	Estudis controlats i aleatoritzats
Probabilitat de brotada estant en tractament amb interferó -1b	0,57	(0,54 - 0,62)	Estudis controlats i aleatoritzats
Probabilitat de brotada estant en tractament amb Ac. Glatiràmer	0,48	(0,26 - 0,51)	Estudis controlats i aleatoritzats
Probabilitat de progressió de l'estat de "trastorn" al de "discapacitat" estant en tractament estàndard	0,46	(0,27 - 0,54)	Dades epidemiològiques
Probabilitat de progressió de l'estat de "trastorn" al de "discapacitat" estant en tractament amb interferó -1a	0,29	(0,17 - 0,34)	Estudis controlats i aleatoritzats
Probabilitat de progressió de l'estat de "trastorn" al de "discapacitat" estant en tractament amb interferó -1b	0,35	(0,21 - 0,41)	Estudis controlats i aleatoritzats
Probabilitat de progressió de l'estat de "trastorn" al de "discapacitat" estant en tractament amb Ac. Glatiràmer	0,33	(0,19 - 0,4)	Estudis controlats i aleatoritzats
Probabilitat de progressió de l'estat de "discapacitat" al de "cadira de rodes" estant en tractament estàndard	0,61	(0,5 - 0,7)	Dades epidemiològiques
Probabilitat de progressió de l'estat de "discapacitat" al de "cadira de rodes" estant en tractament amb interferó -1a	0,38	(0,2 - 0,6)	Estudis controlats i aleatoritzats (18, 19)
Probabilitat de progressió de l'estat de "discapacitat" al de "cadira de rodes" estant en tractament amb interferó -1b	0,47	(0,2 - 0,6)	Estudis controlats i aleatoritzats (16, 17)
Probabilitat de progressió de l'estat de "discapacitat" al de "cadira de rodes" estant en tractament amb Ac. Glatiràmer	0,44	(0,2 - 0,6)	Estudis controlats i aleatoritzats (20, 21)
Probabilitat de progressió de l'estat de "cadira de rodes" al "enllitat" estant en tractament estàndard	0,2	(0,11 - 0,3)	Dades epidemiològiques (56)
Probabilitat de progressió de l'estat de "cadira de rodes" al "enllitat" estant en tractament amb interferó -1a	0,13	(0,07 - 0,2)	Estudis controlats i aleatoritzats (18, 19)
Probabilitat de progressió de l'estat de "cadira de rodes" al "enllitat" estant en tractament amb interferó -1b	0,15	(0,08 - 0,2)	Estudis controlats i aleatoritzats (16, 17)
Probabilitat de progressió de l'estat de "cadira de rodes" al "enllitat" estant en tractament amb Ac. Glatiràmer	0,14	(0,08 - 0,2)	Estudis controlats i aleatoritzats (20, 21)

*Totes les probabilitats són anuals

3.6.3. Anàlisi estadística de les dades

3.6.3.1. Anàlisi de l'impacte en la salut dels malalts i familiars-cuidadors

Es va realitzar una anàlisi a partir de la distribució de freqüències i representació gràfica per tal de descriure la distribució de les variables de la mostra de malalts i de la mostra de familiars-cuidadors. Es van estudiar les **associacions bivariants** entre variables explicatives o independents (factors clínics i sociodemogràfics) i variables resposta o dependents (QVRS). Per a la comparació de mitjanes de variables contínues s'utilitzà la prova t d'Student sempre que la distribució de la variable seguís una distribució normal. Per aquelles variables contínues que no seguien una distribució normal i per les variables ordinals s'utilitzaren proves estadístiques no paramètriques. Per a l'estudi de l'associació entre variables categòriques s'utilitzà la prova de khi quadrat. Per a la correlació de variables contínues s'utilitzà el coeficient de correlació de Pearson si la variable seguia una distribució normal i el coeficient de correlació d'Spearman si no seguia aquest tipus de distribució o si es tractava de variables ordinals. En totes les proves de contrast d'hipòtesis es considerà un nivell de significació estadística del 0,05.

Per tal de descriure la relació existent entre les variables independents conjuntament i cadascuna de les variables dependents fou necessari portar a terme una **anàlisi multivariant**. Aquesta anàlisi es féu amb dues tècniques diferents: mitjançant regressió lineal múltiple i mitjançant CART (sigles angleses que signifiquen “arbres de regressió i classificació”).

3.6.3.2. Criteris d'especificació dels models de regressió lineal múltiple

A causa de la gran quantitat de variables independents recollides, es féu una selecció prèvia per tal que els models finals no fossin excessivament complicats. Si s'introduïssin totes les variables podrien haver-hi dos problemes: 1) que es trobessin relacions que no són certes (relació espúria); 2) que es trobessin models que a causa d'una gran quantitat de variables presentessin problemes de colinialtat. Si això succeís, el model perdria la seva utilitat. Per tant, de totes les variables independents que s'han recollit en l'estudi s'han seleccionat els factors o variables que *a priori* sembla que puguin tenir una relació amb les variables dependents clínicament versemblant i/o que en les anàlisis bivariants havien mostrat estar

associades amb la variable dependent o resposta.⁷¹

El millor model es va seleccionar només considerant les variables amb un nivell de significació estadística menor de 0,05 i en funció que expliqués la màxima variància amb el menor nombre de variables. El terme que indica la proporció de variància explicada és el coeficient de determinació R^2 o, dit d'una altra manera, com més gran és aquest coeficient menor és la variància residual.

3.6.3.3. Determinació dels arbres de regressió i classificació (CART)

Per a complementar la informació obtinguda mitjançant la regressió lineal múltiple, es va analitzar l'impacte en la QVRS dels malalts d'EM i dels seus familiars-cuidadors mitjançant l'anàlisi amb CART. Aquest tipus d'anàlisi permet subdividir la mostra en subgrups, seguint el criteri de seleccionar les variables independents o predictores de manera que maximitzin la seva capacitat per predir els valors de la variable dependent.⁷²

El CART funciona sobre la base de categoritzar les variables per cercar entre totes les predictores aquella que explica la major variància de la variable dependent. La partició de les variables independents en grups es fa amb la idea de minimitzar la variància intragrups i maximitzar-la entre els grups. Un cop s'ha seleccionat la primera variable independent, segmentada en diferents grups, l'anàlisi continua cercant, per a cada un d'aquests grups, les variables independents –inclosa la que fou prèviament seleccionada- que expliquin la variància possible més gran de la variable dependent. Al final de tot aquest procés s'obté un “arbre” on estan ordenades les variables predictores de més a menys percentatge d'explicació de la variància de la variable resposta. Aquest ordre de més a menys ve determinat pel nivell de significació estadística. El nivell mínim de significació estadística aplicat per al present treball fou de 0,05. També s'aplicà el mateix mínim per determinar els diferents grups de les variables predictores.

Quan la variable dependent és contínua, per seleccionar d'entre les variables predictores quina explica la major variància, es fa mitjançant ANOVA. Una variable predictora entra al model de CART si la probabilitat de la relació amb la variable dependent és estadísticament significativa ($p < 0,05$). Atès que es porten a terme moltes ANOVA per establir un model de CART, la significació estadística està

ajustada mitjançant la correcció de Bonferroni. La proporció de la variància explicada de la variable dependent ve donada, igual que en la regressió lineal múltiple, pel coeficient de determinació R^2 . Tanmateix, amb el CART, a diferència de la regressió lineal múltiple, no és necessari assumir que les relacions entre les variables són lineals. A més, permet treballar amb subgrups de la mostra que poden tenir diferents factors predictors de la variable que interessa estudiar.

Per tal de facilitar la interpretació dels models, especialment si es cerca la utilitat clínica d'aquests resultats, les variables dependents foren categoritzades (segons si la puntuació era o no semblant a la de la població general) i analitzades amb el CART com a tals. Quan la variable dependent és categòrica, per seleccionar quina d'entre les variables predictores té una associació més forta amb la dependent, es fa mitjançant la prova de khi quadrat. Per entrar una variable predictora al model de CART s'usa el mateix valor de p ($p < 0,05$) que en l'ANOVA, també amb la correcció de Bonferroni. L'estimació de la precisió del model es porta a terme calculant la taxa d'errors (o d'encerts) que es cometrien en classificar un determinat conjunt de casos si s'apliqués el model obtingut.

La categorització de les variables dependents es portà a terme de la següent manera:

- Per als índex sumari físic i mental de l'SF-36 i SF-12 es considerà el punt de tall de 50, amb desviació estàndard (DE) de 10, ja concebut en el seu càlcul per relacionar-ho amb la població general. Es crearen tres categories a) QVRS pitjor que la població general, b) QVRS igual que la població general (puntuació de 40 a 60) i c) QVRS millor que la població general.
- Per l'EVA de l'EuroQol es considerà el punt de 66 (DE = 15) atès que és la puntuació mitjana de la població general. Les categories creades foren: a) pitjor estat de salut que la població general, b) estat de salut igual que la població general (puntuació de 51 a 81) i c) millor estat de salut que la població general.
- Per al GHQ-12 es considerà una puntuació igual o superior a 3 com a punt de tall ja que aquesta puntuació significa probable cas de trastorn mental.

Per a poder validar els models CART obtinguts es portà a terme una partició de la base de dades de manera que es generà aleatòriament una mostra que inclogué el 60% dels casos. Llavors, s'estimà el coeficient de validació del model aplicant els models obtinguts als casos d'aquesta partició. En el cas de

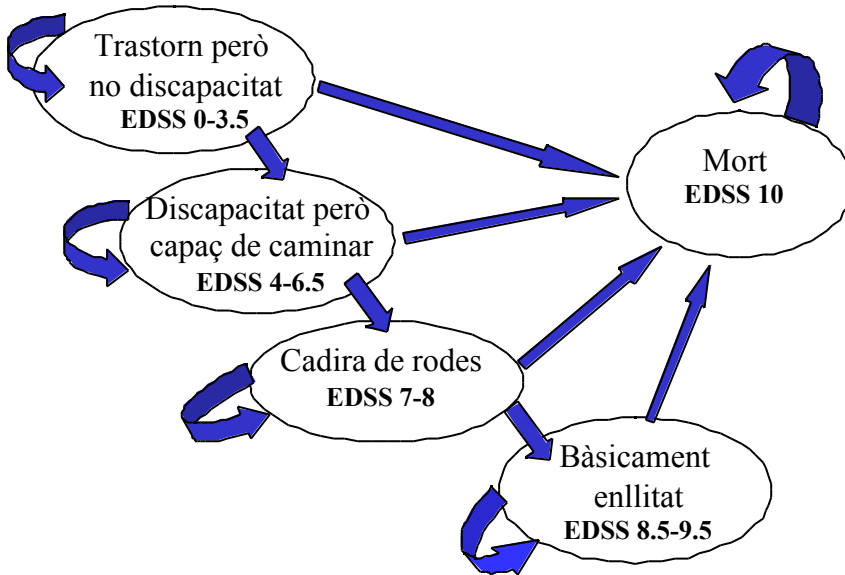
variables contínues el coeficient de validació fou l' R^2 i, en el cas de les variables categòriques, la proporció de classificacions correctes.

3.6.3.4. Anàlisi cost-efectivitat dels nous tractaments

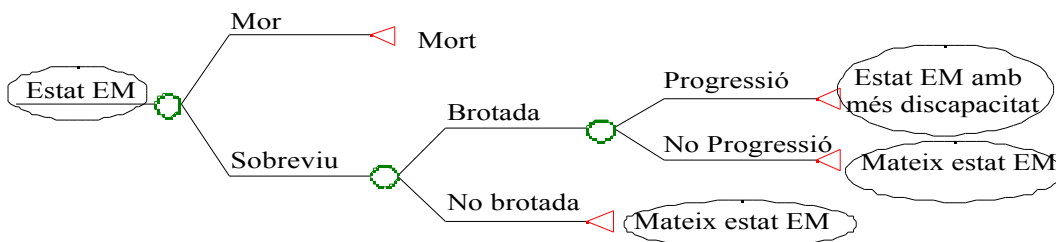
Per a la modelització de l'efectivitat dels tractaments i els costos d'aquests es desenvolupà un model d'anàlisi de decisions per calcular un índex de cost-efectivitat. En aquest índex, tots els canvis en recursos utilitzats per una determinada intervenció (relatiu a una determinada estratègia i valorada en unitats monetàries; euros en aquest cas) són capturats en el numerador, i tots els canvis en salut d'aquella intervenció (relativa a l'estratègia determinada) són capturats en el denominador.⁷³ Així, tant les conseqüències de mortalitat com de morbiditat són incorporades en el denominador utilitzant una sola mesura, els AVAQ.

Es va dissenyar un model de Markov perquè a causa de les característiques de l'EM, el model clàssic d'arbre de decisions no s'ajustava atès que un pacient pot passar d'un estat de discapacitat a un altre, o bé mantenir-se durant un cert temps en un determinat grau de discapacitat. És per això que caldria un arbre de decisions recursiu i és per aquestes situacions que fou creat el model de Markov. Els estats clínics que s'utilitzaren per aquest tipus d'arbre estigueren basats en la categorització de la discapacitat mesurada per l'escala EDSS segons s'ha comentat al punt 3.6.2. Tal com es descriu als Gràfics 1 i 2, cada pacient podia quedar-se en un d'aquests estats, progressar a un estat més discapacitat o morir. Els tractaments que es modelitzaren foren els nous immunomoduladors i activadors dels circuits regulatoris endògens capaços de reduir la freqüència de brotades en l'EM recidivant i remitent. Així, es compararen entre ells l'interferó -1b, l'interferó -1a, i l'acetat de glatiràmer, i com a referència es prengué el tractament que hem anomenat "tractament estàndard" en aquest treball.

Gràfic 1. Estats de Markov de la discapacitat generada per l'EM



Gràfic 2. Arbre bàsic de decisió repetit a cada cicle de Markov



Com s'ha esmentat en el punt corresponent al disseny de l'estudi, l'horitzó temporal utilitzat per aquesta anàlisi de decisions fou de cinc anys (tot i que també es modelitzà per a un termini de 10 anys) i cada cicle de Markov fou d'un any per poder-se adaptar a les dades clíniques disponibles a la literatura biomèdica.

També com ja ha estat esmentat, la perspectiva adoptada per a l'anàlisi fou la social. El cost en el que incórrer la societat és el cost net total de tots els diferents components socials, incloent-hi la pèrdua de productivitat del pacient i les despeses relacionades amb donar i rebre atenció mèdica. Per tant, el cost de la societat és el cost d'oportunitat social, és a dir, el resultat d'haver perdut l'oportunitat d'utilitzar aquells recursos per algun altre propòsit. Tots els costos i efectes de salut o efectivitat futurs (ocorreguts després de l'any inicial de la intervenció del model) foren descomptats utilitzant una taxa anual de descompte del 3%.⁷⁴ Totes les dades econòmiques foren actualitzades al 2001 (taxa 3%) i traduïdes a una mateixa unitat monetària, Euros de 2001 (Taula 4).

Els resultats són presentats en índexs incrementals de cost per AVAQ guanyat per a cada tractament. Aquest índex té en compte les diferències de costos econòmics entre dos tractaments (per exemple entre el tractament estàndard i l'interferó -1b) en el numerador, i les diferències d'efectivitat entre aquests dos mateixos tractaments en el denominador. En el cas concret de l'EM (recidivant i remitent), hi ha quatre opcions de tractament: estàndard, l'interferó -1b, l'interferó -1a i acetat de glatiràmer. Per portar a terme l'anàlisi cost-efectivitat incremental cal ordenar aquests tractaments en ordre creixent de costos i llavors calcular els índexs cost-efectivitat relatius (incrementals) entre un determinat tractament i l'immediatament anterior. El tractament més cost-efectiu esdevé aquell que obté un menor índex incremental.

Amb el propòsit de provar l'estabilitat del model a canvis en els valors de les variables, es dugué a terme una anàlisi de sensibilitat variant per sobre i per sota totes les dades del model, tant les probabilitats clíniques com les dades de costos econòmics, prenent els costos de França com a anàlisi inicial, i els costos anglesos i alemanys com a límit superior i inferior, respectivament. La taxa de descompte fou variada del 0 al 5%. La resta de valors més versemblants per a l'anàlisi de sensibilitat i les seves fonts bibliogràfiques es poden observar a les Taules 2 a 4.

Totes les anàlisis foren realitzades amb els programaris següents: SPSS versió 10.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois), Knowledge Seeker 3.10 (Angoss Software, 1994), i DATA versió 3.5 (TreeAge Software, Inc., Williamstown, Massachusetts).

Taula 4. Costos* aplicats al model d'anàlisi de decisions

<i>Variable</i>	<i>Valor anàlisi inicial (€)</i>	<i>Valors anàlisi sensibilitat (€)</i>	<i>Font de dades (referències)</i>
Cost de l'interferó -1a	15.727,84	(11.874,65 – 18.873,41)	Documents d'avaluació (63, 64, 66, 75)
Cost de l'interferó -1b	16.191,45	(12.364,79 – 19.430,38)	Documents d'avaluació (46, 63, 64, 66, 75)
Cost de l'acetat de glatiràmer	18.085,16	(8.637,85 – 21.701,77)	Documents d'avaluació (63, 66, 67)
Cost de l'estat de "trastorn" estant en tractament estàndard	9.476,74	(8.208,59 – 25.191,03)	Avaluació econòmica (68)**
Cost de l'estat de "discapacitat" estant en tractament estàndard	19.371,28	(10.105,90 – 33.183,34)	
Cost de l'estat de "cadira de rodes" estant en tractament estàndard	27.909,20	(25.943,07 – 71.871,84)	
Cost de l'estat "enllitat" estant en tractament estàndard	57.986,05	(40.590,73 – 75.381,38)	
Cost de l'estat de "trastorn" estant en tractament amb interferó -1a	25.204,58	(20.083,24 – 44.064,44)	El valor de l'anàlisi inicial és la suma del cost de l'estat amb el cost del tractament estàndard i del fàrmac. Pel que fa als valors de l'anàlisi de sensibilitat, es tracta en cada cas de la suma del valor inferior (o superior) de cada estat amb el tractament estàndard més el valor inferior (o superior) del cost del fàrmac (interferó -1b, interferó -1a o acetat de glatiràmer segons cada cas)
Cost de l'estat de "discapacitat" estant en tractament amb interferó -1a	35.099,12	(21.980,56 – 52.056,75)	
Cost de l'estat de "cadira de rodes" estant en tractament amb interferó -1a	43.637,04	(37.817,72 – 90.745,25)	
Cost de l'estat "enllitat" estant en tractament amb interferó -1a	73.713,89	(52.465,38 – 94.254,79)	
Cost de l'estat de "trastorn" estant en tractament amb interferó -1b	25.668,19	(20.573,38 – 44.621,41)	
Cost de l'estat de "discapacitat" estant en tractament amb interferó -1b	35.562,73	(22.470,69 – 52.613,72)	
Cost de l'estat de "cadira de rodes" estant en tractament amb interferó -1b	44.100,65	(38.307,86 – 91.302,22)	
Cost de l'estat "enllitat" estant en tractament amb interferó -1b	74.177,5	(52.955,52 – 94.811,76)	
Cost de l'estat de "trastorn" estant en tractament amb acetat de glatiràmer	27.561,9	(16.846,44 – 46.892,80)	
Cost de l'estat de "discapacitat" estant en tractament amb acetat de glatiràmer	37.456,44	(18.743,75 – 54.885,11)	
Cost de l'estat de "cadira de rodes" estant en tractament amb acetat de glatiràmer	45.994,36	(34.580,92 – 93.573,61)	
Cost de l'estat "enllitat" estant en tractament amb acetat de glatiràmer	76.071,21	(49.228,58 – 97.083,15)	

*Tots els costos són anuals i són Euros de 2001

** Aquesta avaluació econòmica europea va considerar els costos per tres estats de discapacitat: lleu (EDSS 1 a 3,5), moderat (EDSS 4 a 6), i greu (6,5 a 8). Tot i que aquests estats eren lleugerament diferents als estats de Markov que en aquest treball s'han considerat, s'assumí que eren equivalents per als tres primers estats. Es va assumir que els costos de l'estat "enllitat" (EDSS 8.5 a 9.5) eren els del límit superior de l'interval de costos per a l'estat de discapacitat greu de l'estudi econòmic europeu.

4. Resultats.

Com són els afectats per l'EM, directament o indirectament: anàlisi descriptiva de les característiques sociodemogràfiques, clíniques i de qualitat de vida relacionada amb la salut dels malalts i llurs familiars-cuidadors

4.1. Resultats de l'anàlisi descriptiva

Durant els tres anys i mig (1997-2000) de la recollida de dades s'obtingué informació de 705 malalts afectats per EM i 551 familiars-cuidadors. La distribució per centres fou la següent: 1) 33 malalts i 33 familiars, 2) 53 malalts i 50 familiars, 3) 67 malalts i 46 familiars, 4) 198 malalts i 120 familiars, 5) 59 malalts i 28 familiars, 6) 32 malalts i 32 familiars, 7) 129 malalts i 120 familiars, 8) 49 malalts i 49 familiars, i 9) 85 malalts i 73 familiars.

4.1.1. Característiques sociodemogràfiques i clíniques dels malalts i familiars-cuidadors

La descripció de les característiques sociodemogràfiques i clíniques dels malalts, així com dels seus familiars-cuidadors, s'ha detallat a les Taules 5 a 7. Els pacients amb EM foren majoritàriament dones (65%), de 40 anys, amb estudis (menys d'un 1% no sap llegir ni escriure i un 19,5% té estudis universitaris), casades o amb parella (69%), amb 2 fills (el 66% té almenys un fill), i amb situació laboral d'invalidesa (34%). La relació dona/home dels pacients amb EM va ser d'1,9 dones per cada home. Un 78% dels pacients patia EM recidivant i remitent i en 69% dels casos tenien un EDSS inferior o igual a 3,5, és a dir, que la gran majoria d'aquests pacients caminaven sense que els calgués cap ajut. Els malalts de la mostra d'aquest estudi estaven majoritàriament (63%) tractats amb interferó , un 29% seguia rehabilitació i un 71% dels pacients patia almenys una comorbiditat crònica.

En relació amb les dades sociodemogràfiques dels familiars que atenen als pacients amb EM, la mostra es repartí quasi a parts iguals segons gènere, amb una edat mitjana de 45 anys, amb estudis (només un 2% no sap llegir ni escriure i un 14,5% són universitaris), casats o vivint amb parella (86%), amb 2 fills (un 80% de la mostra té fills) i tenint una situació laboral de treballadors per compte d'altri (45%). El període mitjà de convivència amb el malalt fou d'11,2 anys i el temps mitjà de suport físic al malalt fou de tres hores i quart al dia. Quant a les seves característiques clíniques, la majoria (68%) dels familiars que tenien cura d'aquests malalts patia algun tipus de malaltia crònica i el 15% d'aquesta població de familiars estava prenent psicofàrmacs, seguia algun tipus de psicoteràpia o bé les dues coses.

Taula 5. Característiques sociodemogràfiques de la mostra de malalts i familiars-cuidadors

	Malalts n = 705	Familiars-cuidadors n = 551
Gènere (femení)	459 (65%)	280 (50,8%)
Edat (anys): mitjana ± DE (rang)	40,4 ± 11,6 (16 – 73)	45,4 ± 12,8 (13 – 78)
Anys convivència amb malalt: mitjana ± DE	--	11,2 ± 9,7
Hores/dia suport físic al malalt: mitjana ± DE	--	3,25 ± 5,7
Situació conjugal: Solter/a	150 (21,3%)	49 (8,9%)
Separat/da o divorciat/da	50 (7,1%)	9 (1,6%)
Casat/da o amb parella	484 (68,7%)	471 (85,5%)
Vidu/a	21 (3%)	22 (4%)
Tipus lligam amb pacient: Cònjuge o parella		358 (65,9%)
Fill/a		44 (8,1%)
Mare	---	98 (18%)
Pare		21 (3,9%)
Altres		22 (4,1%)
Subjectes amb fills	463 (65,7%)	441 (80%)
Nombre de fills – Mediana (rang)	2 (0 - 6)	2 (0 - 8)
Nivell d'estudis		
No llegeix/ no escriu	5 (0,7%)	11 (2%)
Primaris	185 (26,4%)	167 (30,4%)
EGB o similar	134 (19,1%)	119 (21,6%)
FP o similar	132 (18,8%)	103 (18,7%)
Batxillerat	108 (15,4%)	70 (12,7%)
Universitaris mitjos	55 (7,8%)	38 (6,9%)
Universitaris superiors	82 (11,7%)	42 (7,6%)
Categoria professional*		
Empresari/a sense treballadors	29 (5,6%)	41 (9,8%)
Empresari/a amb treballadors	14 (2,7%)	25 (6%)
Professional lliberal	21 (4,1%)	22 (5,2%)
Director / gerent empresa pública	3 (0,6%)	7 (1,7%)
Tècnic/a superior	50 (9,7%)	37 (8,8%)
Tècnic/a mig	116 (22,5%)	71 (16,9%)
Obrer/a	84 (16,3%)	79 (18,8%)
Treballador agrari	3 (0,6%)	2 (0,5%)
Treballador de serveis	112 (21,7%)	101 (24%)
Forces Armades i Cossos Seguretat	1 (0,2%)	1 (0,2%)
No classificable	82 (15,9%)	34 (8,1%)
Situació laboral**		
Treballador per compte propi	59 (8,4%)	91 (16,8%)
Treballador per compte d'altri	167 (23,7%)	242 (44,6%)
Aturat/da	38 (5,4%)	30 (5,5%)
Incapacitat o invalidesa permanent	236 (33,5%)	18 (3,3%)
Incapacitat temporal	35 (4,9%)	6 (1,1%)
Mestressa de casa	122 (17,3%)	36 (6,6%)
Estudiant	20 (2,8%)	108 (19,9%)
Altres	10 (1,4%)	11 (2%)
Tipus de vivenda		
Sol/a	43 (6,1%)	
Institució	5 (0,7%)	----
Cònjuge i/o fills	511 (72,8%)	
Pares	133 (18,9%)	
Altres	10 (1,4%)	

Abreviacions: DE = desviació estàndard

* Hi hagué un 27% de no resposta en el grup de malalts i un 40,3% de no resposta en el grup de familiars.

** Hi hagué un 23% de no resposta en el grup de familiars.

Taula 6. Característiques clíniques dels malalts

	Nombre de malalts (%)
Tipus d'EM	
Recidivant i remitent	477 (77,8)
Primàriament progressiva	68 (11,1)
Secundàriament progressiva	68 (11,1)
Discapacitat (segons EDSS)	
Mitjana	3,03
DE	2,16
Mediana	2,5
Camina sol (EDSS 0–3,5)	415 (68,9)
Camina amb ajut (EDSS 4–6,5)	148 (24,6)
Cadira de rodes (EDSS 7-8)	29 (4,8)
Llit (EDSS 8,5–9,5)	10 (1,7)
Anys d'evolució	
Mitjana	6,33
DE	5,40
Recorregut	0 - 34
Tractament de base actual*	
Cap tractament de base	89 (19,8)
Interferon 1-b	161 (35,8)
Interferon 1-a	81 (18,0)
Interferon (sense especificar)	39 (8,7)
Azatioprina	10 (2,2)
Metotrexat	5 (1,1)
Baclofèn	18 (4,0)
Tizanidina	3 (0,7)
Prednisona	1 (0,2)
Metilprednisolona	2 (0,4)
Àcids grassos	9 (2,0)
Vitaminoteràpia	3 (0,7)
Globulines	5 (1,1)
Antiepilèptics	7 (1,6)
Combinacions	17 (3,8%)
Seguiment de rehabilitació	202 (28,8)

* Després de filtrar els casos de l'Hospital de Dia de la Fundació Esclerosi Múltiple (on no es fa cap tipus de tractament farmacològic) encara hi hagué un 27,5% (171 casos) de valors mancants.

Taula 7. (Co)morbiditat crònica de malalts i familiars-cuidadors d'aquest estudi, i de la població general catalana

	Nombre de malalts (%)	Nombre de familiars (%)	Percentatge en la població general*
Hipertensió arterial	32 (5,2)	62 (11,4)	18,9
Cardiopatia	2 (0,3)	17 (3,1)	6,8
Hipercolesterolèmia	48 (7,8)	56 (10,3)	10,8
Varices	54 (8,8)	86 (15,8)	24,2
Artrosi, artritis, reumatisme	50 (8,1)	104 (19,1)	39,5
Lumbàlgia	75 (12,2)	103 (18,9)	8,5**
Al·lèrgies	62 (10,1)	68 (12,5)	16,6
Asma	11 (1,8)	12 (2,2)	4,7
Bronquitis crònica	9 (1,5)	17 (3,1)	5,2
Diabetis mellitus	13 (2,1)	20 (3,7)	5,1
Úlcus	11 (1,8)	15 (2,7)	4,4
Cataractes	5 (0,8)	10 (1,8)	6,5
Problemes crònics de pell	31 (5,0)	44 (8,1)	6,1
Molèsties urinàries	180 (29,2)	31 (5,7)	7,1
Restrenyiment crònic	131 (21,2)	42 (7,7)	13,4
Depressió	121 (19,6)	76 (13,9)	-
Ansietat	156 (25,3)	89 (16,3)	-
Depressió i/o ansietat	200 (32,3)	109 (19,9)	15
Alguna altra malaltia crònica	131 (21,2)	71 (13,0)	--
Comorbiditat			
Cap	181 (29,2)	176 (32,2)	31,8
Una	143 (23,1)	142 (26,0)	21,9
Dues	108 (17,4)	87 (15,9)	16,8
Tres	83 (13,4)	56 (10,2)	11,5
Quatre	51 (8,2)	40 (7,3)	7,4
Cinc o més	53 (8,6)	46 (8,5)	10,6
Presa de psicofàrmacs	--	61 (11,2)	--
Segueix psicoteràpia	--	20 (3,7)	--

* Dades obtingudes de la referència núm. 76

** Es tracta del percentatge de població que ha hagut de limitar la seva activitat a causa de la lumbàlgia.

4.1.2. QVRS dels malalts segons llurs característiques sociodemogràfiques

En una escala visual analògica (EVA EuroQol) la puntuació mitjana de la percepció de salut de la mostra de malalts amb EM fou de 63,7 en una escala d'un màxim de 100, tal com es mostra a la Taula 8. A la mateixa taula s'hi observen els resultats de QVRS en les vuit dimensions de l'SF-36.

Taula 8. Puntuacions malalts en dimensions i índex sumari de l'SF-36 i en l'EVA EuroQol

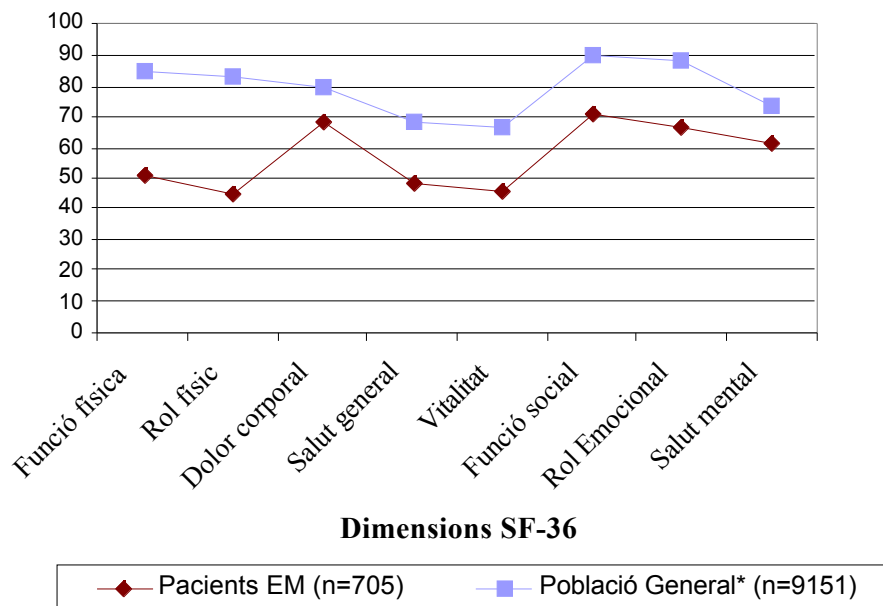
	n	Mitjana	DE	Mínim	Màxim
Funció física	704	52,41	32,16	0	100
Rol físic	705	45,86	42,69	0	100
Dolor corporal	705	69,01	29,08	0	100
Salut general	702	49,69	20,28	5	100
Vitalitat	703	46,49	23,44	0	100
Funció social	705	71,02	27,82	0	100
Rol emocional	704	67,87	41,98	0	100
Salut mental	703	61,79	21,32	0	100
Component FÍSIC SF-36	696	39,85	10,36	14,36	63,66
Component MENTAL SF-36	696	44,39	12,02	8,72	68,62
EVA EuroQol	700	63,73	20,27	10	100

Desglossant el concepte de QVRS per dimensions, segons l'SF-36, s'observà com els malalts puntuaven més baix (pitjor QVRS) en les dimensions de QVRS física que en les de mental, i que la dimensió més conservada (millor puntuació) fou la funció social. Atès que els components físic i mental de l'SF-36 són sumaris calculats a partir de la població de referència i que, per aquesta raó, tenir una puntuació inferior a 50 significa tenir una QVRS pitjor que la població de referència, es pot afirmar que els malalts d'EM tenien una QVRS tan física com mental inferior a la de la població general.^d

Mesurant la QVRS segons les 8 dimensions de l'SF-36, es poden apreciar diferències amb la població general, especialment en dues dimensions físiques (funció física i rol físic) tal com es pot observar als Gràfics 3 i 4. En aquests gràfics s'hi ha representat els resultats d'aquest estudi i les normes de referència de l'SF-36 per a la població espanyola,⁵⁰ per al total de la mostra i també per al grup d'edat de 35 a 44 anys per tal d'augmentar el nivell de comparabilitat. Es va escollir aquest grup perquè fou el que tingué una mostra superior de malalts amb EM (n = 217).

^d La població de referència utilitzada per al càlcul fou una mostra representativa de la població general espanyola, incloent-hi tant població sana com malalta (no institucionalitzada).⁵⁰

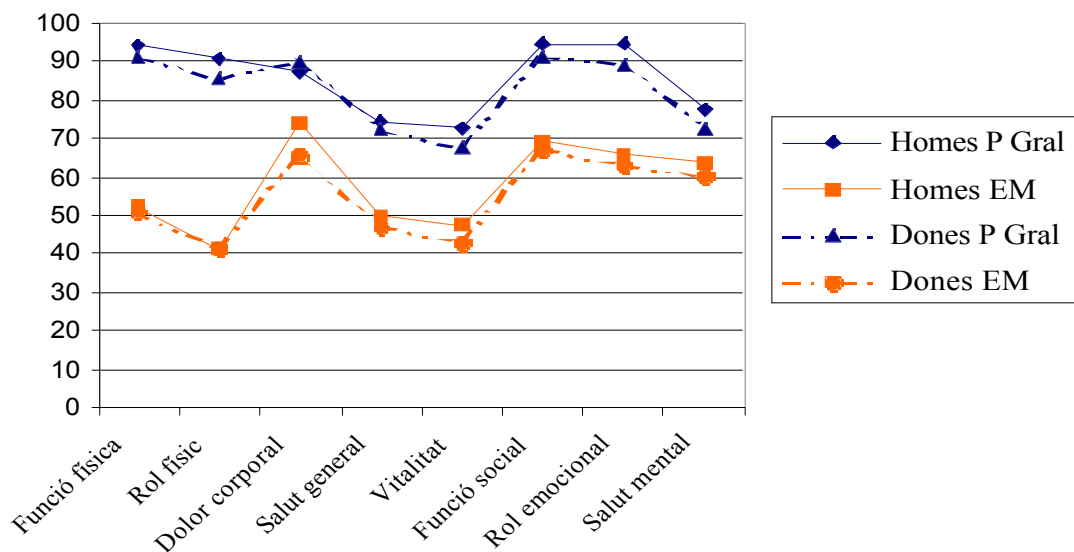
Gràfic 3. QVRS (SF-36) dels pacients amb EM comparant amb la població general*



*Dades de la població general espanyola obtinguda de la referència núm. 50

Gràfic 4. QVRS (SF-36) de la mostra d'EM comparat amb la població general*, segons gènere

Grup de 35 a 44 anys



*Dades de la població general espanyola obtinguda de la referència núm. 50

Els resultats de QVRS estratificats segons característiques sociodemogràfiques s'han detallat a les Taules I a VIII de l'Annex 9. El fet ja conegut de les diferències de QVRS segons gènere, mostrant les dones una QVRS pitjor, es dona també en els pacients amb EM (Taula I, Annex 9). En relació amb l'edat, també l'efecte és l'esperat, especialment en les dimensions físiques de l'SF-36, presentant pitjor QVRS els pacients d'edats superiors (Taula II, Annex 9), tot i que caldrà analitzar mitjançant anàlisi multivariant si aquest efecte es manté en considerar altres variables que s'associen tant a l'edat com a la QVRS, tals com la situació conjugal (els solters presentaven millor QVRS que altres situacions conjugals –Taula III, Annex 9-), tenir fills (Taules IV i V, Annex 9), o el nivell educatiu.

Precisament pel que fa al nivell d'estudis (Taula VI, Annex 9), deixant de banda el grup que no sap llegir ni escriure perquè té una grandària mostral molt limitada, s'observà una diferència entre els malalts que tenien només estudis primaris i els que tenien més nivell educatiu, mostrant pitjor QVRS els primers que els segons. Observant els resultats per dimensions, s'observà una puntuació més elevada (millor QVRS) en la funció social en els grups de major nivell educatiu, i això també succeí en tres dimensions físiques: funció física, rol físic i dolor corporal.

En relació amb la situació laboral (Taula VII, Annex 9) els que obtingueren les puntuacions inferiors en totes les dimensions de l'SF-36 i en l'EVA de l'EuroQol foren els que es trobaven en una situació d'incapacitat laboral ja fos transitòria o permanent. Els jubilats tingueren puntuacions semblants a aquest grup en la salut en general i en la funció física, així com en el component físic en conjunt. Destaca el fet que les mestresses de casa també puntuaren pitjor i de manera semblant al grup amb incapacitat laboral en les dimensions de dolor corporal, vitalitat i salut mental. Cal notar la baixa puntuació (mala QVRS) en el component mental (37,7) que tingueren els malalts amb incapacitat transitòria respecte als altres grups (per sobre de 42 punts tots).

4.1.3. QVRS dels malalts segons llurs característiques clíniques

Els resultats d'aquest epígraf s'han detallat a les Taules IX i X de l'Annex 9. Segons el patró de la malaltia, els malalts amb EM recidivant i remitent mostraren, en general, una QVRS millor que els malalts amb un patró progressiu, tant primari com secundari. Pel que fa a la discapacitat mesurada amb

l'EDSS, els malalts obtingueren una puntuació pitjor (27,7) en el component físic de l'SF-36 en el grup amb discapacitat més greu (de 8,5 a 9,5 punts en l'EDSS) i una puntuació millor (43,6) en el grup amb una discapacitat més lleu (de 0 a 3,5 punts en l'EDSS). En canvi, en el component mental de l'SF-36 els pacients amb discapacitat més lleu obtingueren pitjor puntuació (44,6) que els pacients amb discapacitat més greu (47,1). Segons el temps d'evolució de la malaltia, s'observa una situació semblant quant al component mental de la QVRS, atès que els pacients de més llarga evolució (més de 8 anys) presenten una puntuació mitjana millor (44,9) que els que fa menys temps (2 o menys anys) que se'ls ha diagnosticat l'EM (44,2). Quant al component físic, però, la QVRS és pitjor en els que fa més anys que pateixen l'EM (38,1) que en els que en fa menys (40,9).

Respecte a la comorbiditat, els pacients mostraren pitjor QVRS, tant física com mental, en funció del nombre de malalties cròniques addicionals a l'EM que patien. D'altra banda, en relació amb la rehabilitació, les puntuacions en el component mental només diferiren 0,2 punts (44,5 els que fan rehabilitació i 44,3 els que no en fan), però les diferències en el component físic foren més grans, presentant pitjor QVRS els pacients que estaven en tractament rehabilitador (34,8) respecte als que no hi estaven (41,8).

Finalment, acabant l'enumeració dels resultats segons característiques clíniques dels pacients, cal dir que l'anàlisi descriptiva de la QVRS, estratificada pel tractament per a l'EM que estan prenent, la simple observació no permet destacar apreciacions perquè hi ha molta variabilitat (Taula X, Annex 9).

4.1.4. QVRS dels familiars-cuidadors segons llurs trets sociodemogràfics i clínics

Pel que fa als familiars que atenen als malalts amb EM (familiars-cuidadors), els resultats de llur QVRS es poden observar a la Taula 9. En conjunt, els familiars cuidadors de malalts amb EM perceberen la seva QVRS, tant en el component físic com mental (SF-12), pitjor que la població general, ja que les puntuacions foren inferiors a 50. Quant al benestar psicològic dels familiars-cuidadors, un 27% de la mostra foren possibles casos de trastorn mental segons el qüestionari GHQ-12 de Goldberg (Taula 10). A la Taula 11 es pot veure el percentatge de casos estratificat per gènere i comparat amb la població general catalana.

Taula 9. Puntuacions en l'SF-12 de la mostra total de familiars-cuidadors

	n	Mínim	Màxim	Mitjana	DE	Interval confiança 95%
Component FÍSIC SF-12	522	18,10	66,44	49,63	10,05	48,77 – 50,49
Component MENTAL SF-12	522	12,40	64,42	46,41	10,66	45,49 – 47,32

Taula 10. Probabilitat de trastorn mental en els familiars de malalts amb EM segons el GHQ-12 de Goldberg

	Dones (%)	Homes (%)	Total (%)
No cas	196 (70,5)	203 (75,7)	399 (73,1)
Possible cas	82 (29,5)	65 (24,3)	147(26,9)
Mostra	278	268	546

Cas = puntuació en el GHQ-12 > 3

Taula 11. Possible cas de trastorn mental en familiars-cuidadors segons el GHQ-12 i comparació amb població general

	EM Familiars (%)		Població General*	
	Dones (%)	Homes (%)	Dones (%)	Homes (%)
Possible cas	82 (29,5)	65 (24,3)	1238 (18,9)	883 (15,8)
Mostra	278	268	6549	5605

*Dades de la població general catalana obtingudes de la referència núm. 57

L'anàlisi descriptiva de la QVRS dels familiars-cuidadors estratificada segons diversos trets sociodemogràfics i segons llur morbiditat s'ha detallat a les Taules XI a XXII de l'Annex 9. En aquests resultats s'hi pot observar que estratificant la mostra per gènere (Taula XI, Annex 9), les dones puntuaren pitjor (44,4) en el component mental de l'SF-12 que els homes (48,4), diferència de gènere que també es donà en la mostra de malalts d'aquest estudi. D'altra banda, en estratificar la mostra per quartils d'edat (Taula XII, Annex 9), s'observà un possible gradient, especialment en el component físic de l'SF-12, en el sentit de pitjor QVRS a major edat (de 52,9 en el grup de 13-35 anys a 46,7 en el grup de 55-78 anys). En el component mental les puntuacions variaren de 45,1 (46-54 anys) a 47,7 (13-35 anys) sense observar-se el possible gradient del component físic.

Segons la situació conjugal dels familiars-cuidadors (Taula XIII, Annex 9), igual com passava en la mostra de malalts, els solters presentaren millor QVRS física que la resta de grups, però com ja s'ha dit,

caldrà comprovar si analitzant aquesta variable conjuntament amb altres (com l'edat, per exemple) aquest resultat es manté. Això mateix caldria comprovar per la variable "tenir fills" perquè el fet de no tenir-ne va significar en la mostra de familiars-cuidadors manifestar millor QVRS física que els que tenien fills i fins i tot millor QVRS física que la població general (Taula XIV, Annex 9). En canvi, en relació a la QVRS mental, tant els que tenien fills com els que no, obtingueren una puntuació en el component mental de l'SF-12 pitjor que la població general (46,1 i 44,3 respectivament). Examinant l'SF-12 segons nombre de fills (Taula XV, Annex 9) sembla endevinar-se una tendència en el sentit de pitjor QVRS, tant física com mental, en funció de si es tenen més fills.

Per nivell d'estudis (Taula XVI, Annex 9), s'observà que els de més baix nivell, els que no sabien llegir ni escriure o els que tenien només estudis primaris tenien una QVRS física pitjor que la població general (SF-12 de 45,8 i 46,9 respectivament). També els universitaris superiors presentaren una puntuació en l'SF-12 inferior a 50 (49,6). Pel que fa a la QVRS mental, en canvi, tots els grups mostraren unes puntuacions en l'SF-12 pitjors que la població general.

En relació amb l'ocupació, quant a la situació laboral, tal com passava amb els malalts, els que estaven en situació d'incapacitat tenien pitjor QVRS física (SF-12 = 39,4) que la resta de situacions laborals (Taula XVII, Annex 9). En canvi, pel que fa al component mental, els que pitjor la perceberen foren els aturats (SF-12 = 40,5).

Segons el temps de convivència amb el malalt (Taula XIX, Annex 9) sembla haver-hi una tendència a percebre pitjor la QVRS física conforme augmenten els anys de convivència. Pel que fa a les hores al dia de suport físic al malalt (Taula XX, Annex 9), el component físic dels familiars que no fan suport físic al malalt fou pitjor que els que sí en feien. En canvi, en observar el component mental de QVRS els que puntuaren pitjor foren els que més hores de suport feien al malalt i, a més, entre els que dedicaven una estona del seu temps al malalt, s'endevina un gradient en el sentit de pitjor QVRS mental a més hores de dedicació al pacient amb EM. Quant al tipus de lligam familiar amb el malalt (Taula XXI, Annex 9), destaca el fet que els que millor QVRS física perceberen, els fills/es, (SF-12 físic = 53) també foren els de pitjor QVRS mental (SF-12 mental = 42,6).

En relació amb les característiques clíniques dels familiars-cuidadors (Taula XXII, Annex 9), s'observà que les puntuacions de l'SF-12, tant en el component físic com mental, empitjoraren en funció del nombre de malalties cròniques que aquests familiars afirmaven patir, i que els que prenién psicofàrmacs o estaven seguint un tractament de psicoteràpia tingueren pitjor QVRS (física i mental) que els que no en prenién o no n'estaven seguint. Pel que fa al benestar psicològic, mesurat amb el GHQ-12, i estratificant la població de familiars per les diverses variables sociodemogràfiques i clíniques (resultats que no es mostren en aquest document), no hi hagué cap grup que sobresortís en classificar-se com a possible cas de trastorn mental, a excepció dels que tenien una relació directa amb salut mental, és a dir, els que declaraven patir depressió o ansietat, els que prenién psicofàrmacs i els que estaven seguint psicoteràpia. També hi hagué més possibles casos de trastorn mental entre el grup de familiars que tenien 5 o més malalties cròniques, però cal tenir present que un 65% dels individus d'aquest grup (30 de 46) afirmaren patir ansietat i/o depressió.^e

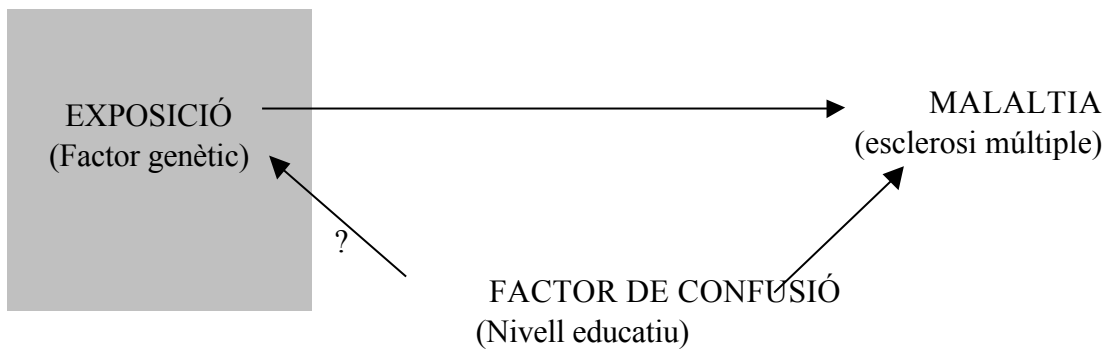
4.2. Discussió

Aquest estudi ha recollit informació clínica, sociodemogràfica i de QVRS per primera vegada en una mostra àmplia de pacients amb EM de diferents comarques de Catalunya. És també el primer estudi al nostre entorn que recull informació dels familiars que tenen cura d'aquests pacients.

La distribució dona:home d'aquest estudi (1,9:1) pràcticament coincideix amb la que s'ha descrit a nivell català (2:1; 1,8:1) i a nivell internacional (1,8:1).⁷⁷ Quant a la distribució per estat civil, aquesta és també semblant a la d'altres estudis tant d'Europa,⁷⁸ com del Canadà.^{36, 79} En relació amb el nivell educatiu, es pot destacar que la proporció d'universitaris de la mostra de malalts d'aquest estudi (19,5%) és superior al percentatge mitjà d'estudis universitaris de la població catalana (14% de 25 a 64 anys en 1996) i també superior als percentatges de cadascuna de les comarques de residència de la mostra del present estudi.⁸⁰ Aquests resultats no sorprenen atès que el nivell educatiu ja ha estat descrit com a factor que s'associa a l'EM.⁸¹ Amb tot, més que un factor de risc, probablement es tracti d'un factor

^e Les variables "ansietat" i "depressió" no necessàriament indiquen un diagnòstic psiquiàtric, atès que el full de recollida de dades estava dissenyat per ser autoadministrat

confusor, ja que probablement la relació més versemblant sigui entre una exposició que no encara no es coneix (potser algun factor genètic, perquè sembla que la genètica té un efecte important en la susceptibilitat a l'EM)⁸² i la malaltia, situant-se el nivell educatiu com una variable que podria confondre aquesta relació tal com s'indica en l'esquema següent (la part ombrejada representa el que encara es desconeix):



Un factor de confusió és aquell que està associat tant amb l'exposició com amb la malaltia, i que no es troba en la trajectòria causal de la malaltia.⁸³

En relació amb les dades sociodemogràfiques dels familiars que atenen als pacients amb EM, destaca el fet que la distribució per gènere fos pràcticament al 50%, ja que si el tipus de lligam més freqüent amb el pacient fou el de cònjuge (70%) i la majoria de pacients amb EM són dones (65%), caldria esperar que els familiars fossin predominantment del gènere masculí i, en canvi, no fou així. Això probablement està indicant que quan el malalt és un home, qui en té cura és gairebé sempre la cònjuge, però quan la malalta és una dona, no és el cònjuge qui se'n fa càrrec amb la mateixa freqüència que quan el malalt és masculí, sinó tot sovint un altre familiar (la mare o la filla). En efecte, el 93% de les vegades són les dones qui tenen cura dels malalts homes i, en canvi, només en el 72% de les dones malaltes és un home qui en té cura. Això contrasta amb un estudi sobre els familiars de malalts d'EM dut a terme a Nova Zelanda, on els familiars que en tenien cura eren majoritàriament homes, encara que en l'esmentat país el rol dels cuidadors tampoc no és tradicional de la població masculina.⁸⁴ A més a més, és interessant remarcar que en un 34% la situació laboral d'aquestes dones-cuidadores és la de treballadores per compte d'altri.

El nivell educatiu de la mostra de familiars, a diferència de la dels pacients, és semblant al de la població general. Dels pocs estudis existents que analitzen als familiars, només un, dut a terme a Ontario

(Canadà), recull el nivell educatiu tant de malalts com de cuidadors, i els seus resultats mostren una distribució similar entre la població de pacients i la de familiars. La grandària de la mostra de l'esmentat estudi és semblant a la d'aquest treball, però amb una edat mitjana superior a la que aquí es presenta i un nivell d'estudis universitaris tant en malalts com en familiars (28%) també superior al d'aquest treball. En aquests resultats hi pot tenir a veure el diferent sistema educatiu entre Ontario i Catalunya, però també el fet que hi hagi més universitaris a Canadà (24,5% d'universitaris i 4,1% de postgraduats)⁸⁵ que a Catalunya (14%)⁸⁰. Amb tot, val a dir que els resultats del present estudi anirien més en la línia de la descripció del nivell educatiu com a factor associat a l'EM.⁸¹

Quant a les dades clíniques, la distribució segons els tres principals tipus de la malaltia coincideix amb la de l'estudi de prevalença d'Osona, on el 76% patien EM recidivant i remitent, 9,5% EM primàriament progressiva i 14% EM secundàriament progressiva.⁷ Aquestes dades contrasten amb l'estudi evolutiu de 5 anys de malalts d'EM catalans on aquesta distribució fou de 61%, 19% i 20%, respectivament.⁹ Tanmateix, aquesta diferència podria ser deguda al fet que en aquest estudi de 5 anys el diagnòstic definit d'EM fou només en un 76% de la mostra (a Osona fou del 98% i en el present estudi fou del 100% atès que el diagnòstic definit fou un criteri d'inclusió). La discapacitat mitjana mesurada amb l'EDSS fou lleugerament inferior en aquest estudi respecte al d'Osona (3 envers 4), però coincidí amb el que recollí l'estudi evolutiu de 5 anys.

La prevalença de depressió i ansietat és elevada en la mostra de pacients, resultat del tot esperable, atès que això s'ha descrit en diversos estudis (recentment revisats per l'Institute of Medicine dels EUA).⁸⁶ De la mateixa manera, també era esperable l'alta prevalença dels trastorns relacionats amb els budells i la bufeta urinària, ja que la disfunció d'aquests òrgans forma part de la clínica habitual dels malalts amb EM. Tanmateix, la distribució de la mostra de pacients segons nombre de comorbiditats és molt semblant a la mostra de familiars i a la població general (Taula 8).

En relació amb les dades de QVRS mesurada segons l'EVA de l'EuroQol, la mitjana dels malalts d'aquest estudi perceberen la seva salut pitjor que la població general catalana: 63,7/100 envers 66/100.⁵³ El resultat obtingut pels pacients del present treball contrasta amb el d'un estudi suec amb 396

pacients amb EM on la mitjana en l'EVA de l'EuroQol fou de 56,3/100.⁸⁷ No obstant això, la discapacitat mitjana de la mostra sueca mesurada amb l'EDSS fou de 4,93 (2 punts per sobre de la puntuació d'aquesta mostra) i, a més, no coneixem la puntuació mitjana de la població general sueca en la mateixa EVA, que podria ser pitjor que la catalana. Amb tot, en l'estudi suec s'observà que els pacients amb EM puntuaven millor en l'EVA que en la resta de preguntes de l'EuroQol, preguntes que permeten valorar la QVRS segons 5 dimensions (no se'n pot fer la comparació amb el present treball perquè de l'EuroQol només s'ha administrat l'EVA). Amb tot, si s'observen les diferències en la QVRS segons les 8 dimensions de l'SF-36 (Gràfics 3 i 4), semblaria que les diferències entre la mostra de malalts del present estudi i la població general són més acusades que no pas les diferències entre malalts d'EM i població general trobades amb l'EVA, suggerint-se (com ho feia l'estudi suec) que contestant només en una EVA es tendeix a sobreestimar la QVRS de l'individu. Malgrat tot, l'avantatge de l'EVA és poder copsar la salut percebuda (QVRS) en una pregunta que té una alta acceptació per part de qui la contesta.⁵³

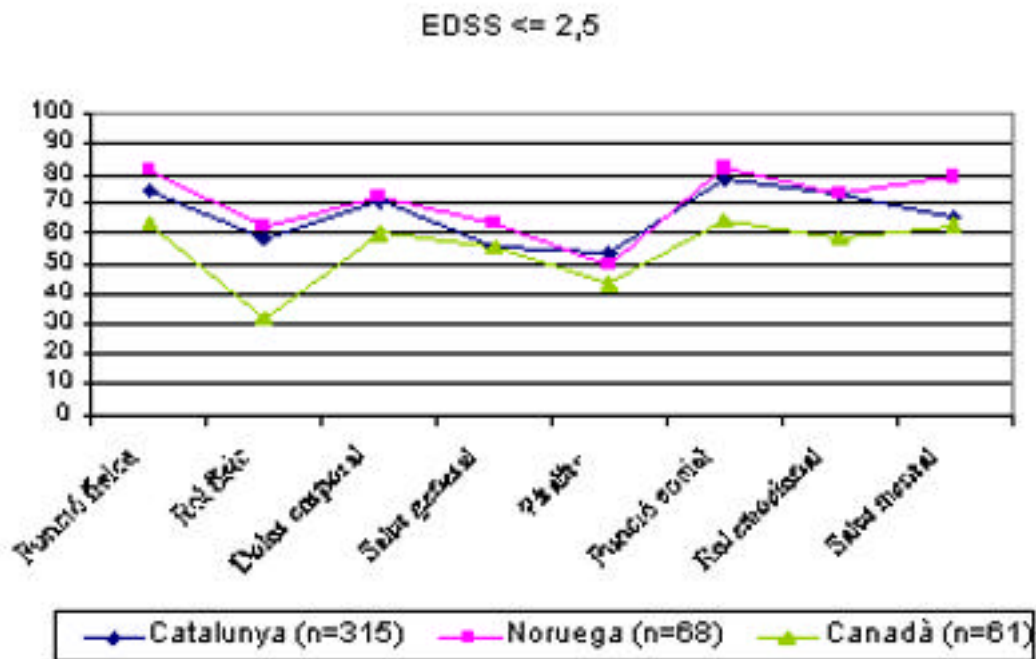
Les diferències observades entre els pacients amb EM i la població general de referència en les 8 dimensions de l'SF-36 són semblants a les d'altres estudis realitzats a d'altres contrades com Canadà (n = 198),³⁶ Noruega (n = 194)³⁴ o EUA (n = 175).²⁸ Tots tres estudis són transversals i malgrat que les mostres són diferents quant a discapacitat mitjana, els patrons de QVRS són semblants entre sí i també a aquest estudi: les dimensions més afectades són la funció física, el rol físic, la salut general i la vitalitat, i les menys afectades el dolor corporal, la funció social, el rol emocional i la salut mental. Tanmateix, en tots els casos les puntuacions són inferiors a la població general de referència. Tant en els tres estudis esmentats com en el present treball, les dues dimensions que menys diferència presenten amb la població general són el dolor corporal i la salut mental.

En efecte, comparant els patrons de QVRS en funció de la discapacitat mesurada amb l'EDSS, tal com es veu en els Gràfics 5 a 7,^f es pot apreciar la semblança entre els patrons i, alhora, les puntuacions més

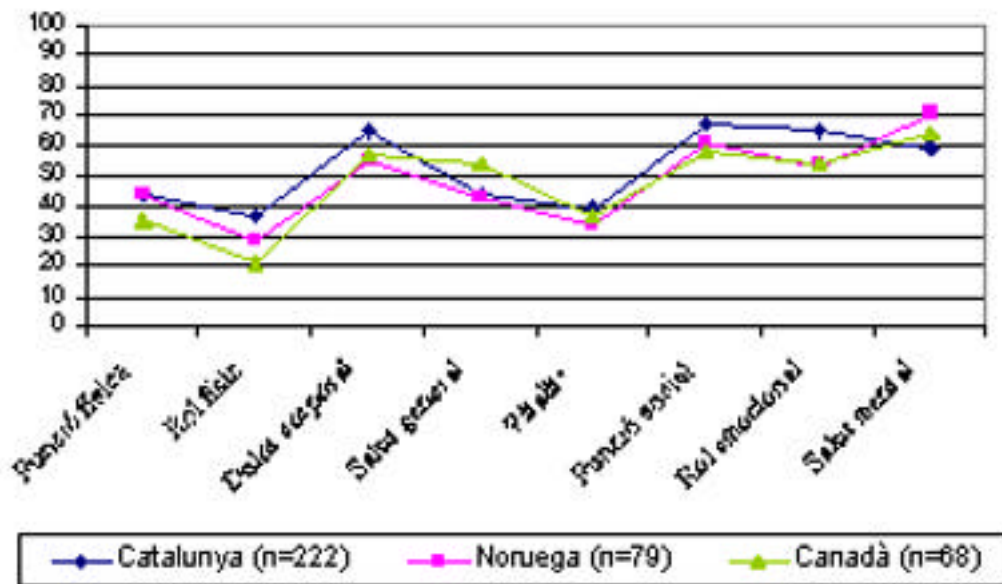
^f No s'hi ha representat la mostra dels EUA perquè les dades no s'estratificaren segons nivell d'EDSS.

elevades de la mostra catalana de pacients en gairebé totes les dimensions i especialment en els grups de més discapacitat. El que també es pot observar en aquests gràfics és que la mostra catalana, en comparació amb la noruega i la canadenc, obtingué puntuacions pitjors en salut mental i millors en rol emocional i funció social (excepte en el grup d'EDSS $\leq 2,5$). Això podria ser a causa d'una diferència cultural en la interpretació d'aquestes dues dimensions de l'SF-36, o bé a que l'EM és viscuda pel malalt de manera diferent a Catalunya. Totes aquestes observacions, no obstant, caldria confirmar-les en un estudi transcultural amb un protocol d'estudi idèntic per a cada mostra. Tot i tenint aquesta afirmació present, val a dir que l'estudi noruec argumentava que si bé es confirmava la diferència de QVRS dels malalts amb EM respecte a la població general, no coincidia amb l'estudi canadenc en què la diferència era dramàtica ja des dels nivells inferiors de discapacitat (EDSS $\leq 2,5$). El present estudi, doncs, s'aliniaria més amb el patró noruec que el canadenc, però també cal observar que un criteri d'exclusió de l'estudi canadenc, a diferència dels altres dos, era prendre -interferó.

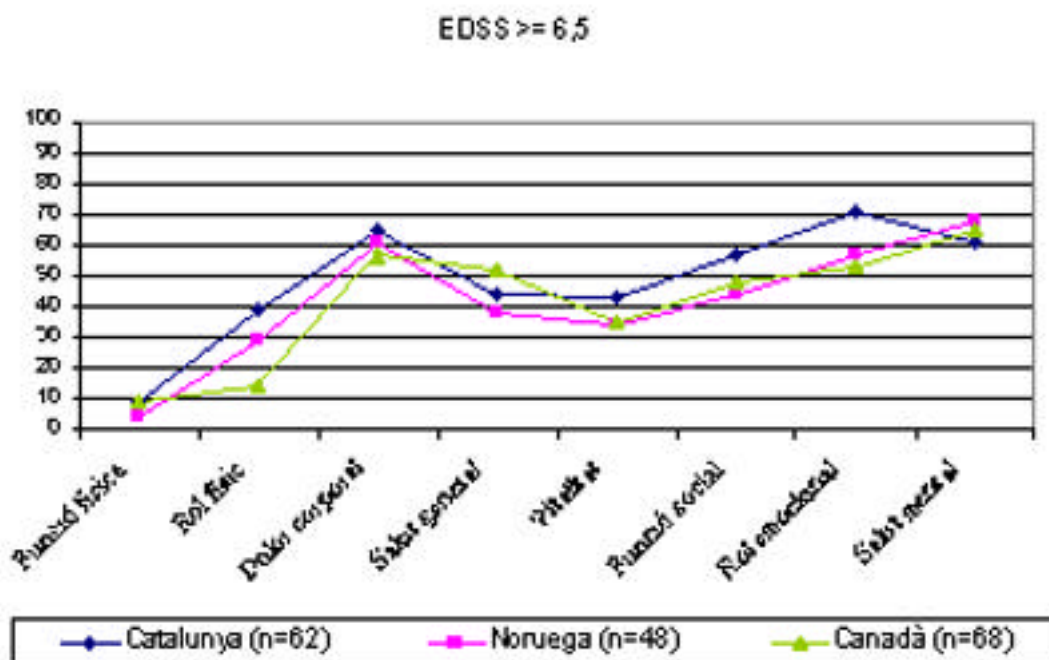
Gràfic 5. QVRS dels malalts amb EM catalans (aquest estudi), noruecs i canadencs amb discapacitat lleu



Gràfic 6. QVRS dels malalts amb EM catalans (aquest estudi), noruecs i canadencs amb discapacitat moderada

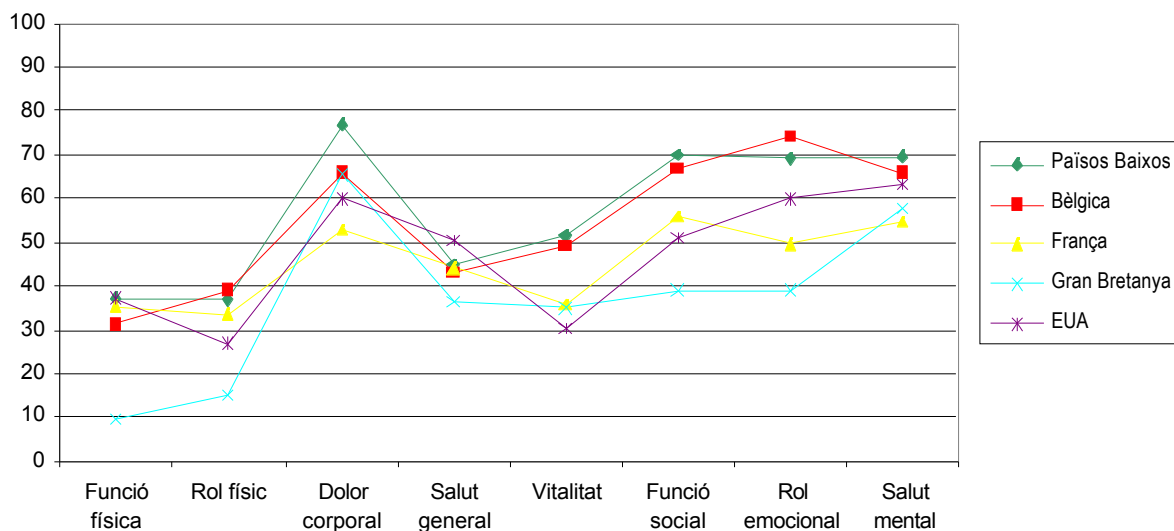


Gràfic 7. QVRS dels malalts amb EM catalans (aquest estudi), noruecs i canadencs amb discapacitat greu



Amb tot, aquesta similitud de patrons de QVRS contrasta amb les diferències trobades per un estudi entre les poblacions dels EUA (n = 134), Països Baixos (n = 90), Bèlgica (n = 93), França (n = 90) i Gran Bretanya (n = 50) on es conclougué que hi havia diferències entre les 5 mostres en les 8 dimensions de l'SF-36 (Gràfic 8).⁸⁸ Tanmateix, malgrat que l'esmentat estudi fou dissenyat per comparar les mostres entre sí, la forma de reclutament fou diferent a cada lloc (en alguns casos fou fet des de l'hospital, en d'altres per l'associació d'EM del país), també la recollida fou diferent (administrada a l'hospital o bé el qüestionari omplert des de casa) i, a més, les mostres foren reduïdes i amb diferències importants en el nivell de discapacitat (per exemple, la mostra britànica tenia un EDSS mitjà de 7,2 i la nordamericana de 4,1). Els resultats no es presentaren estratificats segons EDSS. Val a dir que els mateixos autors esmentaren que van analitzar la correlació entre les puntuacions de l'SF-36 amb el gènere, l'edat, la durada de la malaltia i l'EDSS, conclouent que les correlacions foren molt semblants per totes les mostres a excepció de Gran Bretanya (probablement atribuït a una manera diferent de mesurar l'EDSS); suggerint això –segons els autors– un comportament semblant de l'SF-36 en els diferents països estudiats.

Gràfic 8. Patró de l'SF-36 en cinc mostres de malalts amb EM de cinc països*



* Elaboració pròpia a partir de la referència núm. 88

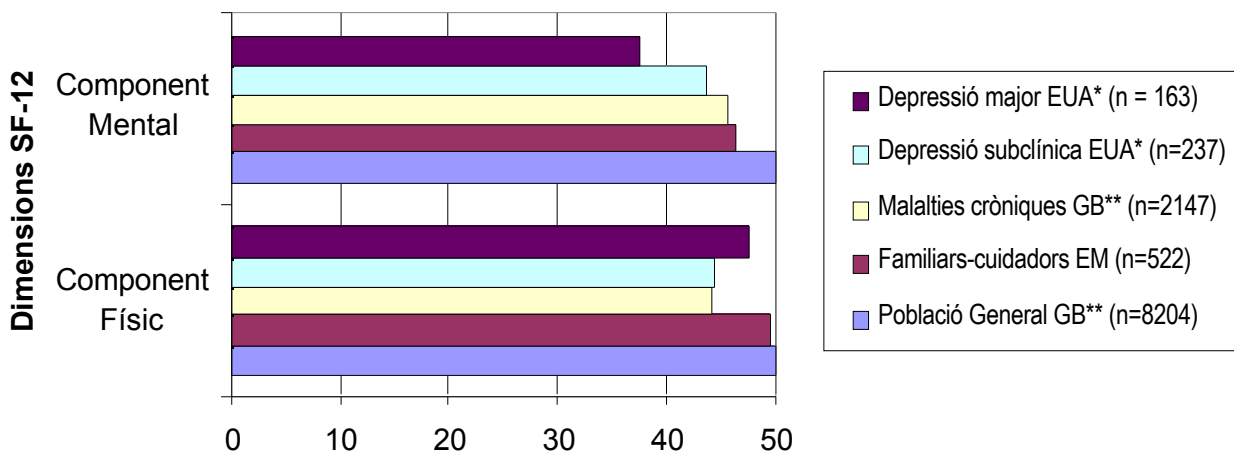
Segons les característiques clíniques dels malalts (Taula IX, Annex 9), s'observà com els malalts amb un patró recidivant i remitent de l'EM mostraren una QVRS millor que els que estaven diagnosticats d'altres patrons, resultats que podrien relacionar-se amb la història natural d'aquests tipus clínics, atès que, a l'inici de la malaltia, en fase de remissió la simptomatologia és inexistente. A més, un criteri d'inclusió de l'estudi fou no estar en fase aguda o de brotada. També s'observa que si bé hi hagué una puntuació pitjor en el component físic de l'SF-36 en el grup de pacients amb discapacitat més elevada, en el component mental no es donà pas així. Aquest resultat suggereix que la salut mental percebuda correlaciona poc amb el nivell de discapacitat física, fins i tot es pot observar com la puntuació és millor a nivells de discapacitat superior. De fet, duent a terme una l'anàlisi bivariada entre discapacitat segons l'EDSS i QVRS segons l'SF-36 es confirmà aquesta no correlació de la discapacitat amb el component mental (coeficient de Pearson = -0,02; $p=0,67$), i l'existència de correlació entre l'EDSS i el component físic de l'SF-36 (coeficient de Pearson = -0,55; $p<0,01$). Una situació semblant ocorregué amb els anys d'evolució de la malaltia (coeficient de Pearson amb SF-36 mental = -0,003; $p=0,94$ i coeficient de Pearson amb SF-36 físic = -0,09; $p=0,02$). Ambdues troballes potser podrien estar indicant una certa adaptació del malalt (almenys en la seva QVRS mental) a la malaltia que estan patint.

Un aspecte destacable en relació amb les característiques clíniques és la tendència que sembla endevinar-se quant a una pitjor QVRS (física i mental) en funció del nombre de comorbiditats associades. Fent l'anàlisi de correlació entre ambdues variables es confirmà estadísticament aquesta correlació (coeficient de Pearson amb SF-36 físic = -0,37; $p<0,01$ i coeficient de Pearson amb SF-36 mental = -0,25; $p<0,01$). Caldrà veure en l'anàlisi multivariant posterior si aquesta tendència es veu modificada quan es tenen en compte altres variables alhora. Val a dir que malgrat que es tracta d'un estudi transversal, hom intenta trobar alguna explicació als resultats obtinguts, com per exemple, l'acabat d'exposar respecte a la comorbiditat ja que la influència de la comorbiditat en la QVRS és una relació esperable. És per això que algunes dades clíniques dels resultats podrien sorprendre, com el fet que els malalts que seguien un tractament rehabilitador manifestaren pitjor QVRS en el component físic. Ara bé, així com fóra menys versemblant que la QVRS hagués determinat la comorbiditat dels malalts amb EM, pel que fa a la rehabilitació sí que els resultats podrien estar indicant tant una direcció com l'altra, és a dir, que és impossible de saber si els que feien rehabilitació tenien pitjor QVRS física a causa d'aquesta o és que feien rehabilitació precisament perquè tenien una pitjor QVRS física. En realitat, els resultats d'estudis

previs, apunten en la direcció que la rehabilitació millora la QVRS mesurada amb l'SF-36.⁸⁹

Pel que es refereix a la QVRS de familiars-cuidadors, no s'han identificat estudis que l'analitzin segons l'SF-12, però sí estudis en poblacions amb diferents malalties segons aquest mateix qüestionari. Si es comparen les puntuacions de la mostra d'aquest estudi amb les d'altres poblacions, es pot observar (Gràfic 9) que el component mental de QVRS de la població de familiars de pacients amb EM està més propera a la de la població amb malalties cròniques o amb depressió subclínica que a la de la població general.^{90, 91} De fet, com que els sumaris de l'SF-36 i de l'SF-12 són comparables,⁴⁹ també pot observar-se que les puntuacions del component mental dels familiars estan més properes a la dels malalts de qui en tenen cura que no pas de la població general de referència.

Gràfic 9. QVRS dels familiars-cuidadors comparada amb la de diferents poblacions



Les puntuacions de l'SF-12 estan calculades segons població de referència, de manera que una puntuació per sobre de 50 significa millor QVRS que la població general de referència i una puntuació inferior a 50 significa pitjor QVRS que aquesta població de referència.

* Dades dels Estats Units obtingudes de la referència núm.

** Dades de la Gran Bretanya obtingudes de la referència núm.

Al resultat acabat d'exposar cal afegir que en la població de familiars-cuidadors hi hagué un 10% més de possibles casos de trastorn mental que en la població general, segons el qüestionari GHQ-12 de Goldberg (Taula 11).⁹² Cal constatar que un 20% de la mostra d'aquest estudi declarà patir depressió i/o ansietat, i malgrat que aquesta proporció supera en un 5% al que la població general declarà, això sol no explicaria el 10% més de possibles casos de trastorn mental. Amb tot, agrupant tots els individus que o bé declararen tenir algun trastorn mental o bé estaven en tractament psicològic o psicofarmacològic, encara quedarien per explicar 12 casos que obtingueren una puntuació de possible cas en el GHQ-12. Aquests casos podrien ser falsos positius del qüestionari o persones que no volgueren declarar la seva malaltia, però també podria tractar-se de persones que no estaven rebent l'atenció adequada. La hipòtesi més versemblant és que es tracti de falsos positius ja que per al punt de tall utilitzat en aquest treball, aquest nombre de casos fóra encara inferior a la taxa de falsos positius esperada segons l'estudi de validació.⁵⁵ Malgrat tot, aquesta no fóra l'única vegada que es publiquen resultats d'una població de familiars-cuidadors amb una elevada proporció de probables casos de trastorn mental. En un estudi portat a terme a Alacant en familiars-cuidadors de malalts d'Alzheimer i que utilitzà el GHQ-12, s'obtingué un 39% de possibles casos de trastorn mental.⁹³ Atès que aquest estudi fou presentat a un congrés i no s'ha pogut identificar una publicació més extensa, no es poden conèixer els detalls que podrien explicar la diferència de resultats amb el nostre estudi. Tanmateix, es pot suposar que, entre d'altres, la diferent història natural de la malaltia, podria explicar-ho.

Segons la relació que el familiar-cuidador té amb el malalt (Taula XXI, Annex 9), les mares i les filles (2/3 de la mostra de cuidadors que són fills del malalt són dones) són qui presenten una QVRS mental pitjor, seguint això la tendència del gènere femení a puntuar pitjor en el component mental tal com s'ha esmentat anteriorment. Pel que fa al temps de convivència amb el malalt (Taula XIX, Annex 9) els resultats mostrats respecte a percebre pitjor la QVRS física conforme augmenten els anys de convivència es confirmà en portar a terme l'anàlisi de correlació (coeficient de Pearson = -0,11 $p=0,02$), però probablement hi ha altres factors que estan informant aquesta associació, com podria ser l'edat i és per això que caldrà veure en l'anàlisi multivariant si considerant altres factors, encara el temps de convivència mostra aquesta relació amb la QVRS física percebuda pels familiar-cuidadors.

D'altra banda, quant al suport que el familiar-cuidador fa al malalt (Taula XX, Annex 9), el component

físic –a diferència del mental- de QVRS dels que no feien suport fou pitjor que els que sí en feien. Cal tornar a recordar en aquest punt que en un estudi amb un disseny transversal, i especialment quan no tenim índex de versemblança, les dades no ens poden mostrar cap direcció, és a dir, potser aquests familiars no dedicaven temps a ajudar al malalt perquè la seva salut física no era adequada per poder donar-ne de suport.

4.2.6. Limitacions

En primer lloc, no s'ha assolit la mostra prèviament calculada de familiars-cuidadors, però la recollida de dades s'allargà més de tres anys per aconseguir la mostra de malalts i era difícil seguir amb el projecte donades les limitacions de temps i recursos, especialment lligats a les diferents agències financeres d'aquest projecte. Amb tot, amb la grandària mostral assolida ($n = 551$) comptant-hi el 5% de valors mancants ($n = 522$), només ha significat que el màxim error que s'ha tolerat enlloc del 3,5% fos del 3,95% (mantenint la confiança al 95%).

En segon lloc, no es tracta d'una mostra territorialment representativa de Catalunya. Sí, però, que la mostra podria representar a cinc comarques, entre les quals s'hi troben les més poblades de Catalunya (Barcelonès, Baix Llobregat i Vallès Occidental). També cal dir que es tracta d'una mostra recollida només a consultes externes. De tota manera, atesa la durada de la recollida de dades, en la majoria de centres (7 de 9) fou possible recollir pràcticament tota la població de pacients. Així doncs, el possible biaix de selecció s'ha vist minimitzat per aquesta banda, però també pel fet que, donada la història natural de la malaltia, els pacients amb EM es visiten a consultes externes en una gran proporció dels casos (es pensa que un 80%).

Un cop recollida la mostra, sembla que hi podria haver una sobrerrepresentació dels malalts amb poc temps d'evolució i amb discapacitat física menor. Tanmateix, el temps mitjà d'evolució només difereix en dos anys respecte a l'estudi evolutiu de 5 anys de malalts d'EM catalans (6 anys envers 8 anys, respectivament) que recollí dades de 1.851 malalts amb EM i, com s'ha esmentat, l'EDSS mitjà fou el mateix per ambdues mostres. Amb tot, estratificant la mostra per EDSS, els patrons de QVRS són molt semblants al d'altres poblacions on està descrita una elevada prevalença de la malaltia.

Una altra limitació de l'estudi és la referent als instruments. En relació amb l'EDSS, hi ha moltes crítiques referents a la concordança interavaluador, però es reconeix des de totes les publicacions que, de moment, és l'única escala per mesurar la discapacitat que gaudeix d'un ampli consens entre els professionals i que, per tant, és la més utilitzada. Respecte a l'SF-36, s'ha postulat que aquest instrument genèric no és prou sensible per mesurar la QVRS de pacients amb EM atès que no té en compte la simptomatologia pròpia de la malaltia i, especialment, per l'*efecte terra*⁹ de les dimensions de mobilitat física i l'*efecte sostre* en dolor i rol emocional.^{94, 95} Aquests efectes també foren presents en la mostra d'aquest estudi. És per això que s'han desenvolupat instruments específics per a EM.^{96, 97} però de moment encara no n'hi ha cap de validat al nostre context. De tota manera, s'ha demostrat l'SF-36 és una mesura vàlida i fiable en pacients amb EM i que, a més, els components sumari físic i mental no mostren ni *efecte terra* ni *efecte sostre*.

En relació amb l'instrument de QVRS utilitzat en familiars, malgrat que l'SF-12 no és tan precís com l'SF-36, hom volia reduir el nombre de preguntes per garantir que es respongués, ja que com que la hipòtesi de partida en familiars era sobretot l'afectació mental, inicialment ja es pensava en dos qüestionaris: un de QVRS genèric i un de salut mental. Així, tot i la possible limitació que l'SF-12 no fos prou sensible per captar alteracions de salut mental, el GHQ-12 serví per complementar-lo.

4.3. Conclusions

Els pacients amb EM d'aquest estudi són majoritàriament dones (en una relació del doble que els homes) amb una edat mitjana de 40 anys i amb una proporció d'estudis universitaris superior a la de la població catalana. La situació laboral més freqüent d'aquests pacients és la d'invalidesa. Per la seva banda, els familiars que en tenen cura són en la majoria dels casos el cònjuge, amb una edat mitjana de 45 anys i són majoritàriament treballadors per compte d'altri. Tot i que molts d'aquests familiars-cuidadors són homes, el rol de cuidador es mostra sobretot femení, especialment en els casos on la malalta és una dona.

⁹ L'*efecte terra* (o *sostre*) es dona quan els valors s'agrupen al voltant del valor pitjor (o millor). Impossibilita la distinció entre graus de pitjor (o millor) QVRS.

La majoria de malalts inclosos a l'estudi pateix EM recidivant i remitent i té una discapacitat mitjana, mesurada amb l'EDSS, de 3 punts. El tipus de comorbiditats associades a l'EM són les esperades segons la literatura, tot i que val a dir que la distribució en nombre de malalties cròniques és semblant a la dels familiars-cuidadors i a la de la població general catalana.

L'impacte de l'EM en la QVRS dels malalts és notable si es compara amb la QVRS de la població general. Aquest impacte és present també en pacients amb discapacitat física lleu o en pacients joves. La QVRS dels pacients amb EM d'aquesta mostra catalana és semblant a la d'altres pacients de països tan allunyats com Noruega o Canadà, però proporcionalment, l'impacte en la dimensió de salut mental és més important que en d'altres contrades.

L'EM no només afecta als que la pateixen directament, sinó que també els familiars que en tenen cura presenten una QVRS inferior a la de la població general, veient-se especialment afectada llur salut mental, amb un 27% de casos probables de trastorn mental, 10% més que en la població general. El component mental de la QVRS està més propera a la de la població amb malalties cròniques o amb depressió subclínica que a la de la població general.

Així, si estudis longitudinals confirmessin aquestes dades, la implicació clínica al respecte fóra que l'atenció sanitària cap a la millora de la QVRS de la població hauria de tenir en compte no només la dels pacients directament afectats per la malaltia sinó també la QVRS dels altres individus afectats indirectament (els cuidadors).

Quant a les implicacions en recerca, una línia per la que caldria seguir fóra, per una banda, la realització d'estudis longitudinals que mesuressin la QVRS tant de malalts com de familiars i, per altra banda, l'adaptació al nostre context d'un o més d'un dels instruments específics que fins avui s'han desenvolupat per a mesurar la QVRS en l'EM.

