

16:00 h. **Mesa redonda III**

Tratamiento farmacológico de la hipertensión venosa (HTV)

Moderador
W. Vidal Conde

Ponentes
**R. Laustalet,
S. Videla,
X. Badia**

W. Vidal Conde

La Hipertensión venosa (HTV) se define por el aumento de la presión en el territorio venoso de los miembros inferiores, que en general se debe a una lesión, o a una aplasia, o una hipoplasia de las válvulas venosas.

La HTV es el inicio de una concatenación de procesos fisiopatológicos que condicionan un síndrome de insuficiencia venosa crónica.

En el tratamiento de la HTV se recomienda:

1. Medidas higiénico-dietéticas.
 - 1.1. Control del sobrepeso.
 - 1.2. Calzado cómodo y prendas de vestir amplias.
 - 1.3. Alimentación equilibrada y control del estreñimiento.
 - 1.4. Evitar los ambientes de elevada temperatura.
 - 1.5. Evitar la bipedestación prolongada.
 - 1.6. Estimular la actividad física.
2. Medidas de contención elástica.
 - 2.1. Vendajes elásticos.
 - 2.2. Medias de contención elásticas.
3. Farmacoterapia.
 - 3.1. Fármacos flebotónicos:
 - Ruscus aculeatus.
 - Metansulfonato de dihidroergotamina.
 - Aescina.
 - Hamamelis virginiana.
 - 3.2. Fármacos que disminuyen la permeabilidad capilar y aumentan la resistencia:
 - Rutina.
 - Troxerrutina y la (b-hidroxi-etil)-rutosidea.
 - Antiacianosidos del *Vaccinium Myrtillus*.
 - Diosmina.
 - Hidrosmona.

Venotónicos en la Insuficiencia Venosa

Los tónicos venosos son un grupo de fármacos que actúan sobre las fibras musculares lisas de la pared venosa, mediante mecanismos calcio-dependientes modulados por una regulación neurohormonal alfa-adrenérgica.

El aumento del tono venoso es por estimulación de los receptores alfa-adrenérgicos o por inhibición de la degradación de la noradrenalina. Su uso no sustituye sino que complementa las medidas de compresión y los cuidados posturales.

Una parte de los productos venotónicos registrados en nuestro país son asociaciones de dos o más principios activos.

En esta mesa, los ponentes plantearán el tratamiento farmacológico de la HTV de miembros inferiores.

Recordemos, que la aplicación de las pautas terapéuticas vigentes en Flebología incluyen no sólo el uso de fármacos, sino también, de medidas higiénico-dietéticas y si se precisa, de técnicas de escleroterapia y/o cirugía.

Bibliografía recomendada

- Ramelet AA, Monti M. *Manual de Flebología*. Barcelona: Masson, 1992;221-30.
- Latorre J, Laustalet R, Cubría JM, Pérez H. *Farmacoterapia Venolinfática*. Barcelona: Edika Med, 1996;59-76.
- Gutiérrez del Manzano JA, García García A, Romero R. *Insuficiencia Linfovenosa de los miembros inferiores*. Barcelona: Edika Med, 1997;105-35.
- Marinel-lo J, Alós J, Carreño P, Estadella B, Villaverde C. *Novedades farmacológicas en las vasculopatías*. Barcelona: Uriach, 1998; 261-79.

Tratamiento Farmacológico de la Hipertensión Venosa

Clasificación y farmacodinámica de los venotónicos

R. Laustalet, R. Román

Fábrica Española de Productos Químicos y Farmacéuticos. Leioa (Bilbao)

Realizar un acercamiento a la descripción de las características farmacodinámicas de los venotónicos, y a la valoración práctica de su uso, es el objetivo principal marcado para este trabajo. Los venotónicos son preparados farmacéuticos cuyos principios activos tratan de desarrollar una actividad farmacológica positiva sobre los vasos sanguíneos y el espacio extravascular tendente a reducir, o a suprimir, la sintomatología de la hipertensión venosa.

El concepto sobre estos fármacos ha ido cambiando conforme ha sido modificado, del mismo modo, el concepto sobre insuficiencia venosa. Así como a ésta, se la relacionaba antes fundamentalmente con las macroalteraciones venosas, hoy en día, se la describe como una imbricación de situaciones de sufrimiento histoangéico complejo, en la que intervienen tanto elementos venosos, linfáticos y capilares, como la propia matriz extracelular. En realidad, y atendiendo a ello, la denominación de estos fármacos como venotónicos es un error, dado que su actividad se ejerce, esencialmente a nivel de la microcirculación, ejerciendo no sólo funciones hemodinámicas sino también de protección tisular.

Existen 14 principios activos comercializados como flebotónicos en nuestro país: tribenosidos, rutósidos, vaccinium myrtilloides, flavodato disódico, ruscus, hesperidina, castaño de Indias, cromocarbodietilamina, aminaftona, naftazona, dobesilato cálcico, diosmina, melilotus e hidrosmina. Muchos de ellos tienen una presencia testimonial en clínica. Si redujéramos la lista, suprimiendo en ella a los que no tengan uso extendido o carezcan de metaanálisis clínicos actualizados que avalen su comportamiento, nos encontraríamos con 6 principios activos de importancia. Son, los rutósidos, el ruscus, el dobesilato cálcico, la diosmina, el melilotus y la hidrosmina. Estos fármacos desarrollan su actividad farmacodinámica sobre distintas "dianas" de actuación (tono venoso, permeabilidad, tono linfático, hemorreología etc.), y según ejerzan mayor efecto sobre cada una de ellas, pueden ser clasificados de la siguiente forma: fármacos de actividad fibrinolítica parietal y con acción potente sobre permeabilidad (rutósidos); fármacos con importante actividad sobre tono venoso (ruscus); fármacos con acción linfotropa esencial (melilotus) y fármacos con actividad mixta hemodinámica y microcirculatoria (diosmina, dobesilato e hidrosmina).

Los rutósidos son sustancias del grupo de la vitamina P con actividad clásica sobre capilaridad y resistencia de los microvasos. El principio activo más utilizado es la O-beta hidroxí-etil-rutosida y la troxerutina. Estas sustancias parecen presentar una acción ambivalente demost-

ra sobre el metabolismo de los integrantes básicos de la pared venosa, como el colágeno, la elastina, las glicoproteínas y los proteoglicanos¹. En estudios clínicos se han objetivado también efectos terapéuticos positivos sobre flebedemas, tests pletismográficos y sintomatología clínica.

El ruscus o escina es utilizado a través de su fracción activa, los heterosidos esterólicos. Es un principio activo con capacidad para reducir la permeabilidad en endotelio inducida por histamina y leucotrienos B₄², que también ha demostrado actividad sobre los alfa adrenoreceptores y canales del calcio implicados en el tono venoso.

El dobesilato cálcico es una hidroquinona que ejerce un efecto bloqueante sobre la hiperpermeabilidad inducida por bradiquinina³, y con actividad positiva sobre pletismografías y volumetrías en edemas. Es también conocido su efecto sobre la reducción de células endoteliales descamadas tras inyección de endotoxinas bacterianas.

La diosmina es una fracción bioflavonoide purificada, utilizada normalmente asociada a la hesperidina, que inhibe la degradación de la noradrenalina a través de la enzima catecol-metil-transferasa, con lo que mejora el tono venoso. Diversos estudios clínicos confirman del mismo modo tanto su acción hemorreológica como su efecto dosis-dependiente sobre reducción de la capacidad venosa⁴.

El melilotus tiene como estructura base una benzopirona (cumarina). Se utiliza asociado a la troxerutina. Su efecto más conocido es el linfoquinético, que se traduce en una actividad reductora del edema. Casley-Smith y Morgan⁵ demostraron que el melilotus al reducir la fuga de proteínas fuera de los vasos sanguíneos y al favorecer la degradación de las mismas por los macrófagos en el espacio intersticial, disminuye la presión oncótica y la retención de agua, oponiéndose al edema.

Finalmente, la hidrosmina, la última síntesis vasculoprotectora del arsenal flebotonizante, desarrolla una doble acción farmacodinámica: hemodinámica y hemorreológica, oponiéndose al sufrimiento histoangéico. Del mismo modo, la hidrosmina ha demostrado ejercer un efecto reductor de la volumetría⁶. El efecto linfotrope de la hidrosmina fue también descrito por Góngora y De Miguel del Campo⁷.

Entre los seis principios activos anteriormente descritos absorben el 91,8% de las prescripciones de flebotónicos en nuestro país. Sobre un mercado total de más de novecientos mil millones, el grupo de los flebotónicos acaparó un 1% de dicha factura el pasado año 2000. Ante dicho gasto, parece necesario establecer valoraciones que determinen el coste-beneficio de estos fármacos.

En Francia se ha realizado recientemente un estudio por el Departamento de salud Taylor Nelson Sofres, y en nuestro país se está ultimando otro realizado por *Health Outcomes Research Europe*. En el resumen de ambos, parece desdiseñarse la idea de que los desórdenes venosos de las extremidades constituyen un importante problema de salud, y que con la utilización de los venotónicos se reduce el coste-efectividad marginal (incremental respecto a la op-

ción no tratamiento). Habrá que esperar a la finalización del último estudio para establecer conclusiones más definitivas. Lo que es claro es que la percepción positiva sobre la utilidad de los venotónicos es importante tanto en el médico como en el paciente, y que las reticencias existentes a veces sobre su empleo, son fruto de que dichos fármacos desarrollan su acción fundamentalmente sobre el espacio intersticial, motivo por el cual es difícil demostrar su efectividad clínica por medios de diagnóstico objetivos sobre la macrocirculación.

Bibliografía

1. Diebschlag W, Nocker W, Lehmacher W, et al. A clinical comparison of two doses of O-(beta-hydroxyethyl)rutosides in patients with chronic venous insufficiency. *J pharm Med* 1994;4:7-14.
2. Erlanson M, Svensjo E, Bergqvist D. Leukotriene B4 induced permeability increase in postcapill venules and its inhibition by three different anti-inflammatory drugs. *Inflamm* 1989;13: 693-705.
3. Hladovec J. Vasotropic drugs: a survey based on a unifying concept of their mechanism of action. *Drugs Res* 1977;27:1073-81.
4. Barbe R, Amiel M. Pharmacodynamic properties and therapeutic efficacy of Diosmine. *Phlebology* 1992;Suppl:41-4.
5. Casley-Smith JR, Morgan RG, Piller NB. Treatment of Lymphedema of the arms and legs with 5,6-Benzo-alfa-Pyrone. *New England Journal of Med* 1993;329 (16):11-8.
6. Jiménez-Cossio JA, Magallon P. Acción Terapéutica de hidrosmina en el linfedema crónico. *Angiología* 3/91;91-7.
7. Góngora G, De Miguel Del Campo E. Efecto de un derivado benzopirónico (hidrosmina) en el edema cerebral. *Angiología* 1993;2:59-63.

Flebotónicos: Metaanálisis

S. Videla, M. Sust

Introducción

El metaanálisis (MA), término propuesto por Glass en 1976, es un conjunto de técnicas metodológicas y estadísticas cuyo objetivo es hacer una síntesis cualitativa y cuantitativa de los resultados de diferentes ensayos clínicos (EC) independientes que tratan de un mismo tema (*Edu Res* 1976;5:3-8). Es decir, el MA es un tipo de **Revisión Sistemática** que consiste en recopilar y evaluar críticamente estudios científicos previos y combinar estadísticamente sus resultados para obtener un resumen cuantitativo sobre el tema.

Existe acuerdo general en que los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) constituyen el mejor método de los actualmente disponibles para evaluar y determinar la eficacia de una determinada acción terapéutica. Se acepta que el avance científico se consigue con la acumulación de los resultados procedentes de varios estudios. Sin embargo, raramente un ECA aislado puede aportar la solución definitiva a un problema. La investigación médica, publicada o no, está plagada de estudios que, aunque bien realizados desde el punto de vista metodológico, no permiten obtener conclusiones debido al escaso número de pacientes incluidos. Además, las restricciones a que se ve sometida la generalización de los resultados de un ensayo clínico (EC), disminuyen la aplicabilidad de los mismos. Ello se debe al habitual contraste entre la estrechez de los criterios de selección de pacientes en un EC y la necesidad práctica de aplicar el tratamiento a una variedad de pacientes mucho más amplia. Por último, los casos en que diversos trabajos alcanzan resultados discordantes o contradictorios no son infrecuentes en la literatura médica.

Las **aplicaciones** de un MA (*Contr Clin Trials* 1989;10: 254-81) son: 1. comprobar la consistencia de los EC

realizados para evaluar una determinada intervención y generar un estimador del efecto más eficiente que el obtenido en cada EC por separado; 2. comprobar la consistencia de los EC en diferentes clases de intervenciones; 3. identificar con más precisión los subgrupos de pacientes con posibilidades de responder mejor o peor a una determinada intervención, y 4. calcular los requerimientos, referentes al cálculo del tamaño muestral de futuros EC.

Por otro lado, entender la compleja estructura de la decisión médica requiere una apreciación que integra el conocimiento, las habilidades, los valores y la evidencia científica en cada relación médico-paciente. Adicionalmente, la toma de decisiones clínicas se realiza dentro del contexto de una "rápida evolución del sistema de salud", influenciada por la disponibilidad, la accesibilidad y los costes de las pruebas diagnósticas y tratamientos. Las evidencias clínicas útiles publicadas en revistas científicas deberían integrarse en la toma de decisiones clínicas (si un tratamiento es mejor que otro, el médico debería conocerlo en el momento de la toma de decisión). Es fácil que las mejores y actuales evidencias pasen de largo. El MA de ensayos clínicos representa un intento de llevar a cabo dicha síntesis, pretendiendo resolver las discrepancias que puedan existir entre diversos trabajos y tratando de obtener una respuesta clara acerca de la eficacia de una medida terapéutica.

¿Qué es una revisión sistemática?

Se entiende por revisión la acción de ver con atención y cuidado la información sobre un tema concreto. Distinguiremos dos formas distintas de revisión: narrativa o sistemática.

Las **revisiones narrativas** son resúmenes de investigaciones realizadas con metodología dudosa. Suelen proporcionar una amplia perspectiva sobre un tema, y acostumbra a describir la historia y el desarrollo de éste. Las recomendaciones clínicas y las evidencias suelen ser confusas e incompletas; y si hacen recomendaciones, éstas están basadas en las RS (ej: tratamiento de la hipertensión

Característica	Revisión Narrativa	Revisión Sistemática
Objetivo	Amplio en el alcance (frecuentemente)	Cuestión clínica concreta
Fuente y búsqueda	Usualmente no específica, potencialmente sesgada	Fuentes comprensivas y estrategia de búsqueda explícita
Selección	Usualmente no específica, potencialmente sesgada	Selección basada en la crítica, aplicada uniformemente
Evaluación	Variable	Crítica rigurosa
Síntesis	Cualitativa	Cuantitativa (incluye una síntesis estadística "metaanálisis")
Inferencias	Algunas veces basada en evidencias	Usualmente, basado en evidencias

Tabla 1.
Características de una
revisión sistemática y
una revisión narrativa

venosa en un libro de texto). Dentro de este grupo de revisiones se encuentran las **Publicaciones Integrativas**: los **Artículos de Revisión**; las **Directrices** o normas o recomendaciones a seguir, por ejemplo, las pautas de tratamiento para la hipertensión venosa propuesta por el Capítulo de Flebología; los **Protocolos de Servicios** (generalmente basados en RS de la literatura adoptados a modo local).

Lo que distingue una **revisión sistemática** (RS) es el método utilizado para identificar datos tanto publicados como no publicados, determinar la elegibilidad de los datos para su inclusión, y analizar estos datos. Una RS útil requiere resúmenes claros de la información obtenida usando métodos rigurosos. El proceso de revisión por sí mismo (al igual que cualquier tipo de investigación) está sujeto a sesgos.

Las RS se pueden clasificar en cualitativas y cuantitativas. Las RS **Cualitativas** son aquellas en que los estudios son resumidos, evaluados..., pero no son analizados estadísticamente. Las RS **Cuantitativas** o **Metaanálisis** son las RS que utilizan métodos estadísticos para combinar los resultados de dos o más estudios.

Es decir, todos los MA de ensayos terapéuticos son RS, pero no todas las RS son MA. El término "**Perspectiva General**" (**Overview**) es utilizado indiferentemente como RS cualitativa o como RS cuantitativa. En la Tabla 1 se resumen las características de ambos tipos de revisión: narrativa y sistemática (*Ann Int Med* 1997;126:376-80).

La revisión de artículos nos puede ayudar a estar al día, pero una RS de calidad (metaanálisis) puede definir los límites de lo que es conocido y de lo que no, puede evitar adquirir conocimiento de lo que no ha sido probado.

Las RS pueden ayudar pero nunca remplazar el razonamiento clínico. La razón clínica acerca de pacientes individuales está basada en la analogía, experiencia, heurística, y teóricamente, en una buena evidencia científica. El conocimiento de la efectividad de los tratamientos no confiere conocimiento sobre cómo usar un tratamiento en el cuidado de un paciente.

Entender la compleja estructura de la decisión médica requiere una apreciación que integra el conocimiento, las

habilidades, los valores y la evidencia científica en cada relación médico-paciente.

Diseño de un metaanálisis

Como todo trabajo de investigación, el diseño de un MA debe estar recogido en un protocolo. En la Tabla 2 se recoge de manera esquemática el protocolo de un MA.

Objetivos. El primer paso para realizar un MA es la formulación de una pregunta concreta que se pretende responder. Los objetivos primarios y secundarios deben quedar claramente formulados antes del análisis y recogidos en el protocolo.

Sistemas de búsqueda de estudios a combinar. En un ensayo clínico los "casos" son pacientes. En el MA los casos son los diferentes ensayos clínicos que aportan información relevante sobre la hipótesis previamente definida. Deben usarse exhaustivamente todas las fuentes de información a nuestro alcance y detallarse el procedimiento seguido.

Entre las posibles fuentes para obtener la información tenemos: a. la búsqueda manual (*Index Medicus, Current*

- Objetivos
- Sistemas de búsqueda de estudios a combinar
- Criterios de inclusión y exclusión.
 - Lista exhaustiva de trabajos incluidos y excluidos.
- Sesgos de publicación.
- Recogida de la información.
- Valoración de la calidad de los estudios.
- Procedimientos estadísticos.
 - Para valorar la homogeneidad de los estudios.
 - Combinación de los efectos de los estudios revisados para llegar a una medida del efecto global.
 - Presentación de los resultados.
- Conclusiones y recomendaciones para futuros estudios.

Tabla 2.
Protocolo de un
metaanálisis

Contents...) o automatizada (*Medline, Cochrane Library, Embase, Toxline...*); b. referencias de los artículos encontrados, revisiones, libros de texto...; c. intercambio directo de información con expertos o investigadores que trabajan en el tema metaanalizado.

Criterios de inclusión y exclusión. Se han de definir a priori (en el protocolo) las características de los ensayos clínicos que serán combinados. Los criterios de inclusión y exclusión son una decisión arbitraria del autor del MA y pueden ser responsables de las diferencias entre distintos MA sobre un mismo tema.

Dentro de los criterios de inclusión y exclusión se ha de considerar el tipo de diseño del ensayo clínico, tamaño de la muestra, tipo de tratamiento, intervención o exposición, manera en que se expresa el resultado de interés, si un estudio ha sido o no publicado, contexto asistencial, gravedad de los pacientes, tiempo de evolución de la enfermedad, puntuación en el índice de calidad del ensayo clínico, etc. El proceso de revisión de estos criterios debe ser llevado a cabo por varios observadores entrenados e incluso "a ciegas" (desconociendo autores y resultado final) para evitar posibles sesgos debidos a la subjetividad que entraña. Para decidir sobre la inclusión de un ensayo clínico en un MA, sólo debe ser necesario el apartado de "material y métodos" sin considerar resultados ni discusión.

En los resultados de un MA debe constar una *lista exhaustiva de trabajos incluidos y excluidos en virtud de su aplicación*. Así el lector podrá valorar el posible sesgo de publicación que podrían haber cometido los autores del MA.

Sesgos de publicación. En teoría todos los estudios elegibles deberían ser incluidos para evitar sesgos sistemáticos en su selección. Los estudios publicados pueden ser diferentes a los no publicados. Si sólo usamos trabajos publicados podemos incurrir en un sesgo a favor de los resultados significativos y en detrimento de los estudios negativos o inconcluyentes. Esto es el denominado sesgo de publicación.

Recogida de la información/Búsqueda de la literatura. No existe un modelo universalmente válido para codificar la información de los estudios a combinar. Se debe diseñar en cada MA un formulario apropiado para sistematizar la recogida de datos en función de las preguntas que se pretenden contestar. La información a recoger podría incluir: identificación del estudio; fecha de publicación; fecha de inicio y fin del estudio; hipótesis estudiada; características de la población estudiada; diseño del estudio; tratamiento estudiado; co-tratamientos o co-exposición; resultados que permitan medir los efectos principales y secundarios; valoración de la calidad del estudio, etc. Esta etapa de la revisión puede tener una considerable influencia sobre la conclusión final. Aunque la extracción de la información la realicen 2 personas independientes y en las condiciones mencionadas, para evitar sesgos de observación, esto no evita el problema consistente en la falta de información relevante en las publicaciones originales. Si es necesario, se puede solicitar información adicional a los autores.

Valoración de la calidad de los estudios. Hay sistemas propuestos para valorar la calidad de los estudios a analizar en un MA. No obstante, los índices para valorar la calidad de los estudios se deberían especificar en el protocolo, junto con un formulario adecuado para realizar esta valoración de forma sistemática. La principal crítica a los resultados de un MA pueden surgir como consecuencia de la calidad de los estudios incluidos en el mismo. Los índices de calidad de los estudios, además de servir para incluir o no un estudio en un MA, también pueden utilizarse para ponderar el peso de cada estudio dentro del MA.

Procedimientos estadísticos. Homogeneidad de los estudios. Un MA combina los resultados de diferentes EC que han sido realizados en contextos diferentes. Cierta grado de heterogeneidad entre los estudios es saludable para aumentar la capacidad de generalización, es decir, la validez externa. No obstante, una notable heterogeneidad estadística de resultados no es deseable, pues irá en contra de su validez interna. También es criticable el combinar EC con una importante diversidad de diseño o características.

El grado de homogeneidad entre los resultados de los EC puede medirse mediante procedimientos estadísticos habituales para probar si las diferencias entre las medidas de los efectos hallados en los distintos EC no son mayores de lo que cabría esperar por la influencia del azar. Estas pruebas estadísticas normalmente no tiene una alta potencia estadística, y aun no siendo estadísticamente heterogéneos, podría existir una diferencia clínicamente importante entre los EC combinados. Por tanto, es útil realizar una **representación gráfica** de los efectos de los EC combinados. La representación gráfica nos permite, además detectar los valores extremos y/o los patrones relacionados con las características clínicas, el **uso de la lógica clínica**. Este criterio debe prevalecer sobre un criterio exclusivamente estadístico.

Procedimientos estadísticos. Combinación de los efectos de los EC revisados para llegar a una medida del efecto global. La realización del MA se basa en la hipótesis de que en los ensayos clínicos agrupados se han planteado preguntas similares, con poblaciones y métodos similares. En esta situación, y debido al azar, las respuestas obtenidas en cada uno de ellos variarán alrededor de un valor central fruto de la agregación de los valores individuales de los diferentes ensayos. Existen diferentes métodos para obtener este valor agregado.

El primer paso es calcular en cada EC las medidas del efecto objeto del MA (diferencias de tasas, riesgo relativo, odds ratio...) para una variable (tratamiento, por ejemplo) controlando si es necesario los potenciales factores confusores (sexo, edad, gravedad...). Esta información se obtiene de los datos individuales, si éstos han sido incluidos en la publicación, o de las medidas del efecto presentadas, o a partir de estadígrafos (t, F, χ^2 ...).

A continuación se enumeran los diferentes métodos estadísticos utilizables y recomendables para combinar los resultados de los diferentes EC incluidos en el MA.

1. Métodos que permiten obtener un estimador combinado del efecto estudiado.

- 1.a. Modelos de efectos fijos (método de Mantel-Haenszel, modificado por Peto): asumen homogeneidad de los estudios combinados. Normalmente basados en una escala multiplicativa (riesgo relativo u odds ratio) (Tabla 3).
- 1.b. Modelos de efectos aleatorios (método de DerSimonian y Laird, basado en Cochran): Permiten e incorporan (mediante ponderación) la heterogeneidad de los EC. Normalmente basados en una escala aditiva (diferencia de tasas o de riesgos) (Tabla 4).
2. Métodos basados en modelos matemáticos, función logística.

Estos métodos permiten obtener un estimador agregado (global), y tener en cuenta el tamaño muestral de cada ensayo junto con la heterogeneidad de los mismos. Además, se basan en la premisa fundamental de que únicamente realizan comparaciones directas entre el grupo

experimental en un ensayo y los del grupo control del mismo, sin comparar los sujetos de un ensayo y los de otro. No existe un único procedimiento estadístico correcto en términos absolutos y el resultado puede variar en función del tipo de análisis (aunque si los EC presentan buena homogeneidad, los resultados son similares y las conclusiones iguales). La utilización de los mismos debe ser propuesta, ejecutada e interpretada por gente experta (bioestadísticos).

Procedimientos estadísticos. Presentación de los resultados. Es habitual que los resultados del MA se presenten en forma gráfica, mostrándose las medidas del efecto (y su Intervalo de Confianza del 95%) tanto de los EC combinados como del evaluador global. Esta representación gráfica es un método complementario de análisis estadístico que tiene la ventaja de ser intuitivo, pero debe cuidarse la elección de las escalas para conseguir una impresión visual no distorsionada (Figuras 1 y 2).

RCTs of cholesterol lowering after myocardial infarction-mortality Meta-Analysis: Fixed Effects Model (Peto)

N	Author	Year	Experiment		Control		Odds Ratio	95% CI	
			Obs	Tot	Obs	Tot		Low	High
1	MRC low fat	1965	20	123	24	129	0,85	0,44	1,63
2	MRC Soybean	1968	26	199	30	194	0,82	0,47	1,45
3	Oslo	1970	101	206	108	206	0,87	0,59	1,28
4	Edinburgh	1971	32	260	31	265	1,06	0,63	1,79
5	CDP niacin	1986	581	1119	1623	2789	0,77	0,67	0,89
6	CDP clofib.	1986	638	1103	1623	2789	0,99	0,86	1,14
7	Stockholm	1988	61	279	82	276	0,66	0,45	0,97
8	POSCH	1990	49	421	62	417	0,76	0,51	1,13
Total Pts = 10775							0,86	0,79	0,94

Z = -3,4438

2p = 0,00057

Chi-Square for Heterogeneity = 8,5278

7 degrees of freedom

RCTs of cholesterol lowering after myocardial infarction-mortality Meta-Analysis : Random Effects Model (D&L)

N	Author	Year	Experiment		Control		Risk Diff	95% CI	
			Obs	Tot	Obs	Tot		Low	High
1	MRC low fat	1965	20	123	24	129	-0,0234	-0,1171	0,0702
2	MRC Soybean	1968	26	199	30	194	-0,0240	-0,0931	0,0452
3	Oslo	1970	101	206	108	206	-0,0340	-0,1305	0,0625
4	Edinburgh	1971	32	260	31	265	0,0061	-0,0495	0,0617
5	CDP niacin	1986	581	1119	1623	2789	-0,0627	-0,0972	-0,0282
6	CDP clofib.	1986	638	1103	1623	2789	-0,0035	-0,0379	0,0309
7	Stockholm	1988	61	279	82	276	-0,0785	-0,1510	-0,0059
8	POSCH	1990	49	421	62	417	-0,0323	-0,0782	0,0136
Total Pts = 10775							-0,0306	-0,0523	-0,0088

Q = 9,12

Tau² = 0,0002

Overall Weighted Control Rate = 50,7%

Risk Reduction = 6,0%

Chi-Square for Heterogeneity = 8,5278

Z = -2,7585

95% CI = 49,5% - 51,9%

7 degrees of freedom

2p = 0,0058

Tabla 3.

Resultados del análisis estadístico, método de Peto. Ejemplo de un metanálisis sobre el efecto del descenso de los niveles de colesterol en la mortalidad post-infarto de miocardio

Tabla 4.

Resultados del análisis estadístico, método de DerSimonian-Laird. Ejemplo de un metanálisis sobre el efecto del descenso de los niveles de colesterol en la mortalidad post-infarto de miocardio

Figura 1.
Presentación gráfica de los resultados, método de Peto. Ejemplo de un metanálisis sobre el efecto del descenso de los niveles de colesterol en la mortalidad post-infarto de miocardio



Figura 2.
Presentación gráfica de los resultados, método de DerSimonian-Laird. Ejemplo de un metanálisis sobre el efecto del descenso de los niveles de colesterol en la mortalidad post-infarto de miocardio



Metaanálisis y flebotónicos

En 1999, Boada y Nazzo realizaron el único MA publicado sobre la efectividad de los venotónicos en la insuficiencia venosa crónica. Este MA está basado en todos los ensayos clínico doble ciego, aleatorizados, comparados con placebo publicados entre 1980 y 1998. Actualizar este MA hasta el año 2000 sólo se enriquecería con un EC y su inclusión en el MA no modificaría sustancialmente las conclusiones del mismo. Por ello, a continuación vamos a comentar este MA (*Clin Drug Invest* 1999; 18:413-32), siguiendo los pasos comentados en el apartado anterior. Es recomendable leer primero este MA.

Material y métodos

Objetivos

Evaluar, mediante una revisión de los datos publicados, la efectividad de los fármacos administrados por vía oral en el tratamiento de la Insuficiencia Venosa Crónica.

Sistema de búsqueda de estudios a combinar

- Bases de datos consultadas: MEDLINE, IDIS (*lowa Drug Information Service*) y Cochrane Library.
- Palabras clave: "Venous insufficiency or varicose veins" combinado con "drug therapy".
- Idiomas aceptados: inglés, alemán, nor-europeas y castellano.
- Años revisados: entre 1980 y 1998.

Criterios de inclusión

EC aleatorizados, doble-ciego, controlados con placebo, tratamiento oral un mínimo de 4 semanas.

Criterios de exclusión

EC con las siguientes características:

1. No incluya el grupo placebo.
2. Incluya tratamiento con cirugía, tópico, intravenoso o esclerosante.
3. Períodos de observación inferiores a un mes.
4. Estudios que incluyan a mujeres embarazadas o con tratamiento estrogénico.
5. Variable principal: curación de la úlcera.
6. EC diseñados para comparar la combinación de tratamientos.

Extracción de información

1. Centro donde se llevó a cabo el EC.
2. Autocitación.
3. Claridad de los objetivos.
4. Tipo de diseño.
5. Fármaco (tratamiento) estudiado.
6. Características basales de los pacientes incluidos (edad, sexo, diagnóstico).
7. Criterios de selección.
8. Proceso de aleatorización.
9. Consentimiento informado.
10. Periodo de lavado.
11. Esquema de tratamiento y dosificación.
12. Preparación galénica.
13. Duración del periodo de tratamiento.
14. Duración del EC.
15. Recomendaciones de medias de contención elásticas.
16. Tratamiento control en paralelo.
17. Síntomas clínicos:
 - Síntomas subjetivos: Frecuencia relativa de pacientes con mejoría en cada grupo del EC con un mínimo de 4 semanas de tratamiento.
 - Síntomas objetivos: medias aritméticas y su dispersión para cada variable con un mínimo de 4 semanas de tratamiento. Valores basales y finales, valores finales, o diferencia entre el final y basal. Ningún valor fue obtenido de las gráficas.
18. Metodología estadística utilizada.
19. Cálculo del tamaño muestral.
20. Acontecimientos adversos.

Esta información fue extraída por 2 investigadores de manera independiente, y a ciegas en lo concerniente al título, autores y fuente de la publicación (revista). Las discrepancias fueron resueltas por consenso.

Metodología estadística

MA cualitativo: Índice de calidad de los EC propuesto por Chalmers en 1991. Comprende 17 categorías de las cuales 8 corresponde al diseño del estudio, 4 a los resultados y análisis de la información, y 5 a aspectos generales. La puntuación máxima de cada artículo es de 100. Los autores muestran en la Tabla 2 del artículo el índice propuesto por Chalmers para evaluar la calidad de los estudios.

MA cuantitativo: En el análisis de las **variables subjetivas** se calculó el odds ratio (OR) y su intervalo de con-

fianza del 95% (IC 95%) para cada EC, y el OR y su IC 95% del estimador agregado mediante el método de Mantel-Haenszel. Los resultados se consideraron estadísticamente significativos ($p < 0,05$) cuando el IC 95% fue $< a$ 1. La heterogeneidad de los EC se estudió mediante una prueba de χ^2 .

Se planteó el cálculo de la "Medida del efecto" para el análisis de las **variables cuantitativas**, pero debido a la heterogeneidad encontrada en los procedimientos de medición de las variables clínicas entre los EC (tres o menos EC podrían incluirse en un MA para cada procedimiento), se utilizó el método propuesto por Rosenthal basado en el valor exacto de la p (bilateral).

Para calcular los valores- p a partir de los datos originales, se utilizó la prueba t-Student cuando sólo se disponía de la medición final; y una prueba de ANOVA seguida de un análisis de Neuman-Keuls cuando se disponía de valoración basal y final. Una vez calculado el valor- p , se obtuvo el valor z correspondiente. La heterogeneidad de los EC se estudió mediante una prueba de χ^2 . En el caso de los EC combinables se calculó la z agregada a partir de las z individuales y su p correspondiente (estimador agregado), con la condición de que su cálculo se basará en un mínimo de 4 observaciones (ECs).

Resultados

Lista exhaustiva de trabajos incluidos y excluidos en virtud de su aplicación.

Se recuperaron 377 artículos de las bases de datos citadas, de los cuales se excluyeron por no cumplir los criterios de inclusión del MA:

- 60 revisiones no sistemáticas;
- 34 estudios sobre tratamiento de las úlceras de las piernas;
- 79 estudios sobre tratamiento de la trombosis;
- 22 estudios sobre escleroterapia;
- 8 estudios sobre tratamientos tópicos;
- 4 revisiones sistemáticas;
- 15 estudios de asociaciones de tratamientos;
- 10 estudios de cirugía;
- 10 estudios sobre reacciones adversas;
- 14 estudios en idiomas no previstos;
- 9 estudios sobre procedimientos diagnósticos;
- 11 estudios que incluían mujeres embarazadas o con tratamiento con estrógenos;
- 9 estudios con periodos de seguimiento inferiores a 4 semanas;
- 13 estudios no relacionados con el objetivo del MA.

De los 70 estudios elegibles, sólo 37 cumplían los criterios de inclusión para el MA, de los cuales 16 estudios fueron excluidos por presentar déficits formales, con lo cual sólo 21 EC se incluyeron en el MA.

Los autores no dan una lista de los trabajos excluidos a excepción de los 16 EC con déficits formales (corresponden a la Tabla 5 de la publicación).

Recogida de la información. Síntomas más frecuentes evaluados en los EC:

- Síntomas clínicos. Variables subjetivas:
 - Pesadez de las piernas.
 - Dolor.
 - Edema.
 - Calambres.
 - Parestesias.
 - Picor.
- Variables objetivas:
 - Perímetro de la extremidad.
 - Volumen de la extremidad.
 - Capacitancia venosa.
 - Presión venosa.
 - Tiempo medio de relleno.
 - Flujo venosa.
 - Distensibilidad capilar.
 - Permeabilidad capilar.
 - Presión transcutánea de oxígeno.
- Instrumental utilizado: cinta métrica, pletismógrafo y transductor de presión transcutánea de oxígeno.

Valoración de la calidad de los estudios. El índice medio de calidad de los 21 artículos es $64,4 \pm 1,49$ [55,0 – 77,1] sobre una puntuación máxima de 100. Los autores muestran la puntuación de cada EC en la Tabla 6 del artículo.

En la Tabla 5 se recogen los principios activos incluidos en el MA y el número de EC realizados con los mismos:

En la Tabla 6 se muestra el número de EC incluidos en el MA para el análisis del efecto del tratamiento farmacológico para los diferentes síntomas.

En la Tabla 7 se muestra el número de EC incluidos en el MA para el análisis del efecto del tratamiento farmacológico sobre las variables objetivas.

En la Tabla 8 se muestra el valor del OR y su intervalo de confianza resultante de metaanalizar los diferentes EC en cada síntoma.

Comentarios: se puede observar que el intervalo de confianza de los 4 síntomas que se han podido metaanalizar no incluye la unidad, por lo que se puede concluir que el

Principios activos	Nº de Ensayos Clínicos
Rutósido	7
Flunarizina	1
Dihidroergotamina mesilato	1
Dihidroergotamina mesilato-troxerutina	1
Diosmina-hesperidina	1
Dobesilato de calcio	4
Sulfomucopolisacárido	3
Buckwheat (Extracto de hierba)	1
Hidrosmina	2

Tabla 5.
Principios activos y número de ECs incluidos en el MA

Tabla 6.
Número de ECs incluidos para metaanalizar cada variable subjetiva

Síntomas	Número de EC incluidos
Pesadez de las piernas	9
Dolor	8
Edema*	diferentes maneras de evaluarlo, no unificables
Calambres	10
Parestesias	4
Picor	número insuficiente

*es una variable que se puede evaluar objetivamente (volumen de la extremidad, perímetro de la extremidad), lo cual es preferible.

Tabla 7.
Número de ECs incluidos para metaanalizar cada variable objetiva

Variables Objetivas	Nº de EC incluidos
Perímetro de la extremidad	4
Volumen de la extremidad	heterogeneidad*
Capacitancia venosa	5
Presión venosa	Nº insuficiente
Tiempo medio de relleno	heterogeneidad*
Flujo venosa	4
Distensibilidad capilar	Nº insuficiente
Permeabilidad capilar	Nº insuficiente
Presión transcutánea de oxígeno	4

* Debido a la heterogeneidad presentada, no se puede llegar a conclusiones del efecto farmacológico sobre estas variables.

Tabla 8.
OR y su IC 95% para cada síntoma

Síntomas	95% Límite Inferior	OR 95%	Límite Superior
Pesadez de las piernas	0,19	0,26	0,36
Dolor	0,33	0,46	0,65
Edema			
Calambres	0,26	0,36	0,51
Parestesias	0,22	0,38	0,65
Picor			

Tabla 9.
Valores de la "p" y "z" de las variables objetivas

Variables Objetivas	p	z
Perímetro maleolar	0,0003	3,58
Volumen de la extremidad		
Capacitancia venosa	0,0001	3,81
Presión venosa		
Tiempo medio de relleno		
Flujo venoso	0,0089	3,23
Distensibilidad capilar		
Permeabilidad capilar		
Presión transcutánea de oxígeno		

tratamiento con flebotónicos difiere significativamente de placebo en la mejoría de esta sintomatología. Se tiene que ser muy cuidadoso con extrapolar esta conclusión a nivel clínico. Si observamos síntoma por síntoma, veremos que la información que nos proporciona el MA se debe matizar.

Los resultados de las variables dolor, calambres y parestesias presentan un efecto favorable a los flebotónicos pero cuestionable o incierto.

Dolor: Si observamos los resultados (Tablas 3 y 8), podremos observar que en 5 EC el límite superior del intervalo de confianza es claramente superior a 1. Debe tenerse en cuenta lo comentado por los propios autores de los 2 EC con el límite superior del IC inferior a 1 (evalúan piernas en lugar de pacientes, evalúan el dolor mediante la escala analógica visual en vez de cuestionario, mal control en estos EC sobre las recomendaciones de la contención elástica).

Habría que añadir que el efecto positivo de los flebotónicos es debido principalmente a 3 EC de los 8 EC metaanalizados, siendo 2 de ellos de un mismo principio activo. El efecto del tratamiento flebotónico sobre el dolor en la IVC es incierto.

Calambres (Figura 1): es un caso similar a la variable dolor. Aunque el resultado del MA sugiere que los flebotónicos mejoran significativamente la variable calambre, se ha de resaltar que en 7 de los 10 EC metaanalizados presentan un límite superior del IC claramente mayor a 1. Los autores cuestionan si este efecto estadísticamente positivo es clínicamente relevante.

Parestesias: en 3 de los 4 EC incluidos en el MA, el límite superior del IC es claramente mayor a 1, haciendo como en las variables anteriores inciertos los resultados.

Pesadez de las piernas (Tablas 4 y 9): a diferencia de las variables anteriores, los resultados muestran un efecto a favor de los flebotónicos para esta variable. Sólo un EC presenta un límite superior del intervalo de confianza mayor a 1. Los resultados muestran que un 67% de los pacientes tratados con flebotónicos mejoran frente a un 34% de los pacientes tratados con placebo. Además, los 9 EC metaanalizados corresponden a 7 principios activos distintos.

En la Tabla 9 se muestra los valores "p" y "z" resultantes de metaanalizar los diferentes EC en cada variable objetiva.

Comentarios: se puede observar que sólo 3 variables pudieron ser metaanalizadas. Estas variables presentan una "p" agregada significativa, y si sólo basamos nuestras conclusiones en este dato podríamos concluir que el tratamiento con flebotónicos mejora el perímetro maleolar, la capacitancia venosa y el flujo venoso. Este efecto está basado en pocos EC que corresponden principalmente a 3 principios activos.

Presentación gráfica de los resultados

Los autores muestran la representación gráfica de las variables subjetivas (Tablas 3 y 4 y Figura 1).

Interpretación de los resultados: Metaanálisis y Flebotónicos

El hallazgo de una significación estadística no implica necesariamente una relevancia clínica. La relevancia clínica va más allá del concepto matemático y está determinada por el juicio clínico. Se entiende por relevancia clínica la cualidad de un tratamiento que permite establecer que su empleo, en una determinada enfermedad (en nuestro caso Insuficiencia Venosa Crónica), puede suponer una mejoría importante y significativa en los pacientes sometidos a una determinada terapéutica.

Si sólo nos basamos en la significación estadística obtenida en el MA podríamos concluir que el tratamiento de la IVC con venotónicos mejora ciertos parámetros sintomáticos (pesadez de las piernas, dolor, calambres y parestesias), y ciertos parámetros objetivables (perímetro maleolar, capacitancia venosa y flujo venoso).

Antes de llegar a una conclusión, se tiene que interpretar qué nos está diciendo clínicamente esta información. Además de lo apuntado por los autores en la discusión del artículo, es necesario considerar:

- La IVC es una enfermedad con una historia natural larga en el tiempo (hablamos de décadas), con una fisiopatológica todavía no aclarada, con una sintomatología clínica sin una buena correlación con el estadio de la enfermedad, etc. Es una patología que **carece de una buena variable para cuantificar el efecto farmacológico** y correlacionarlo con su evolución. Aún no están establecidas las directrices a nivel internacional para la realización de EC en esta patología.
- Los **venotónicos** son un grupo terapéutico comercializado desde hace más de tres décadas que agrupa a una serie de **principios activos con diferentes mecanismos de acción**, por no decir, sin mecanismos de acción conocidos. Es un grupo heterogéneo, lo que dificulta la extracción de conclusiones. Es llamativo el **número reducido de EC** que cumplen los criterios de inclusión del MA. El número reducido de EC dificulta la obtención de conclusiones de subgrupos de poblaciones (uno de los objetivos de un MA), por ejemplo, por principios activos. También es remarkable que un buen porcentaje de estudios en esta patología no son recientes y no incluyen metodologías actualizadas.
- El **índice medio de calidad** de los EC clínicos incluidos en el MA es más bien **bajo**, indicando en global que los EC incluidos en el MA, aún cumpliendo los criterios de inclusión, presentan déficits metodológicos que pueden hacer vulnerables *per se* los resultados de los mismos, y por lo tanto, la conclusión del MA.
- El número reducido de EC contrasta con el alto número de prescripciones de este grupo terapéutico. Nos podemos cuestionar si estamos ante un grupo terapéutico con un posible efecto placebo. ¿Por qué su alta prescripción no sólo en España sino en la mayoría de países en donde están registrados (casi todos los de Comunidad Europea)? Probablemente sea un reflejo de que estamos ante una patología

“banal” pero con una gran trascendencia social sin una traducción en recursos empleados en su investigación. Además, la carencia de variables aceptadas para estudiar el efecto farmacológico podrían explicar el bajo número de EC publicados. También se debe considerar que estemos ante un posible sesgo de publicación. Se desconoce el número de EC con resultados no concluyentes (o, incluso, negativos) que no se han publicado.

- Aunque no hay que extrapolar fuera de los objetivos del MA, la información procedente de los EC publicados no ofrece luces sobre si los posibles efectos beneficiosos de los venotónicos se mantienen a largo plazo, ni si la utilización de venotónicos modifica la historia natural de esta patología tanto referente a su evolución como a sus complicaciones. Estos aspectos son importantes si se estudia el efecto terapéutico.

El mensaje de que el MA es la panacea para generar evidencia científica es peligroso. Aunque el MA sea una de las mejores herramientas metodológicas para inferir la relación causa-efecto, puede hacer pensar que no es importante ni el tamaño ni la calidad de un EC, pues una vez finalizado siempre puede incorporarse a un MA. El EC bien diseñado es el mejor método de los actualmente disponibles para evaluar y determinar la eficacia de una determinada acción terapéutica. No obstante, los Clínicos, los Investigadores, la Administración y los Promotores de la Investigación necesitan de los MA para resumir la información existente, refinar las hipótesis, calcular el tamaño muestral, y para ayudar a definir la política de investigación, optimizando así los resultados y los recursos disponibles.

Conclusión: Metaanálisis y Flebotónicos

La información cuantitativa obtenida sugiere que estos fármacos pueden presentar efectos favorables sobre estos enfermos (mejoría en dolor, calambres, parestesias, pesadez de las piernas, perímetro maleolar, capacitancia venosa, flujo venoso). Una vez matizada las conclusiones basadas en la significación estadística, considerando las limitaciones de los resultados, la mejoría de la pesadez de las piernas es la variable (como grupo) que presenta el efecto más consistente.

Más del 50% de los ECs incluidos en el MA corresponden a 2 principios activos: rutósido y dobesilato de calcio. La limitada información que se ha podido metaanalizar se sustenta principalmente en estos principios activos.

La información utilizada en este MA no permite evaluar subpoblaciones de interés ni si estos efectos se mantienen a largo plazo, ni si su utilización modifica la historia natural de esta patología (evolución, complicaciones).

Son necesarios más ensayos clínicos con metodología actualizada para confirmar su efecto farmacológico y poder obtener conclusiones por subpoblaciones.

Bibliografía

Boada JN, Nazzo GJ. Therapeutic effect of venotonics in chronic venous insufficiency. *Clin Drug Invest* 1999; 18:413-32.

- Chalmers TC, Smith H, Blackburn R, *et al.* A method for assessing the quality of randomised control trials. *Control Clin Trials* 1991;2: 31-49.
- Clarke MJ, Stewart LA. Obtaining data from randomised controlled trials: how much do we need for reliable and informative meta-analyses? *BMJ* 1994;309:1007-10.
- Cobos A. Metaanálisis de ensayos clínicos. En: García Alonso F, Bakke OM, eds. *Metodología del ensayo clínico. Monografías Dr. Antonio Esteve (nº 11)*. Barcelona: Fundación Dr. Antonio Esteve, 1991; 41-8.
- Cook DJ, Mulrow CD, Haynes RB. Systematic Reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Int Med* 1997; 126:376-80.
- D'Agostino RB, Weintraub M. Meta-analysis: a method for synthesizing research. *Clin Pharmacol Ther* 1995;58: 605-16.
- El metaanálisis. En: Bakke OM, Carné X, García Alonso F, eds. *Ensayos clínicos con medicamentos*. Barcelona: Doyma, 1994;20:235-44.
- Fernández-Ballart JD, Vobecky J, Martí-Henneberg C. Metaanálisis: síntesis e integración de los resultados de estudios independientes en medicina. *Med Clin* 1991;96:382-7.
- Ionnidis JPA, Cappelleri JC, Lau J. Issues in comparisons between meta-analysis and large trials. *JAMA* 1998;279:1089-93.
- Jone DR, Lewis JA. Meta-analysis in the regulation medicines, 195-205.
- López Arrieta JM, Qizilbash N. La medicina basada en pruebas: revisiones sistemáticas. La Colaboración Cochrane. *Med Clin* 1996;107:581-5.
- Moreno Aguado V. Megaensayos o metaanálisis: modas o necesidades. En: Carné X, Costa J, eds. *Problemas y controversias en torno al ensayo clínico. Monografías Dr. Antonio Esteve (nº 22)*. Barcelona: Fundación Dr. Antonio Esteve, 1998:55-62.
- Rodríguez Artalejo F, Banegas JR. Introducción al metaanálisis. *Farmacoterapia* 1992;6:297-302.
- Sacks HS, Berrier J, Reitman D, Ancona-Berk VA, Chalmers TC. Meta-analysis of randomized controlled trials. *N Engl J Med* 1987;316:450-5.
- Stewart LA, Parmar MK. Meta-analysis of the literature or of individual patient data: is there a difference? *Lancet* 1993;341:418-22.
- Thompson SG. Why sources of heterogeneity in meta-analysis should be investigated. *BMJ* 1994;309:1351-5.

Calidad de vida y Flebotónicos

Xavier Badia¹, Núria Perulero²

¹Departamento de Epidemiología Clínica y Salud Pública. Hospital Santa Creu i San Pau (Barcelona)

²Health Outcomes Research Europe

Introducción: la calidad de vida relacionada con la salud

La calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) se ha definido como "... la evaluación subjetiva de la influencia que tienen el estado de salud, los cuidados recibidos y las actividades de promoción en la capacidad para alcanzar y mantener el funcionamiento (físico, social y psicológico) que permite alcanzar los objetivos en la vida"¹. Este concepto multidimensional es evaluado mediante instrumentos de CVRS estandarizados muy diversos y que están formados por unas instrucciones de administración, unos ítems, un sistema de respuesta dicotómico o en escala ordinal, así como un sistema de puntuación.

Existen dos grandes grupos de instrumentos de CVRS: los genéricos y los específicos. Los instrumentos genéricos tienen un contenido común y aplicable a una gran variedad de poblaciones y grupos de pacientes, lo que permite comparar y detectar diferencias o semejanzas entre ellos. Por su lado, los instrumentos de CVRS específicos para una patología incluyen dimensiones de CVRS especialmente influidas por ella, lo que los hace instrumentos sensibles para detectar los cambios experimentados en el estado de salud, a lo largo del tiempo.

Sin embargo, previo a la utilización de un instrumento de CVRS en el contexto de la investigación o la práctica clínica, es necesario evaluar sus características psicométricas, es decir, aquellas propiedades que garantizan la

obtención de resultados válidos y fiables. En este sentido, se dice que un cuestionario es válido cuando tenemos evidencias de que mide el concepto diana. Se pueden distinguir tres tipos de validez: la *validez aparente*, que demuestra que un instrumento es aceptable; la *validez de contenido* que indica si las dimensiones y las preguntas del cuestionario son adecuadas; y la *validez de constructo*, cuando el cuestionario cumple las hipótesis previas planteadas. Por otro lado, se dice que un cuestionario es fiable cuando la puntuación de los ítems del instrumento es homogénea entre ellos (consistencia interna) o cuando se obtienen mediciones similares en distintos momentos temporales (fiabilidad test-retest).

Por último, se considera que un instrumento de CVRS es sensible al cambio cuando detecta cambios reales en el estado de salud a lo largo del tiempo.

CVRS y Flebotónicos

Los fármacos flebotónicos están indicados principalmente en la insuficiencia venosa. Hasta ahora existen pocos estudios que hayan evaluado la CVRS en pacientes medicados con estos fármacos (por ejemplo ensayos clínicos o estudios de validación).

Entre los instrumentos genéricos utilizados para la evaluación de la CVRS de pacientes con venas varicosas y úlceras, se encuentran el SF-36²⁻⁵ y el *Nottingham Health Profile* (NHP)⁶⁻⁸ respectivamente. En todos estos estudios se confirmó que la calidad de vida basal de estos pacientes era peor que los sujetos controles. Sin embargo, aunque el NHP mostró cambios inducidos por el tratamiento a las 24 semanas de inicio del estudio, no se detectaron cambios con el SF-36 a los 4 meses de tratamiento para las úlceras venosas, lo que sugiere que quizás los cuestionarios genéricos no son suficientemente sensibles para evaluar adecuadamente los cambios en el estado de salud de los pacientes con estas patologías.

En un estudio reciente se compararon diferentes cuestionarios genéricos utilizados en pacientes con insuficiencia venosa crónica (SF-36, EuroQol y SF-MPQ, *McGill Short Form Pain Questionnaire*)¹¹ y se concluyó que el instrumento más sensible al cambio para un seguimiento corto (3 meses) era el SF-MPQ; mientras que para seguimientos más prolongados (12 meses) el SF-36 era más adecuado.

Por otro lado, existen cuestionarios específicos de CVRS para patología vascular, entre los cuales se encuentran el "Freiburger Questionnaire of QoL in venous diseases" (FLQA)⁹, un cuestionario alemán de 83 ítems con 7 dimensiones validado en una muestra de 246 pacientes con insuficiencia venosa crónica que mostró tener unas buenas propiedades de medición. Por otro lado, también se encuentra el "Tubingen Questionnaire for measuring Quality of Life in patients with CVI" (TLQ-CVI)¹⁰ validado en 142 pacientes con insuficiencia venosa crónica; el "Questionnaire to measure Quality of Life in venous disease"¹³ de 36 ítems; el "Questionnaire to measure quality of life in patients with varicose veins"² de 15 ítems; el "Quality of Life with Ulcer Questionnaire"¹⁵ en pacientes con úlcera venosa.

Sin embargo, el estudio más importante realizado hasta el momento, en términos de tamaño de la muestra y países implicados, es el estudio RELIEF. Este estudio prospectivo, multicéntrico y controlado valida el "Questionnaire to measure quality of life in chronic venous insufficiency" (CIVIQ)¹⁴ en más de 10.000 pacientes con insuficiencia venosa crónica tratados con flebotónicos en diferentes países europeos, entre ellos, España. Los resultados preliminares indican que el CIVIQ ha mostrado buenas propiedades de medición y se ha observado que los resultados en calidad de vida están correlacionados con el tamaño del edema y el efecto del tratamiento con flavonoides micronizadas (MPFF) y con la mejora de clínica de los síntomas (según la clasificación de la CEAP). Este cuestionario con 20 ítems agrupados en 4 dimensiones (física, dolor, social y psicológica), mostró una mejoría continuada y progresiva en las puntuaciones de CVRS de todas sus dimensiones, así como una mejoría en la puntuación global de calidad de vida, respecto a la visita basal.

Conclusiones

Los estudios de CVRS realizados hasta el momento en pacientes con patología vascular, han utilizado cuestionarios de CVRS genéricos y específicos para la insuficiencia venosa, en pocos se ha incluido pacientes tratados con fármacos flebotónicos. Los pacientes con estas enfermedades reportan una peor CVRS en relación a los pacientes sin estas patologías o la población general¹². Por ejemplo, la CVRS en pacientes con úlceras en las piernas es peor que en la población general y mejora cuando la insuficiencia venosa crónica es tratada con medias de compresión.

Sin embargo, existen aún pocos datos relativos a la CVRS de estos pacientes, especialmente en España, donde sólo se dispone de los datos españoles del estudio RELIEF.

La ausencia de la evaluación de la CVRS en ensayos clínicos con flebotónicos, así como la ausencia de estudios de validación de escalas de CVRS que hayan incluido pacientes medicados con estos fármacos, aportan evidencias de la necesidad de profundizar en la evaluación de la CVRS en el ámbito de las patologías venosas y vasculares.

Bibliografía

1. Shumaker SA, Naughton MJ. The international assessment of health-related quality of life: a theoretical perspective. En: Shumaker SA, Berzor RA. *The International Assessment of Health Related Quality of Life; Theory, Translation Measurement and Analysis*. Oxford: Rapid Communications of Oxford Ltd, 1995;3-10.
2. Garratt AM, McDonald LM, Ruta DA, Russell IT, et al. Towards measurement of outcome for patients with varicose veins. *Qual Health Care* 1993;2:5-10.
3. Garratt AM, Ruta DA, Abdalla MI, Buckingham JK, Russell IT. The SF 36 health survey questionnaire: an outcome measure suitable for routine use within the NHS? *BMJ* 1993;306:1440-4.
4. Smith JJ, Guest MG, Greenhalgh RM, et al. Measuring the quality of life in patients with venous ulcers. *J Vasc Surg* 2000; 31:642-9.
5. Price P, Harding K. Quality of life (Letter to the Editor). *Lancet* 1995;346(8972):445.
6. Lindholm C, Bjellerup M, Christensen OB, Zederfeldt B. Quality of life in chronic leg ulcer patients. *Acta Derm Venereol* 1993;73: 440-3.
7. Hamer C, Culum NA, Roe BH. Patients' perceptions of chronic leg ulcers. *Journal of Wound Care* 1994;3(2): 358-60.
8. Franks PJ, Bosanquet N, Brown D, Harper DR, Ruckley CV. Perceived health in a randomised trial of single and multilayer bandaging for chronic venous ulceration. *Phlebology* 1995;Suppl 1:17-9.
9. Augustin M, Dieterle W, Zschocke I, Brill C, et al. Development and validation of a disease-specific questionnaire on the quality of life of patients with chronic venous insufficiency. *Vasa* 1997;26: 291-301.
10. Klyszcz T, Junger M, Schanz S, Janz M, et al. Quality of life in chronic venous insufficiency (CVI). Results of a study with newly developed Tubingen Questionnaire of measuring quality of life of patient with chronic venous insufficiency. *Hautarzt* 1998;49: 372-81.
11. Walters SJ, Morell CJ, Dixon S. Measuring Health-related quality of life in patients with venous leg ulcers. *Qual Life Res* 1999;8: 327-36.
12. The management of Chronic Venous Disorders of the leg: An Evidence-Base Report of an International Task Force. *Phlebology* (14)1999.
13. Franks PJ, Moffatt CJ, Connolly M, et al. A questionnaire to assess risk factors, quality of life, and use of health resources in patients with venous disease. *Eur J Surg* 1992;158:149-55.
14. Launois R, Reboul-Marty J, Henry B, Corcaud S, et al. *Construction and validation of a specific health-related quality of life questionnaire in chronic venous insufficiency (CIVIQ)*. Paper presented at the second meeting of the International Society for Quality of Life Research. Montreal, October 1995.
15. Pieper B, Szczepaniak K, Templi T. Psychosocial adjustment, coping and quality of life in persons with venous ulcers and a history of intravenous drug use. *J Wound Ostomy Continence Nurs* 2000;27:227-37.