

Curso 2003/04  
CIENCIAS Y TECNOLOGÍAS/16  
I.S.B.N.: 84-7756-616-X

CARLOS BOADA FERNÁNDEZ DEL CAMPO

Determinación cuantitativa de la utilidad  
relativa de los medicamentos

Director  
JORGE NICOLÁS BOADA JUÁREZ



SOPORTES AUDIOVISUALES E INFORMÁTICOS  
Serie Tesis Doctorales

*Dedicatoria:*

*A Isabel y a Oscar*

Agradecimientos:

Al Director de este trabajo. Su estímulo y asesoramiento han sido claves en su desarrollo.

A los Laboratorios FAES, Servier, Esteve y Novartis por facilitar una parte de las separatas de los trabajos utilizados en este trabajo.

A la Dra. Julia Nazco por facilitar igualmente parte del material necesario para llevar a cabo el trabajo.

**CAPÍTULO I.**  
**JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.**

A pesar de su incuestionable valor terapéutico los medicamentos se han convertido en uno de los motivos de preocupación más importantes para las autoridades sanitarias de cualquier país. He aquí algunas de las razones:

1) Aunque las normas que regulan el desarrollo y comercialización de los medicamentos son objeto de constantes renovaciones, exigiendo la realización de ensayos clínicos cada vez más complicados y costosos que demuestren su eficacia y seguridad, muchos de los productos aprobados no responden a las necesidades reales de la terapéutica. Por un lado están las denominadas “me too drugs” que suponen un atiborramiento del mercado con principios activos de repetición sin mayor repercusión en la terapéutica. Por el contrario, medicamentos de demostrada utilidad, aunque no imprescindibles, son retirados del mercado por los fabricantes en razón a su bajo precio o son comercializados a precios tan altos que resultan inaccesibles sin financiación pública. Es el caso de ciertas soluciones de rehidratación oral o el de algunos adelgazantes.

2) Es un hecho repetidamente demostrado que los medicamentos son una fuente constante de reacciones adversas, que ocasionan riesgos a veces innecesarios a los pacientes y costos añadidos en la atención sanitaria. A este respecto baste recordar lo acontecido recientemente con alprazolam, mibefradilo, trovafloxacin, cerivastatina, etc.

3) Los presupuestos destinados a la financiación de la farmacoterapia constituye uno de los capítulos de mayor y creciente importancia en la atención sanitaria. Los datos dados

a conocer periódicamente por el *IMS Health* indican que existe un incremento progresivo e incontenible del gasto en productos farmacéuticos en todo el mundo. Debe destacarse que España es líder en aumento del gasto entre las naciones europeas. En el último informe incrementó su gasto en un 9% con relación al año anterior.

4) El impacto de la farmacoterapia en la calidad de vida de muchos pacientes es innegable. Pero también lo es la dificultad para obtener datos claros y fiables en este campo.

5) Si bien los gestores sanitarios no cesan de aplicar medidas de contención al gasto farmacéutico, los beneficios económicos que generan los medicamentos son un motor que hace que la administración pública vaya a remolque de la industria farmacéutica.

Todas estas razones, y algunas otras que introduciremos en la Discusión, apuntan hacia la necesidad de revisar, con criterios científicos y de absoluta imparcialidad, los perfiles de eficacia, seguridad e impacto económico de este tipo de recursos. Se trata de una tarea ardua, sin duda, pero indispensable.

En este sentido, la evaluación de la eficacia y seguridad de los medicamentos cuenta con métodos bien desarrollados, consensuados, e incluso regulados legalmente (Ley del Medicamento, en el caso de España). De ellos el mejor aceptado es la realización de ensayos clínicos pues a partir de ellos se pueden obtener resultados transferibles a la práctica clínica, lo que constituye por otra parte uno de los objetivos fundamentales de la denominada Medicina Basada en la Evidencia (o en Pruebas).

Por su parte, el estudio del costo de las intervenciones terapéuticas posee también metodología consensuada, hasta el punto de que una moderna rama de la Farmacología la constituye la Farmacoeconomía, la cual está sufriendo en la actualidad un extraordinario impulso como consecuencia del elevado gasto que suponen los medicamentos. Sin embargo, la metodología farmacoeconómica procede en buena parte de la economometría y sus resultados son frecuentemente de difícil interpretación y aplicación en la práctica médica.

Por último, la evaluación de la calidad de vida posee una metodología propia que también ha sido objeto de desarrollos recientes (Launois et al 1996). Pero sus resultados son, al igual que en el caso de los estudios farmacoeconómicos, de difícil interpretación y aplicación en la práctica médica.

Por lo tanto, la evaluación cuantitativa de la utilidad global de un medicamento cuenta con variadas limitaciones, pero puede resultar viable siempre que se dispusiera de datos que permitiesen computar simultáneamente su eficacia, su seguridad, su costo y su impacto en la calidad de vida.

Sin embargo, esto no es fácil, ya que la mayor parte de los ensayos clínicos tienen como objetivo primario evaluar la eficacia y sólo de manera marginal la seguridad, y casi nunca estudian el costo o el impacto sobre la calidad de vida.

Precisamente, este trabajo de investigación se planeó inicialmente para estudiar el problema en un grupo de fármacos de uso amplio en una enfermedad de elevada frecuencia e importancia clínica cual es el caso de los antiinflamatorios no esteroideos en la osteoartritis.

Pero en el estudio piloto realizado por Boada et al (2001) al comienzo de nuestro trabajo se pudo comprobar que la información disponible no permitía la evaluación simultánea de todas las variables previstas. Solamente un escaso número de principios activos

(nabumetona, celecoxib y naproxén) ofrecían tal información, y aún así las variables utilizadas no hacían fácil la homogeneidad de conclusiones. Lo cual aumentaba el interés por el asunto pues era necesario preguntarse en qué bases científicas se sustentaba la abultada actividad prescriptora de estos fármacos.

Aunque los expertos en diseño de investigación clínica insisten en la necesidad de seleccionar adecuadamente las variables para la valoración de la eficacia, es frecuente observar que tales recomendaciones no suelen cumplirse. Un buen ejemplo lo constituye la investigación de los agentes hipolipemiantes. La mayoría de los estudios intentan demostrar que el nuevo medicamento origina una mayor disminución del colesterol-LDL, o un más claro enlentecimiento de la progresión de la placa de ateroma, pero pocos hacen referencia a una mayor reducción de la mortalidad que es en definitiva la variable que interesa al médico. De hecho, tal como se observó en un trabajo previo (Nazco et al , 2001), no existe correlación entre la magnitud de la disminución de la tasa de colesterol y la magnitud de la reducción en la incidencia de accidentes cardiovasculares.

Debe añadirse que, por lo general, esta valoración de la eficacia suele acompañarse de una infravaloración de su seguridad. En efecto, la rica profusión de datos con que suelen presentarse los resultados de eficacia se transforma en una pobreza sorprendente cuando se trata de la seguridad. Si a esto se añade que el número de pacientes que suele incluirse en un ensayo clínico suele ser el mínimo indispensable para hacer significativa una diferencia de eficacia, pero no de toxicidad, resulta una sobrevaloración de la eficacia, lo que aparentemente se dirige más a la promoción de los aspectos positivos del medicamento que a una información objetiva de sus ventajas e inconvenientes.

Estas reflexiones son importantes en tanto en cuanto el análisis de la utilidad global de un medicamento debe hacerse de manera imparcial, concepto que se ha tenido por imprescindible en la concepción y desarrollo del presente trabajo de tesis.

Por todo ello, y a pesar de lo ampliamente desarrollada que se encuentra la metodología farmacoeconómica, no conocemos ningún instrumento que, de manera sencilla, ayude a conocer la real utilidad de los medicamentos en la práctica clínica. Como ya se ha dicho, existen métodos que analizan estas variables de manera aislada o conjunta, pero los resultados son complejos y de difícil interpretación. A modo de ejemplo, los "años de vida ganados", variable de frecuente uso en farmacoeconomía, no deja de ser una entelequia de poca utilidad para quien debe basar su prescripción en evidencias clínicas. Así mismo un tratamiento que es "más costo/efectivo" tiene una difícil traducción en manos del clínico práctico. Y por último la evaluación del cociente riesgo/beneficio, al que con tanta frecuencia aluden los manuales de Terapéutica, no deja de ser un concepto ambiguo e inoperante en tanto no pueda adquirir un valor cuantitativo.

Dicho de otro modo, los métodos farmacoeconómicos más frecuentemente utilizados no ofrecen una imagen completa del perfil de eficacia, seguridad y costo de los medicamentos. Así, el análisis costo/beneficio mide en unidades monetarias el costo y el beneficio; el análisis costo/efectividad compara entre sí efectos terapéuticos medidos en unidades físicas; el análisis de minimización de costos intenta determinar el programa que cuesta menos para una eficacia similar; y el análisis costo/utilidad mide las consecuencias terapéuticas en unidades de utilidad, por ejemplo en calidad de vida. Se carece, por lo tanto, de un modelo matemático que integre el costo, el riesgo y la eficacia.

El primer objetivo de esta Tesis fue, por lo tanto, construir un modelo que permitiera el cálculo integrado de tales variables pertenecientes, el cual posibilitara además la comparación entre tratamientos alternativos con la finalidad de elegir el más apropiado. El segundo objetivo, en vista de la imposibilidad de obtener datos suficientes en el grupo de fármacos anti-inflamatorios, fue utilizarlo con otro de los grupos de fármacos previstos en el Proyecto de Investigación, concretamente en el área cardiovascular. Se trata de un grupo de fármacos cuya actividad terapéutica así como la indicación clínica a la que están asignados constituyen desde hace tiempo una zona de incertidumbre en la práctica médica, a pesar de su elevado consumo. En efecto, los denominados "venotónicos" tienen como indicación clínica el tratamiento de los síntomas de la insuficiencia venosa crónica (IVC). Pero ni su mecanismo de acción ha sido precisado, ni su eficacia ha podido ser enteramente objetivada, ni la propia enfermedad ha podido ser definida de manera clara. Por todo ello, estos fármacos han recibido toda clase de críticas (Anónimo, 1992; de Miguel y Vargas, 1997; Ernst et al 1991; Ernst, 2000; Rayon de nouveautes, 1992, 1993) Pese a lo cual, los venotónicos suponen el 7% del mercado de fármacos cardiovasculares (unos 63.500.000 € en el año 2003) y la IVC afecta nada menos que a un 10% de la población.

En tales circunstancias, la utilización de nuestra herramienta requiere antes que nada disponer de datos fiables de eficacia y seguridad, asunto nada fácil en el caso de los venotónicos. Ya en el año 1999, Boada y Nazco dieron a conocer los resultados de un meta-análisis sobre la eficacia de estos compuestos, concluyendo que podrían resultar de utilidad para aliviar parte de la sintomatología subjetiva de la IVC, en particular la pesadez de miembros. Por otro lado, la Colaboración Cochrane (Martínez et al, 2001) está llevando a cabo una revisión sistemática sobre el tema, cuyo protocolo de trabajo ha publicado recientemente. No obstante, ni el citado meta-análisis ni el protocolo de la

Cochrane han tenido en cuenta el tipo de fármacos implicados, los efectos adversos registrados y el costo generado por su uso. Particular importancia reviste su seguridad debido a que recientemente se han dado a conocer los resultados de un estudio de casos y controles (Ibáñez et al, 2000) que describe la aparición de reacciones adversas potencialmente graves (agranulocitosis con dobesilato); también se había descrito con anterioridad el desarrollo de fiebre de origen medicamentoso por dobesilato en dos pacientes (Galindo et al, 1996). Por otro lado, la Agencia Española del Medicamento retiró del mercado recientemente algunas presentaciones de venotónicos a dosis bajas por considerar que no existían pruebas de su eficacia clínica, lo cual añade más incertidumbre al futuro de este grupo de fármacos y también a los pacientes que los usan.

No puede olvidarse finalmente que la IVC, como ya se indicó más arriba, no posee un tratamiento de eficacia reconocida. Ni la cirugía ni el vendaje compresivo son de utilidad demostrada y ninguno de ellos mejora la calidad de vida de los pacientes de manera definitiva. Ello añade mayor interés, si cabe, a la evaluación del papel de este grupo de fármacos en el tratamiento de esta enfermedad.

En resumen, la presente Tesis parte de la existencia de un vacío en la información globalizada de la utilidad de los medicamentos y trata de cubrirlo mediante el uso de un modelo matemático que permitan obtener datos cuantitativos, de fácil interpretación, y de aplicación general. Tales aproximaciones matemáticas se han aplicado al caso de los venotónicos por su elevado consumo y por la carencia de una información clínica definitiva sobre su eficacia.

## **CAPITULO II.**

### **PROPUESTA DE APROXIMACIÓN MATEMATICA PARA LA EVALUACION DE LA UTILIDAD DE UN MEDICAMENTO.**

El año 1994, Avorn, de la Harvard Medical School, señalaba que el proceso de aprobación de nuevos medicamentos en la mayoría de los países desarrollados no proporcionaba la información comparativa necesaria sobre eficacia y toxicidad para que los médicos, los pacientes o los gestores sanitarios pudieran elegir adecuadamente entre agentes similares. Y añadía que el problema se hacía exponencialmente más complejo con la adición del costo como una tercera dimensión que habría que considerar para evaluar el valor terapéutico de un fármaco.

A pesar de ello, desde aquella fecha no se ha desarrollado ningún procedimiento que permita evaluar globalmente tales variables. Shakespeare et al (1998) ha desarrollado un modelo que permite calcular, según la eficacia y la tolerabilidad, el grado de probabilidad de elegir adecuadamente un tratamiento. Esta aproximación, sin embargo, no tiene en cuenta el costo del tratamiento y, por lo tanto, no satisface nuestras exigencias. Con todo, creemos que se trata de un procedimiento útil, a pesar de que su aplicación directa se ha descrito solamente en el campo de los antineoplásicos.

En este capítulo, por consiguiente, analizaremos la necesidad de conseguir un modelo matemático que mida mediante un único indicador, la utilidad de los medicamentos.

Por lo general, los estudios fármaco-económicos, como ya se indicó sucintamente en la Introducción, pertenecen a una de las cuatro especies siguientes (Freund y Dittus, 1992):

*a) Minimización de costos.*

En este caso se supone que las alternativas terapéuticas poseen una misma eficacia clínica y se trata de determinar cuál es la más barata. Es decir, la eficiencia económica consiste en elegir la alternativa más ventajosa. Sin embargo, la eficacia clínica así

entendida no involucra la medición de los efectos adversos y su trascendencia económica. Por consiguiente, nuestro objetivo queda fuera del alcance de esta metodología.

*b) Costo/efectividad.*

En este caso las alternativas terapéuticas poseen una efectividad y un costo distinto. Se pretende determinar el costo incremental por utilizar una de ellas. En este tipo de análisis pueden integrarse los costos derivados de las reacciones adversas, lo cual es similar a lo que se pretende en nuestro trabajo pero éstos se añaden directamente a los costos sin disminuir la eficacia clínica. Es decir, el tratamiento puede resultar más caro por ese motivo pero la imagen clínica del producto queda sin modificar, cuando en realidad los efectos adversos deben contribuir a modificarla.

*c) Costo/utilidad.*

Es el tipo de análisis que más se parece al pretendido por nosotros, pues en la utilidad es posible integrar diferentes variables. Sin embargo, por lo general, este análisis obtiene el cómputo de una relación entre costo y calidad de vida, lo cual tampoco satisface el objetivo del presente trabajo.

*d) Costo/beneficio.*

Es el tipo de análisis más simple, ya que el resultado nos indicaría qué alternativa es más económica en términos monetarios. El beneficio en este caso, es un beneficio semejante al de la rentabilidad económica bancaria. Es evidente que este modelo tampoco satisface nuestras exigencias.

Ninguno de estos indicadores satisface las exigencias que nos hemos planteado en el

diseño de la presente tesis. Es decir, cada uno mide aspectos parciales del problema, pero no dan una visión global. Por ello, pasamos a describir las bases y el desarrollo del modelo que proponemos.

## **NUESTRA APROXIMACIÓN**

El primer requisito, universalmente admitido, en la toma de decisiones terapéuticas es la eficacia de la intervención que se planea poner en práctica. Ello no debe hacer olvidar, sin embargo que otro principio elemental de la práctica médica es el hipocrático *primum non nocere*. No se trata de utilizar un producto por el simple hecho de que no daña: sería absurdo si no es eficaz. Se trata de que puedan obtenerse beneficios dentro de un grado aceptable de tolerabilidad. Y esto es particularmente importante cuando existen varias alternativas terapéuticas para una misma indicación clínica, pues ha de seleccionarse la más eficaz y la menos perjudicial. Y una vez que el balance entre beneficios y riesgos se ha mostrado favorable debe considerarse su costo, tal como discutimos a continuación.

Aunque los médicos deben tomar sus decisiones con criterios de eficacia y seguridad, el criterio del costo debe estar presente en el escenario de la decisión, sobre todo en aquellos casos en los que se prevé una utilización masiva del producto. Por otro lado, resulta útil conocer cuan robusta es la relación beneficio/riesgo cuando se introduce el costo como factor de decisión.

Por consiguiente, en primer lugar, es necesario disponer de un indicador clínico que aporte un dato cuantitativo de la relación eficacia/riesgo, el cual no ha sido descrito hasta el presente. En segundo lugar, es necesario corregir este indicador clínico con una variable de costo.

Se podría añadir otro indicador corrector de los dos anteriores relacionado con la

calidad de vida, pero la mejora en la calidad de vida puede ser considerada como una variable de eficacia, razón por la que podría englobarse en el numerador del cociente eficacia/riesgo, o incluso constituir su única variable, en el caso de disponer de datos relativos a ella.

Es imprescindible tener en cuenta que la búsqueda de un modelo matemático dirigido a obtener la información deseada debe contemplar las siguientes limitaciones:

- 1) Una nueva alternativa terapéutica debe ser siempre igual o más eficaz que las ya existentes.
- 2) Una nueva alternativa terapéutica posea un perfil de seguridad igual o mejor que el de las ya existentes.
- 3) El costo sólo se computará cuando las dos condiciones anteriores hayan sido satisfechas.

### **El primer objetivo: la medición cuantitativa de la relación eficacia/riesgo.**

Si bien en farmacología experimental es bien conocido el denominado “índice terapéutico”, que relaciona cuantitativamente la dosis letal 50 con la dosis eficaz 50, en farmacología clínica un indicador de estas características resulta prácticamente imposible de obtener. En este campo, la evaluación de la eficacia y de la seguridad se lleva a cabo por procedimientos diferentes.

El procedimiento más sencillo es registrar el número de pacientes expuestos a un determinado medicamento que muestra mejoría tras un tratamiento, dato que puede compararse con los de un tratamiento de referencia. Lo mismo cabe hacer con las reacciones adversas. Con estos datos resultaría sencillo establecer una ratio cuantitativa

de eficacia/toxicidad asimilable al índice terapéutico experimental.

Si en el campo experimental los datos se obtienen de ensayos de laboratorios en la farmacología clínica tales datos se pueden obtener de ensayos clínicos y de estudios observacionales.

Sin embargo, existen ciertas dificultades para aplicar estos planteamientos de manera directa. Por ejemplo, los epidemiólogos (ver Hartzema et al, 1991) son reacios a medir la incidencia de reacciones adversas a partir de los resultados de ensayos clínicos por dos razones:

- a) la frecuencia con que aparecen suele ser muy baja, lo cual plantea problemas de significación estadística, y,
- b) la duración del ensayo clínico, así como el número de sujetos involucrados en él, suele ser insuficiente para detectar el desarrollo de determinadas reacciones adversas, sobre todo aquéllas que muestran una baja incidencia.

En tal sentido, se considera que la eficacia es el objetivo primordial de los ensayos clínicos aleatorizados y controlados, en tanto que las reacciones indeseadas deben ser medidas más bien en estudios observacionales de cohortes o de casos y controles, o de estudios "naturalísticos", en los que habitualmente participa gran número de pacientes que son seguidos durante un tiempo prolongado.

En este contexto, los resultados de la eficacia de los ensayos clínicos suelen expresarse como disminución del riesgo relativo o similares; los resultados de los estudios observacionales de cohortes se expresan preferentemente también como disminución del riesgo relativo y los de casos y controles como odds ratios. En cualquier caso, debe señalarse que tales planteamientos no invalidan el ensayo clínico como procedimiento de obtención de datos de seguridad, hasta el punto que ésta puede ser incluso uno de sus objetivos, según establece la vigente normativa sobre el tema (Ley del Medicamento).

En el fondo es una cuestión de la cuantía de pacientes que toman parte en un ensayo, o dicho de otro modo, de si el tamaño de la muestra fue calculado para obtener una significación estadística determinada, bien para la eficacia o bien para la seguridad, o en el caso de no haber sido calculado, de si los resultados obtenidos muestran una significación insesgada por errores tipo II.

Por lo tanto, con los datos procedentes de ensayos clínicos o de estudios observacionales, sin olvidar las limitaciones ya indicadas, es posible llevar a cabo un planteamiento matemático con variables epidemiológica y estadísticamente válidas, para obtener la ratio beneficio/riesgo en términos cuantitativos.

Hace unos años, Cook y Sackett (1995) introdujeron los conceptos de NNT o NNH (número necesario a tratar o a dañar) para expresar numéricamente y de manera universal los beneficios o los riesgos de dos tratamientos que se comparan entre sí. Tales indicadores no son otra cosa que la inversa del riesgo absoluto de padecer una determinada enfermedad o reacción adversa cuando se comparan entre sí dos opciones terapéuticas. Dichos parámetros únicamente son de aplicación si se conocen sus intervalos de confianza (Altman, 1998). Cuanto más pequeño es el NNT más eficaz es la opción que se compara frente a otra; y cuanto más pequeño es el NNH, más tóxica es. En teoría, y tratando de conseguir una fórmula que relacione la eficacia con el riesgo, sería posible calcular el cociente  $NNT/NNH$ , cuyo resultado sería menor de la unidad si el fármaco es más beneficioso que perjudicial.

Sin embargo, al tratarse de variables derivadas de diferencias de proporciones, éstas pueden alcanzar valores negativos; así mismo sus intervalos de confianza pueden ser afectados por tales signos algebraicos. Ello llevaría a una complicada interpretación de los resultados que haría prácticamente imposible su uso para conseguir los objetivos que nos hemos trazado. Y no podemos dejar de lamentarlo, pues Schulzer y Mancini (1996)

han propuesto dos variables derivadas de aquéllas: el NNTus (número de pacientes necesario a tratar sin padecer reacciones adversas), y el NNTuf (número de pacientes necesario a tratar sin obtener mejora en ninguno y uno de ellos padecer además una reacción adversa), con las cuales se podría haber resuelto el problema planteado en esta Tesis. Es de justicia reconocer que la aplicación de tales indicadores a resultados de trabajos con elevado número de citaciones en el área cardiovascular ha aportado datos de gran interés (Mancini y Schulzer, 1999).

En efecto, en los indicadores NNTus y NNTuf se han integrado las reacciones adversas con un valor numérico. Es más, existe la posibilidad de integrar una variable de costo, ya que es posible calcular el incremento de costo por tratar un número de pacientes necesario para conseguir un beneficio terapéutico sin que ninguno de ellos padezcan reacciones adversas, en comparación con otro tratamiento. Tal aproximación a nuestro objetivo ya ha sido llevado a cabo por Pearce et al (1998), quienes han estudiado la minimización de costos utilizando el NNT en el caso de la hipertensión no complicada. Pero, tal como se indicó arriba, estas variables pueden verse afectadas por signos algebraicos que hacen muy compleja su interpretación. Por ejemplo, un tratamiento que tenga un NNT de 8 y una NNH de -6, dará un cociente negativo, con intervalos de confianza de interpretación compleja. Con tal problema no puede plantearse la aproximación matemática general que pretendemos en la presente Tesis.

En nuestro planteamiento hemos partido de la base de que las unidades epidemiológicas más habitualmente utilizados (odds ratio, riesgo absoluto, riesgo relativo, NNT, NNH) parten siempre de variables binarias: número de pacientes que presentan, o no, una determinada característica. En nuestro planteamiento también asumimos que existe un grupo de pacientes dentro de una muestra que responde a un tratamiento y que

comparativamente hay otro grupo tratado con otro fármaco que manifiesta el mismo efecto pero con otra magnitud. Lo mismo se asume en relación con la presentación de reacciones adversas. Sin embargo este planteamiento debe tener en cuenta el diseño del estudio, pues, como se verá enseguida, los intervalos de confianza serán distintos según la variable que se utilice.

Así las cosas, consideramos que un cociente de variables que solamente pueden tomar valores absolutos puede resultar adecuado a nuestros fines. En tal sentido, hemos ensayado como numerador el cociente beneficio/daño del medicamento problema y como denominador el cociente beneficio/daño del fármaco de comparación. Este cociente indica el número de veces que el fármaco problema es "mejor" que el fármaco de referencia. La significación estadística, que nos parece indispensable, de este cociente puede obtenerse por estimación de los intervalos de confianza de la doble proporción integrada en dicho cociente, cuyas bases matemáticas expondremos más adelante. Se trata de un indicador de utilidad clínica de un determinado tratamiento con respecto a otro.

El modo de aproximarnos matemáticamente a tal cociente quedaría expresado de la siguiente manera:

[proporción de pacientes beneficiados por el fármaco A / proporción de pacientes dañados por el fármaco A] / [proporción de pacientes beneficiados por el el fármaco B / proporción de pacientes dañados por el fármaco B].

Para resolver estas proporciones, existen varias posibilidades de las cuales dos nos permiten obtener con una mayor precisión el dato buscado: mediante la determinación de la odds ratio (OR) y sus intervalos de confianza, o mediante la determinación del riesgo relativo (RR) y sus intervalos de confianza.

Con estas aproximaciones se cubre la exigencia impuesta por los epidemiólogos de que

los datos que procedan de estudios observacionales sean tratados de una manera diferente según se trate de estudios de cohortes o de casos y controles, o de ensayos clínicos. A efectos de la presente Tesis, el indicador obtenido mediante el cálculo de la odds ratio lo denominaremos con el acrónimo "**UOR**" (con el que queremos expresar un indicador de **Utilidad** calculado por **Odds Ratio**), mientras que el obtenido por riesgo relativo lo denominaremos "**URR**" (indicador de **Utilidad** calculado por **Riesgo Relativo**).

Por otra parte, como ya se indicó, es necesario calcular la significación estadística de dichos indicadores, es decir, calcular sus intervalos de confianza. Los intervalos de confianza de la OR y de la RR son de uso habitual en epidemiología, y por lo tanto, pueden ser de aplicación en nuestro caso. Sin embargo, tales intervalos, en el caso de la OR y de la RR clásicas, corresponden a los intervalos de dos proporciones solamente. En nuestro caso se trata calcular los intervalos de cuatro proporciones simultáneamente. La manera en que se ha resuelto este problema se expone en detalle en el anexo matemático del presente capítulo.

Por último, para que esta aproximación pueda ser aplicable necesario definir con precisión el evento que se entiende por beneficio y el que se entiende por daño. Dicho de otro modo, es necesario elegir una variable representativa tanto de la eficacia como de la tolerabilidad. A este respecto, consideramos que debe existir un equilibrio en la intensidad o gravedad de la enfermedad que se intenta tratar y la de las reacciones adversas originadas, aunque no es estrictamente necesario. Por ejemplo, podemos comparar dos heparinas en la prevención de la trombosis teniendo en cuenta la capacidad de ambas para inducir trombocitopenia, solamente.

Una segunda manera de aproximarnos al objetivo de integrar eficacia y riesgo en una sola fórmula matemática se describe a continuación.

Cuando se lleva a cabo un tratamiento farmacológico, si se atiende a su eficacia y seguridad, se producen cuatro categorías de resultados (cuando éstos se expresan como una variable dicotómica):

- pacientes que mejoran
- pacientes que no mejoran
- pacientes que son dañados por reacciones adversas
- pacientes que no son dañados por reacciones adversas.

Con estas categorías puede construirse una tabla de contingencias 2x2 en el modo habitual:

	Mejoran	No mejoran	
No padecen reacciones adversas	a	b	N no dañados
Padecen reacciones adversas	c	d	N dañados
	N Mejorados	N no mejorados	N total

En relación con nuestra hipótesis de trabajo, la casilla de mayor interés es la “a”, o sea, pacientes que son mejorados y no padecen reacciones adversas. En efecto, esta variable representa la eficacia corregida por la presencia de reacciones adversas en un número de

pacientes. Sin embargo, a menos que lo especifiquen los resultados de los ensayos, el valor de tal casilla nos es desconocido. Es decir, conocemos los totales de cada fila y de cada columna, pero no conocemos los sumandos de cada casilla. En el caso de disponer de tales datos sería sencillo calcular las odds ratios y los riesgos relativos de cada brazo de tratamiento, pero sobre todo si conocemos la variable “a” para el fármaco a estudio y para el fármaco de referencia se podría calcular con facilidad la superioridad de un tratamiento con respecto basándonos en una variable de eficacia corregida para el riesgo. A dicha variable se le pueden calcular los intervalos de confianza en la manera habitual y además el resultado puede ser sometido a meta-análisis agregando otros resultados procedentes de otros ensayos. Por consiguiente, parece interesante resolver la incógnita planteada.

Para ello existe una previsión estadística que nos permite obtener una estimación del dato perseguido: la frecuencia esperada.

Partiendo de la anterior tabla la frecuencia esperada de sujetos mejorados y libres de reacciones adversas se obtienen multiplicando el número total de sujetos mejorados por el número total de sujetos no dañados y dividiendo el producto por el número total de sujetos estudiados. A partir de estos datos se puede pasar a calcular las odds ratios y riesgos relativos e incluso, llevar a cabo un meta-análisis por agregación de resultados de observaciones independientes.

### **El segundo objetivo de nuestro modelo: la integración del costo**

Para completar el modelo hemos propuesto incorporar una variable de costo, de tal manera que el UOR o URR sean corregidos por los costos de los tratamientos comparados.

En tal sentido, nos pareció conveniente obtener la ratio de costos (RC), es decir, calcular

cuantas veces es más caro un tratamiento que otro y dividir UOR o URR por tal cociente. Es conveniente advertir que la variable de costo adecuada corresponde al costo global del tratamiento que determinó la eficacia observada en el ensayo. Es decir, es necesario conocer el costo de adquisición del producto, la dosis utilizada y el número de días de tratamiento. Es evidente que cuanto mayor número de variables secundarias participen en el cálculo del costo mayor será el nivel de información que se aporte, pero entendemos que las arriba apuntadas son suficientes para una primera aproximación.

De este modo, cuanto más caro sea un tratamiento, mayor será RC. Por lo tanto los indicadores de utilidad, UOR o URR, mostrarán una disminución a medida que los tratamientos sean más caros. Siguiendo la denominación de indicadores antes iniciada, los nuevos cocientes que integran el costo han sido designados a efectos de esta Tesis como "**CUOR**" y "**CURR**" (la C inicial hace alusión al costo).

### **Expresión de los resultados y significación estadística.**

Como puede verse en el anexo matemático, en los intervalos de confianza de las odds ratio y riesgo relativo están involucradas funciones exponenciales. Por ello, es posible hacer una estimación por intervalos representando en escala logarítmica los indicadores y sus intervalos de confianza. Es una manera sencilla y validada de obtener gráficamente la significación estadística, ya que si la línea que une los intervalos máximo y mínimo atraviesa la línea de la unidad puede admitirse que no existe diferencia entre tratamientos con una seguridad de un 95%. Los valores máximos que están por debajo o los mínimos que están por encima de la referida línea de la unidad indican que el tratamiento es estadísticamente significativo para uno de los tratamientos.

## Validación del modelo

Con el objeto de comprobar la aplicabilidad general de nuestros planteamientos se llevó a cabo una doble validación.

En primer lugar se hizo una simulación asignando valores seleccionados a las variables con el objeto de determinar si los resultados obtenidos pueden ser interpretados de manera coherente. La segunda validación se hizo aplicándolo a los resultados de ensayos clínicos en los que se aportaran datos de eficacia y seguridad computables.

Para la simulación se dieron valores a las variables de manera que se pudiesen explorar las siguientes combinaciones, con las siguientes supuestos, realizando la comparación con las odds ratios y RR calculadas en la manera habitual.

	Mejorados por A	Dañados por B	N1	Mejorados por B	Dañados por B	N2
Supuesto 1	75	5	100	50	10	100
Supuesto 2	75	10	100	50	5	100
Supuesto 3	50	5	100	75	10	100
Supuesto 4	50	10	100	75	5	100

- 1) El fármaco A es más eficaz que el fármaco B, y menos lesivo.
- 2) El fármaco A es más eficaz que fármaco B, pero más lesivo.
- 3) Fármaco A menos eficaz que fármaco B, y menos tóxico
- 4) Fármaco A menos eficaz que fármaco B, y más tóxico
- 5) Cada una de las anteriores alternativas pero con el fármaco A más y menos caro que el fármaco B.

En el siguiente cuadro se muestran las odds ratio típicas para los supuestos 1 y 3. De este modo se pueden comparar los cambios que se introducen al considerar los efectos adversos y el costo. Solamente se muestran los supuestos 1 y 3 ya que en los 2 y 4 el número de pacientes mejorados y dañados es idéntica a 1 y 3.

	II95%	OR	IS95%	II95%	RR	IS95%
Sup. 1	1,65	3,00	5,46	1,20	1,50	1,88
Sup. 3	0,18	0,33	0,61	0,53	0,67	0,84

A continuación puede verse que en el supuesto 1 la UOR es mayor que la OR y RR (cuadro anterior) lo cual está conforme con el hecho de que los efectos adversos del fármaco comparador son más frecuentes. En el supuesto 2 la UOR indica que el fármaco A es mejor que el B pero no significativamente, y la RR indica que tampoco existe significación. El peso de las reacciones adversas por lo tanto es suficiente como para que la utilidad disminuya. En el supuesto 3 el fármaco A es menos activo pero es menos tóxico; por ello tampoco se detecta una diferencia significativa entre ambos tratamientos. En el supuesto 4 se ve claramente que la UOR y la URR son significativamente desfavorables al fármaco A pues éste es menos eficaz y más tóxico que el de referencia.

	II95%	UOR	IS95%	II95%	URR	IS95%
Sup. 1	2,10	6,33	19,02	1,47	3	6,10
Sup. 2	0,57	1,42	3,52	0,29	0,75	1,91
Sup. 3	0,23	0,70	2,11	0,62	1,33	2,85

Sup. 4	0,06	0,15	0,39	0,12	0,33	0,88
--------	------	------	------	------	------	------

Al considerar los costos, en el supuesto de que el tratamiento A sea dos veces más caro que el B, puede verse que los indicadores disminuyen aunque en el caso del supuesto 1, donde el fármaco posee una eficacia clara y pocas reacciones adversas el CUOR sigue siendo significativo. No así el CURR que deja de ser significativo.

	II95%	CUOR	IS95%	II95%	CURR	IS95%
Sup. 1	1,05	3,17	9,51	0,74	1,50	3,05
Sup. 2	0,29	0,71	1,76	0,15	0,38	0,96
Sup. 3	0,12	0,35	1,06	0,31	0,67	1,43
Sup. 4	0,03	0,08	0,20	0,06	0,17	0,44

Por el contrario, cuando se asigna el precio mayor al fármaco comparador todos los indicadores aumentan dependiendo de su eficacia y de las reacciones adversas.

	II95%	CUOR	IS95%	II95%	CURR	IS95%
Sup. 1	4,22	12,67	38,05	2,95	6,00	12,21
Sup. 2	1,15	2,84	7,05	0,59	1,50	3,83
Sup. 3	0,47	1,41	4,23	1,25	2,67	5,71
Sup. 4	0,13	0,32	0,78	0,25	0,67	1,77

Para conocer las posibilidades del modelo lo hemos probado con ensayos clínicos realizados con fármacos de eficacia indudable, como es el caso de la aspirina frente a placebo en el tratamiento de la cefalea. Y también lo hemos probado en otros casos en que los resultados no parecían tan claros. En este caso los costos se han determinado a

partir de los precios que figuran en el catálogo de prodos farmacéuticos editado por el Consejo General de Colegios de Farmacéuticos (BOT).

Concretamente las investigaciones clínicas testadas fueron las siguientes:

Petersen et al (1989). En este trabajo los autores miden como variable principal las complicaciones tromboembólicas y como secundaria la mortalidad. La dosis de aspirina fue de 75 mg diarios y la de warfarina se ajustó mediante INR y el tiempo de observación fue de dos años. Los autores concluyeron que la warfarina podía recomendarse para la prevención de las tromboembolias en este tipo de pacientes.

Hawkey et al (1998). En este ensayo se estudia el efecto de misoprostol 200 mcgx4/día frente 20 o 40 mg de omeprazol por la mañana. Los pacientes fueron tratados durante cuatro semanas y el éxito en el tratamiento se definió como la ausencia de úlceras, no más de cinco erosiones y solamente una ligera dispepsia. Los autores concluyeron que ambos tratamientos eran igualmente eficaces pero que omeprazol protegía de mayor número de recidivas y era mejor tolerado.

Morrison et al (1999). Los autores estudiaron mediante un ensayo doble ciego el efecto de rofecoxib 50 mg frente a ibuprofeno 400 mg en el dolor post-extracción del tercer molar. Se midió la reducción del dolor, el tiempo de medicación y los efectos adversos. Los autores concluyeron que rofecoxib representa una opción de interés en el dolor post-extracción del tercer molar.

Weiss LR (2002) El autor compara el efecto de estos tres antibióticos en las exacerbaciones de la EPOC y concluye que los tres poseen una elevada eficacia y tolerabilidad cuando se administran durante 10 días a las dosis establecidas para cada uno. Por consiguiente no se decanta por ninguno de ellos.

Los datos relativos a eficacia, reacciones adversas y costos se resumen en la siguiente tabla:

<i>Estudio</i>	Mejorado s A	RAM A	Expuesto s A	Mejorad osB	RAM B	Expuestos B	Costo A	Costo B
Warfarina- aspirina	330	23	335	316	8	336	70,38	43,67
Omeprazol- misoprostol	233	148	308	212	176	298	94,66	102,78
Rofecoxib - ibuprofen	59	20	90	30	16	46	3,51	0,097
Cefuroxima- -levofloxac	67	12	84	76	8	87	24,3	43,85

Los resultados de cada uno de estos estudios según nuestro modelo se encuentran en las figuras 2.1, 2.2, 2.3 y 2.4.

## ***APENDICE MATEMATICO***

Variables que intervienen en el cálculo:

a = n de pacientes mejorados por A

b = n de pacientes no mejorados por A

c = n de pacientes dañados por A

d = n de pacientes no dañados por A

e = n total de pacientes expuestos a A

f = n de pacientes mejorados por B

g = n de pacientes no mejorados por B

h = n de pacientes dañados por B

i = n de pacientes no dañados por B

k = n total de pacientes expuestos a B

r1 = costo del tratamiento A

r2 = costo del tratamiento B

p1=a/b; q1=c/d; p2=f/g; q2=h/i

RC = r1/r2

### ***Cálculo del UOR y sus intervalos de confianza***

$$\text{UOR} = (a*d*g*h)/(f*i*b*c)$$

Intervalos de confianza de UOR =

$$\text{UOR} * \exp(\pm 1,96 \text{raiz}(1/a + 1/b + 1/c + 1/d + 1/f + 1/g + 1/h + 1/i + 1/j))$$

***Cálculo del CUOR y sus intervalos de confianza***

$$\text{CUOR} = \text{UOR} / \text{CR}$$

Intervalos de confianza: se dividen los de UOR por CR.

***Cálculo del URR y sus intervalos de confianza***

$$\text{URR} = a * h / f * c$$

Intervalos de confianza de URR

$$\text{URR} * \exp(\pm 1,96 \text{raiz}(1-p1/a + 1-q1/c + 1-p2/f + 1- q2/h))$$

***Cálculo del CURR y sus intervalos***

Se obtiene como en el caso del UOR dividiendo por CR

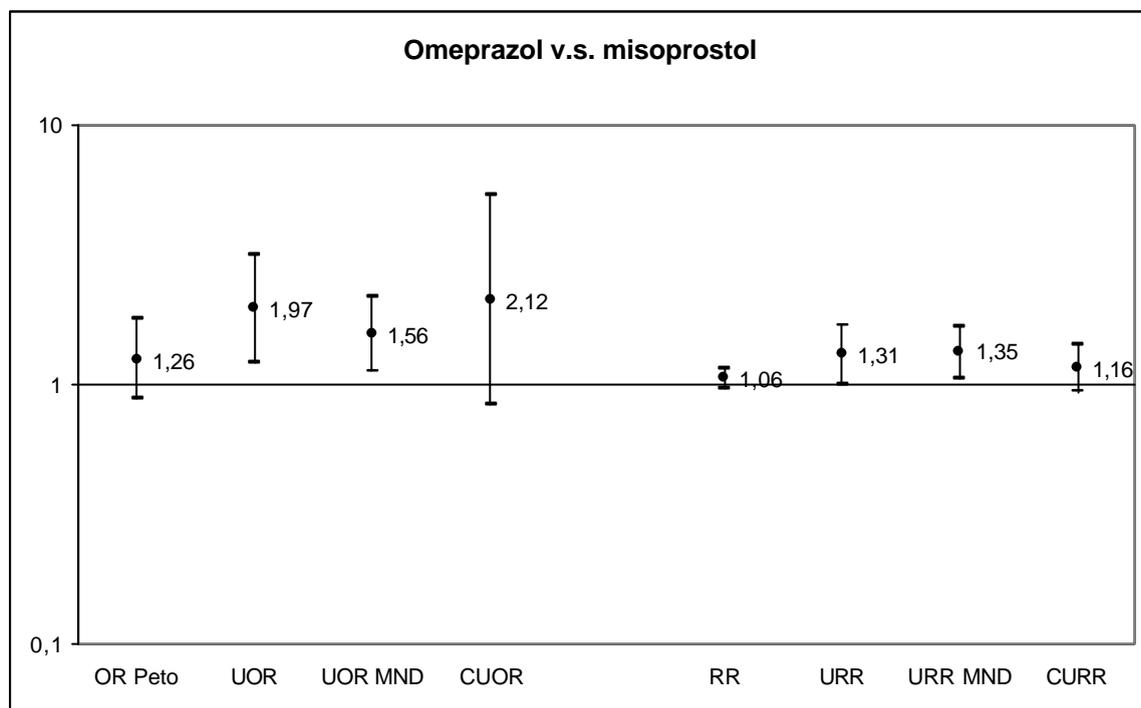


Figura 2.1.

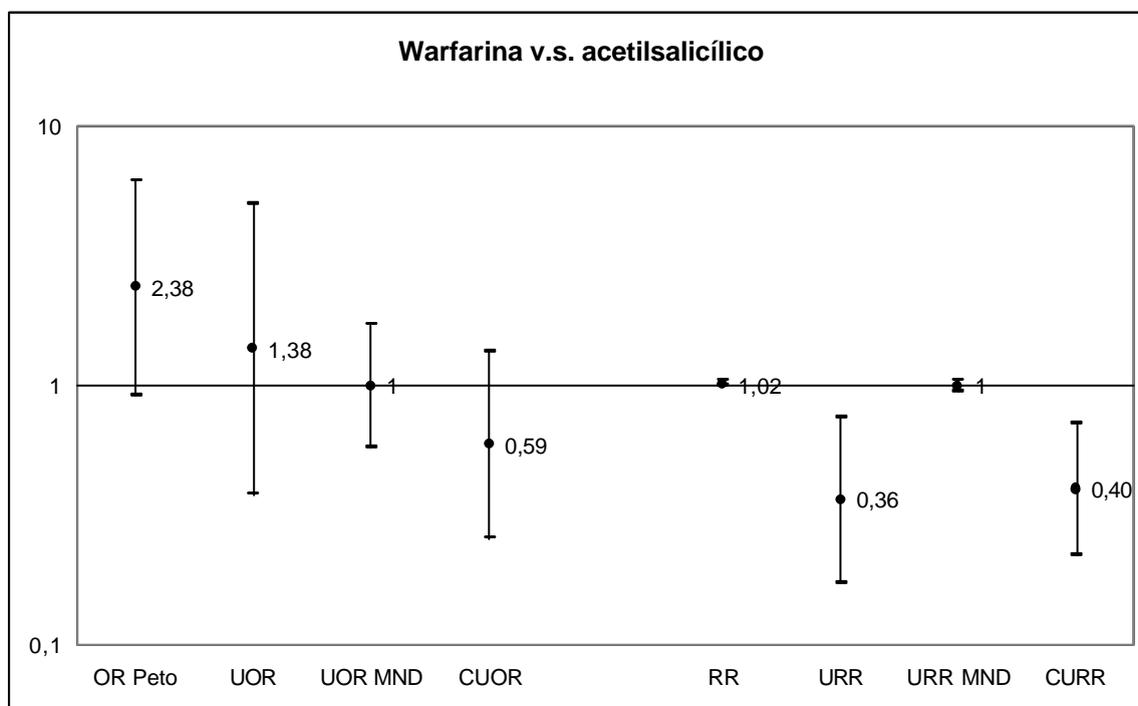


Figura 2.2.

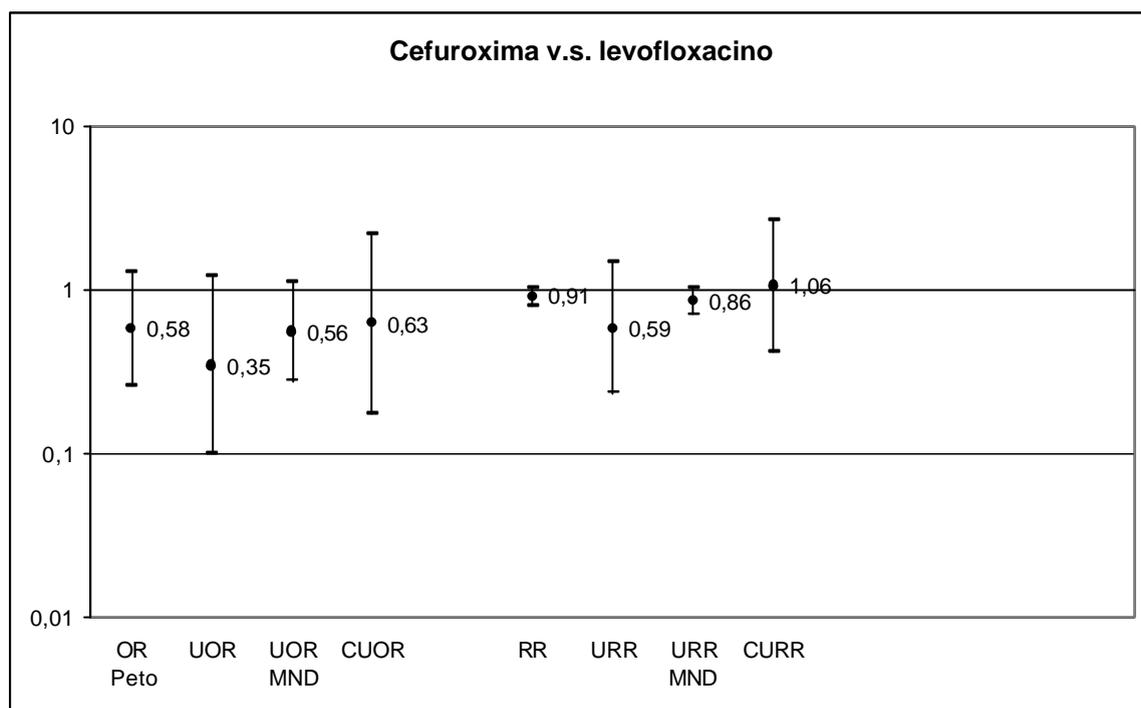


Figura 2.3

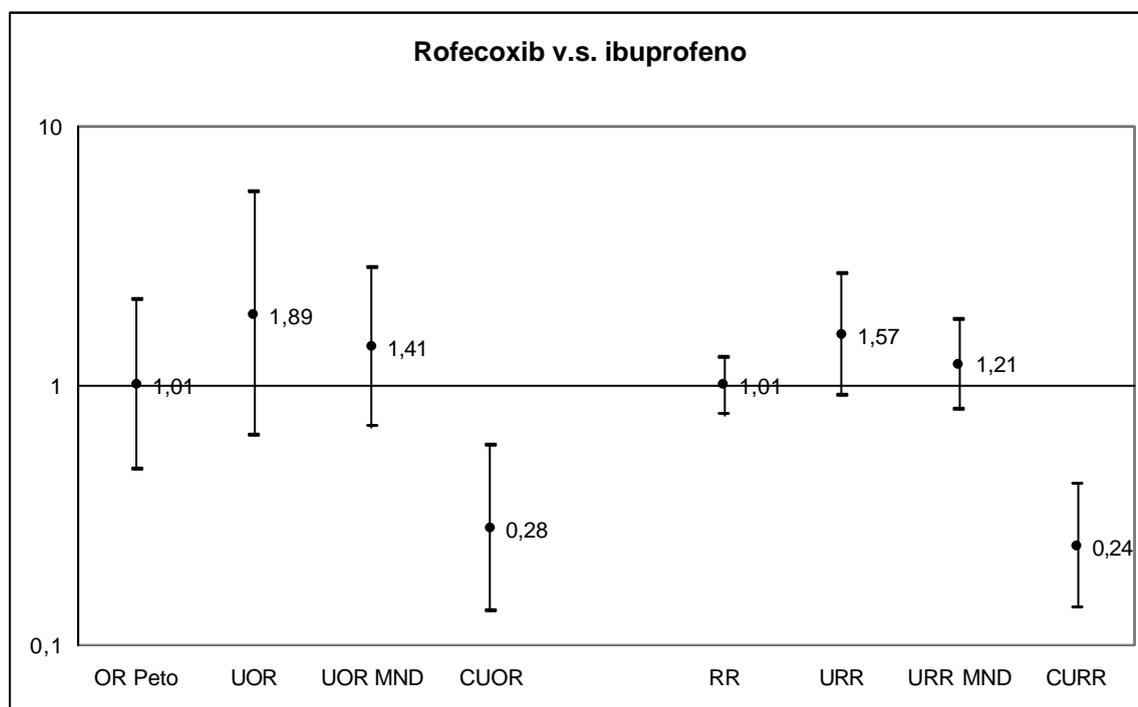


Figura 2.4

### **CAPITULO III.**

**PROBLEMAS PARA LA EVALUACION DE LA UTILIDAD DE LOS  
MEDICAMENTOS VENOTÓNICOS.**

Si se acepta que los indicadores UOR y URR pueden resultar adecuados para medir la utilidad de los fármacos, a continuación trataremos de exponer los problemas que ofrece su aplicación al campo de los venotónicos.

En primer lugar es necesario hacer una precisión lingüística, ya que venimos utilizando el término utilidad y el de eficiencia como si se tratase de sinónimos.

En el argot farmacoeconómico se han introducido algunos términos para tratar de distinguir varios conceptos próximos entre sí. Así, se habla de eficacia para indicar la magnitud con que un procedimiento es capaz de mejorar una determinada dolencia; de efectividad para describir sus efectos en la vida real; de eficiencia cuando a lo anterior se añaden datos de costo; y de utilidad cuando se consigue un determinado nivel de salud con un medicamento en comparación con otros (Drummond, Stoddart y Torrance, 1991; Badía y Rovira, 1994). El término eficiencia es probablemente el que más se aproxima al indicador que queremos medir en la presente Tesis, pero es obvio que no existe ninguno que englobe los tres conceptos ya indicados, es decir, eficacia / riesgo / costo. A este respecto nos parece que el término utilidad, como "aquello que contempla lo que da de sí una determinada intervención incluyendo los posibles perjuicios y su costo" es el que encontramos más apropiado. De ahí que sea el que utilicemos en adelante. De hecho el diccionario de la Real Academia dice en su acepción 2ª que utilidad es el "provecho, conveniencia, interés o fruto que se saca de una cosa".

Si la evaluación de la utilidad de un medicamento, como ya se ha dicho repetidamente, requiere disponer de datos relativos a Eficacia, Seguridad y Costo parece lógico que

analicemos las posibilidades de que se dispone para obtenerlos en el caso de los venotónicos.

### **Estudio de la eficacia.**

No existen dudas de que, en general, el método fundamental para determinar la eficacia clínica de un medicamento es el ensayo clínico controlado. La información existente sobre metodología de ensayos clínicos es excelente y prácticamente inabarcable. Por otro lado, la normativa vigente en materia de ensayos clínicos supone una gran ayuda a la hora de evaluar la calidad de los ensayos clínicos publicados. En la presente Tesis la evaluación de la eficacia de los fármacos venotónicos, por razones que se expondrán enseguida, se ha realizado mediante un meta-análisis de las publicaciones que reunían características prefijadas. En la Sección dedicada a Material y Método se expone de manera detallada el procedimiento seguido

La realización del meta-análisis se debe a que en el caso de los venotónicos, aunque existe un considerable número de ensayos clínicos, aleatorizados, doble ciego frente a placebo, lo cual significaría una buena base documental, su metodología y sus resultados son heterogéneos. Además, existe una dificultad añadida: la inexistencia de protocolos consensuados para la evaluación clínica de la propia enfermedad. En efecto, la IVC posee signos y síntomas de difícil objetivación y cuantificación. Por otro lado, existe una pobre correlación entre la intensidad de la sintomatología y la magnitud de la insuficiencia. Hay pacientes con edema y escaso reflujo venoso y viceversa. Por eso, la interpretación de los resultados de los ensayos clínicos ha de hacerse de manera cautelosa. Todo ello lleva a una dificultosa elección de variables clinimétricas para la

evaluación clínica de estos fármacos, lo que no significa que no pueda haberlas. De hecho, hay una serie de síntomas, constatados en encuestas epidemiológicas, de los cuales se quejan una mayoría de pacientes. Dichos síntomas constituyen, pues, la base para la evaluación de la terapia y son: dolor, pesadez, cansancio, prurito y calambres. La valoración de estas variables requiere el empleo de escalas subjetivas por categorías u ordinales las cuales suelen oscilar grandemente entre autores, lo cual añade nuevas dificultades a la comparación o integración de los resultados. Por otro lado, la mayor parte de los venotónicos fueron introducidos en el mercado hace más de veinte años, cuando el desarrollo de la normativa en materia de ensayos clínicos era todavía incipiente. En tales circunstancias, no se puede esperar que la calidad de los trabajos publicados sea ni elevada ni homogénea.

Los estudios de eficacia basados en la medida instrumental de la función venosa, por otra parte, resultan de interpretación dificultosa por la heterogeneidad de los instrumentos utilizados y la consiguiente variabilidad de los resultados. El uso de diferentes modelos de pletismógrafos, doppler, reógrafos, oxímetros, constituyen un material de compleja comprensión por el revisor. De otro lado, la escasa correlación de estas mediciones con los síntomas clínicos supone una rémora adicional en la evaluación de estos trabajos.

Precisamente, por todas estas dificultades resultó imprescindible llevar a cabo un meta-análisis de los ensayos clínicos seleccionados conforme a criterios de rigor científico, los cuales se expondrán en su momento. En efecto, la integración de los resultados procedentes de ensayos clínicos separados puede suponer la aportación de pruebas difícilmente conseguibles con los artículos individuales.

Por consiguiente, los datos de la variable *eficacia* se ha llevado a cabo por este proceder.

### **Evaluación de la seguridad**

La seguridad en el uso de los medicamentos es una variable de difícil evaluación, como se demuestra por el hecho de que en los últimos años varios medicamentos han tenido que ser retirados del mercado por causar graves reacciones adversas, a pesar de haber sido exhaustivamente estudiados en las pruebas preclínicas y clínicas.

Como ya se señaló en el capítulo anterior, esto se debe en parte a que los ensayos clínicos suelen diseñarse para responder a la pregunta de si el nuevo medicamento es más eficaz que su comparador y no tanto para responder a cuestiones de seguridad. Por otro lado, el número de pacientes incluidos en una ensayo suele ser insuficiente para detectar determinados problemas que aun siendo graves cursan con una baja incidencia, sobre todo en los casos en que el tratamiento es prolongado. Por ello, los estudios observacionales, tanto los de casos y controles, como los de cohortes, suelen resultar imprescindibles, aunque la potencia de sus conclusiones es inferior a la de los ensayos clínicos. A pesar de todo, los datos de seguridad extraídos de los ensayos clínicos poseen un elevado valor orientativo pues han sido obtenidos al mismo tiempo que los de eficacia y en los mismos pacientes. Por consiguiente, en el presente trabajo y en relación con los venotónicos se optó por utilizar el meta-análisis de los datos relativos a reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos promovidos para evaluar la seguridad de los venotónicos.

### **Evaluación del costo.**

Una correcta evaluación farmacoeconómica entraña contemplar una serie de pasos que han sido claramente estructurados por Sacristán et al (1994).

- a) *Definir el objetivo del estudio*, lo cual implica establecer las alternativas de comparación y analizar la perspectiva desde la que se contempla el estudio. En el caso presente, las alternativas al empleo de venotónicos son prácticamente inexistentes, ya que más que alternativas son medidas complementarias. Es decir, la utilización de vendaje elástico o medias, de escleroterapia o de cirugía, no es incompatible con el uso de venotónicos. Por otro lado, apenas existen estudios controlados que comparen adecuadamente estos procedimientos en el contexto de la insuficiencia venosa crónica. En la mayoría de las ocasiones, estos estudios comparan el efecto de un remedio físico o de una intervención quirúrgica sin suprimir el venotónico. Por lo tanto, en nuestro trabajo se decidió llevar a cabo la comparación entre el venotónico y un placebo, situación ésta que puede asociarse a no tratamiento, aunque no es exactamente lo mismo, pues el placebo origina un costo que también ha de ser considerado. Es decir, un placebo que le cueste dinero a un paciente, seguramente es más eficaz que otro gratuito. Por eso, en este estudio se tuvo en cuenta el costo del placebo.
  
- b) Un segundo paso es la evaluación de los beneficios. Debido a que no se dispone de datos relacionados con el impacto de estos medicamentos sobre la calidad de vida de los pacientes, se descartó la posibilidad de llevar a cabo un análisis de costo/utilidad. En su lugar, podría llevarse a cabo un estudio de costo/efectividad clásico pero los estudios de esta clase no suelen aportar datos de análisis estadístico inferencial, lo cual limita su utilidad. A pesar de ello, en este trabajo se realizó dicho estudio con el ánimo de comparar los resultados que se obtienen

mediante uno u otro tipo de análisis. Otro tipo de estudios, como el de minimización de costes, carece de interés cuando el fármaco comparador es un placebo.

- c) Por último, la incorporación de los costos es un paso clave en cualquier estudio farmacoeconómico. En estas investigaciones es habitual disponer de datos relativos a costos directos, indirectos e intangibles. En nuestro caso, los costos quedaron reducidos a los costos de adquisición de los productos a ensayo durante el tiempo necesario para conseguir el efecto clínico descrito. Es fácil entender que el resto de los costos tiene poco interés en el tratamiento con venotónicos.

CAPITULO IV.

INSUFICIENCIA VENOSA CRONICA DE LAS EXTREMIDADES INFERIORES.

Puesto que la indicación clínica más relevante de los venotónicos es la IVC está justificado que dediquemos un espacio de la presente Memoria a este tema. Para ello se ha tenido en cuenta el trabajo realizado por un Internacional Task Force, expertos que en 1999 publicaron un documento de consenso sobre el particular.

## 1. Definición

La IVC agrupa los signos funcionales y las complicaciones cutáneas asociadas al estasis venoso inducido por una perturbación del retorno venoso de los miembros inferiores. Por consiguiente, básicamente, existe una incompetencia de las venas para transportar la sangre unidireccionalmente hacia el corazón y con un flujo que debe adaptarse al drenaje de los tejidos, a la termorregulación y a la reserva hemodinámica. La primera manifestación de la IVC, por ello, es la presencia de hipertensión venosa con o sin reflujo. El espectro clínico de la enfermedad va desde la IVC funcional a la úlcera venosa pasando por la enfermedad varicosa (Bradbury et al.).

De acuerdo con el citado documento de expertos internacionales, existen varias clasificaciones para esta enfermedad, entre las que destacan las siguientes:

### *Clasificación de Widmer*

Grado I	Venas subcutáneas dilatadas
Grado II	Áreas hiper o hipopigmentadas con o sin venas dilatadas
Grado III	Úlcera curada o activa

### *Clasificación de Porter*

Clase 0	IVC asintomática
Clase 1	IVC ligera con signos y síntomas incluyendo un edema maleolar de ligero a moderado y ligero disconfort. Hay dilatación venosa localizada o dilatada.
Clase 2	IVC moderada. Hiperpigmentación baja, edema, fibrosis subcutánea en zona

	maleolar o pretibial, pero no hay úlcera. Hay dilatación venosa
Clase 3	Cambios ulcerosos o preulcerosos, eczema y edema severo.

### *Clasificación de la CEAP*

Clase 0	No hay signos claros de enfermedad venosa
Clase 1	Telangiectasias o venas reticulares
Clase 2	Varices.
Clase 3	Edema
Clase 4	Cambios tróficos
Clase 5	Úlcera curada
Clase 6	Úlcera activa

Existen además otras clasificaciones que atienden a otros criterios:

Etiología	Congénitas, primarias y secundarias
Grado anatómico	Superficial, profunda o perforante.
Fisiopatología	Por reflujo, por obstrucción o ambas.

## 2. Epidemiología.

Según los datos de Evans (1994) y del informe del French Venous Disease Survey, publicado por Levy, existen tres problemas metodológicos serios para en los estudios epidemiológicos de la IVC.

El primero es la propia definición de la enfermedad, ya que algunos solamente tienen en cuenta la presencia de varices y otros, sin embargo, consideran también la presencia de síntomas funcionales. El segundo es que las técnicas de medición varían según los

estudios. Y tercero, que prácticamente no existen estudios realizados en sujetos adecuadamente aleatorizados, lo cual produce sesgos relacionados con los grupos poblacionales que han intervenido. En cualquier caso, se estima que las prevalencias totales para todas las formas de IVC eran razonablemente comparables, hallándose que un 26 a un 38% de mujeres padecían de varices en comparación con un 10 a un 20% de hombres. Aunque no se han podido obtener datos relacionados con la prevalencia de los diferentes grados de IVC, sí se ha podido saber que la prevalencia aumenta con la edad. Por ejemplo, en el caso de la mujer se pasa de un 30% en el caso de las adultas a más de un 50% por encima de los 70 años. Por otro lado, los resultados relacionados con la prevalencia según zonas geográficas no aportan datos concluyentes.

En cuanto a la incidencia no existen datos claros. Estudios indirectos sugieren que podría situarse en torno a 2,6% en las mujeres y 1,9% en los hombres.

Por último, se atribuye un papel favorecedor de la aparición de IVC a los siguientes factores: predisposición genética, embarazo, obesidad, ortostatismo, vida sedentaria, elásticos en medias y calcetines, estreñimiento, falta de ejercicio, tabaco, contraceptivos hormonales y trombosis venosa.

### **3. Recuerdo anatómico-funcional de las venas de las extremidades inferiores.**

La fisiología y fisiopatología de la circulación venosa ha sido bien estudiada por Aellig (1994).

La sangre penetra en los miembros inferiores a través de las arterias principales axiales y llena las venas a través de los capilares procedentes de los músculos, piel y tejido subcutáneo. Las venas de los miembros inferiores pueden dividirse en tres grupos principales :

- \* el sistema profundo (v. poplítea, v. femoral)
- \* el sistema superficial (v. safena externa e interna)
- \* las venas perforantes.

Las venas que se encuentran por debajo de la fascia constituyen el sistema profundo, el cual se halla sometido a la fuerza compresora de los músculos cuando éstos se contraen. Las venas que se hallan por fuera de la fascia de revestimiento pertenecen al sistema superficial y no se hallan sometidas a esta compresión. El tercer sistema, comunicante o perforante, establece la comunicación entre el profundo y el superficial.

Las venas de las extremidades inferiores disponen de válvulas bicuspídeas a intervalos frecuentes que aseguran el flujo hemático en sentido proximal. Se trata de estructuras que dirigen la sangre hacia el corazón, permitiendo el flujo en una sola dirección. La localización de las válvulas es extremadamente variable. Suelen encontrarse distalmente en la desembocadura de las tributarias y son más numerosas en los territorios distales.

Las venas perforantes son normalmente de pequeño diámetro, menos de 2 mm, y recorren un camino tortuoso a través de los tejidos. Se ha descrito la presencia de válvulas en ellas, las cuales permitirían el flujo de sangre desde el sistema superficial al profundo y lo impedirían en sentido opuesto. Su presencia también puede deducirse de los estudios venográficos o de la perfusión de colorantes en cadáveres, así como del denominado "bleed-back test" en las intervenciones quirúrgicas. Su visualización directa ha sido también posible en disección de cadáveres, pero tan sólo en las perforantes más grandes. Sin embargo, según señala Coleridge-Smith (1990), existen dudas en cuanto a su real función, ya que para algunos permitirían la circulación desde la profundidad a la superficie como mecanismo de "rebosamiento", mientras que para otros las que se encuentran debajo de la fascia dirigirían el flujo hacia la profundidad en tanto que las que se encuentran por fuera lo harían en sentido inverso. En cualquier caso se acepta que la función de las perforantes es transportar la sangre desde el sistema superficial al profundo.

En general, esta disposición anatómica asegura el retorno venoso desde los miembros inferiores. En el hombre, la sangre que retorna desde la extremidades inferiores debe fluir hacia la aurícula derecha en contra de la fuerza gravitatoria. En posición erecta, la presión en la vena dorsal del pie alcanza aproximadamente 100

mmHg, la cual se debe a la presión hidrostática de la columna de sangre cuyo punto más alto es la aurícula derecha. Por lo tanto, para poder retornar desde el extremo distal, la sangre debe alcanzar al menos esta presión. Como el sistema vascular está constituido por una serie de tubos cerrados, la presión de retorno en el lado venoso se equilibra con una presión hidrostática de la misma magnitud procedente del lado arterial. A ello se añade la fuerza de bombeo del corazón que hace que la sangre que deja el sistema capilar tenga una presión residual de 15-20 mmHg, responsable de la denominada "vis a tergo". Esto es suficiente para asegurar el retorno cuando el individuo se halla en ortostatismo o en decúbito. Un fallo en el sistema se detectará más fácilmente en posición erecta, por razones obvias.

Se piensa que, en los mecanismos de bombeo, las venas de mayor importancia son las de los gemelos y sóleo, ya que contienen unos 250 ml de sangre. También tienen importancia las del muslo y las del pie (unos 25 ml). El bombeo desde este último puede, a su vez, impulsar el bombeo desde tramos más altos. En definitiva, la contracción de los diferentes grupos musculares produce un aumento de la presión dentro de las estructuras intrafasciales, inyectando la sangre en las grandes venas axiales, la cual circula en sentido proximal como consecuencia de las válvulas que impiden su retroceso. Las venas superficiales no son comprimidas por los músculos, pero tampoco pueden vaciar su contenido en el sistema profundo mientras los músculos estén contraídos. Una vez que éstos se relajan, la presión en el sistema profundo disminuye, siendo entonces cuando el sistema superficial, a través de las perforantes, suministra su contenido a aquél. La medición de la presión en la vena dorsal del pie durante el ejercicio ha demostrado que en los sujetos normales la eficacia de este mecanismo de bombeo hace que la presión venosa caiga a niveles de 0 a 20 mmHg. Esta fundamental observación ha proporcionado un medio para examinar la integridad funcional del sistema venoso de la extremidad inferior, tal como se verá después.

#### **4. Varices y estasis venoso crónico.**

En términos generales, se entiende por "varices " de los miembros inferiores una enfermedad caracterizada por la presencia de dilataciones y tortuosidades de las venas superficiales acompañadas de alteraciones tisulares atribuidas a estasis venoso. Se acepta la denominación de "varices primarias" para las situaciones en que no existe una causa conocida, y de "varices secundarias" para aquéllas en que se conoce o se sospecha una causa (generalmente estados postflebíticos o post-trombóticos). La dilatación venosa, sin embargo, no se halla directamente relacionada con el grado de estasis venoso, ya que en las varices "secundarias" post-flebíticas, el estasis venoso puede ser de gran intensidad, al tiempo que las venas superficiales pueden ser pequeñas y escleróticas. El único factor que produce estasis venoso tanto en las varices primarias como en las postflebíticas es la pérdida de competencia de las válvulas venosas.

### *2.1. Etiología y patogenia.*

En algunos pacientes cabe sospechar una influencia hereditaria a juzgar por la presencia de la enfermedad en varios de una misma familia, la aparición durante la adolescencia, la unilateralidad y su particular gravedad. Se intenta explicar estos casos por la ausencia congénita de alguna válvula en una de las grandes venas (femoral o iliaca externa) por encima del cayado de la safena. Se piensa que la safena sobre la que se desarrollará la enfermedad varicosa se halla congenitamente carente de válvulas. Algunas varices aparentemente ordinarias, pueden hallarse masas angiomasos profundas conectando con ellas, y la angiografía demuestra pequeñas conexiones arteriovenosas en su vecindad.

El embarazo empeora las varices primarias como consecuencia de la expansión de la volemia y del aumento de la presión venosa en el sistema ilíaco y, por lo tanto, en el femoral y safeno. El aumento de la presión venosa parece ser debido a que la circulación placentaria supone un flujo de alta presión entre el útero y las venas ilíacas.

Como ya ha quedado dicho, el estasis venoso de mayor intensidad se desarrolla en los miembros postflebíticos. Es bien sabido que la trombosis se sigue de recanalización y desarrollo de colaterales; por lo tanto, no parece probable que la

carencia de canales profundos juegue un papel relevante. Por el contrario, en todos los estados postflebíticos se produce la destrucción de las válvulas, fenómeno que puede extenderse a muchas de las venas comunicantes y superficiales, y que, desde luego, supone el principal factor en la regurgitación venosa y en el estasis subsiguiente. Las varices primarias que han sufrido flebitis o se han recanalizado después de escleroterapia adoptan el carácter de estado postflebítico en razón al daño valvular. Los linfáticos no parecen afectarse en los estados postflebíticos, tal como se ha puesto de manifiesto por linfografía. Únicamente en la inmediata vecindad de una úlcera o de una escara pueden evidenciarse finos linfáticos cutáneos bloqueados.

El mecanismo exacto de formación de la úlcera varicosa se mueve en el terreno de las conjeturas. Una hipótesis razonable podría ser la isquemia como consecuencia del aumento en la presión venosa que se ejerce sobre las vénulas impidiendo el intercambio capilar, lo que se acompaña de una tendencia al desarrollo de edemas. En tales circunstancias existen condiciones favorables al desarrollo de infecciones bacterianas que pueden facilitar el mantenimiento de las lesiones. Debe añadirse que en el lecho ulceroso aparecen alteraciones secundarias de fibrosis, endarteritis reactiva y arteriosclerosis que dan lugar al curso tórpido que caracterizan a estas lesiones. Finalmente, las lesiones ulcerosas de larga evolución son propensas a desarrollar procesos neoplásicos (carcinomas epidermoides y basaliomas).

## *2.2. Histopatología.*

Se tratarán por separado las alteraciones que afectan a las venas y las que afectan a los tejidos colindantes.

### *2.2.1. Alteraciones de las venas.*

Esta cuestión ha sido revisada por Lorenzato y Adnet (1989).

La pared venosa se compone de tres tipos de células:

- células endoteliales
- células musculares lisas
- fibroblastos

Las vénulas se hallan rodeadas por algunas fibras musculares lisas; las venas de mediano a grueso calibre presentan una túnica interna íntima revestida de células endoteliales, una túnica mediana o media, rica en fibras musculares lisas y una túnica externa o adventicia conjuntiva que, ocasionalmente, contiene fibras lisas y vasos nutricios (vasa vasorum).

El grado de diferenciación de las células de la pared venosa es diferente según el tamaño de los vasos. Estas células fabrican la matriz extracelular, la cual es básicamente semejante en todos los vasos aunque con ciertas diferencias cualitativas y cuantitativas. El cociente célula/matriz, por lo tanto, es variable, y refleja no sólo el grado de diferenciación sino también el grado de demanda mecánica al que son sometidos los diferentes vasos.

Los componentes de la matriz son los siguientes:

a) Colágeno. Los tipos I y III son los más abundantes en la pared venosa.

b) La elastina representa aproximadamente un 10% de la pared.

c) Los proteoglicanos y los glicosaminoglicanos, aunque sólo representan un 1% de la pared, son de gran importancia cualitativa. Localizados a nivel endotelial, contribuyen a la regulación de la permeabilidad y de la resistencia capilar y sirven de matriz a la formación de fibras colágenas.

d) Las proteínas estructurales, o nectinas, como la fibronectina o la laminina, interaccionan con los receptores de membrana (intergina o citoadhesinas) con el fin de asegurar la adhesión de las células a la matriz. Dichos receptores establecen contacto con entre los componentes de la matriz y el citoesqueleto. Como consecuencia, las modificaciones de la matriz son transmitidas a la célula, la cuál modificará su comportamiento. Este mecanismo de información juega un papel primordial en la diferenciación, la morfogénesis, el envejecimiento y las enfermedades relacionadas.

El estado de diferenciación de las células del tejido conjuntivo puede estudiarse indirectamente a través de la biosíntesis de la matriz, la cual se encuentra gobernada, cualitativa y cuantitativamente, por mecanismos genéticos.

La predisposición genética parece cada vez más cierta en la génesis de la IVC.

Lowell et al (1992) han podido encontrar que existe una disminución de la función muscular en la pared venosa en los sujetos que padecen varices ya antes de que se desarrolle el proceso. Ello los haría especialmente sensibles a los aumentos sostenidos de la tensión venosa que pueden aparecer en situaciones de ortostatismo prolongado, a pesar de que inicialmente el músculo liso venoso responde al estímulo mecánico hipertrofiándose, tal como han demostrado Travers et al (1992), lo cuál puede, por otra parte, cambiar el cociente célula/colágeno llevando a una pérdida de elasticidad de la pared. De este modo, la afectación venosa se caracteriza por una alteración de la pared, siendo secundaria la insuficiencia valvular.

En la estructura de las venas varicosas puede encontrarse una pérdida del tono de la pared con separación de las uniones celulares y aparición de edema, con hipertrofia y esclerosis de la media, fragmentación y disociación de la capa elástica interna, así como una fibrosis de la íntima. El endotelio también pierde su consistencia y, por ello, sus funciones limitantes esenciales. En consecuencia se desarrollan procesos trombóticos, inflamatorios e inmunológicos de acción destructora de la pared y de las válvulas, asociándose lesiones de necrosis, fibrosis y proliferación celular. A todos estos fenómenos se asocia una alteración de la microcirculación, a nivel de los vasa vasorum, así como un aumento en la producción de sustancias vasoactivas, mediadoras de la inflamación. Estas alteraciones locales en el aporte nutritivo de la media, llevan al metabolismo a la anaerobiosis, con aumento de lactato y disminución en la producción de energía. Además, los enzimas lisosómicos son liberados produciendo una aceleración en la degradación de los glicosaminoglicanos y aumentando la permeabilidad capilar.

Los fenómenos inflamatorios también participan en los mecanismos que conducen a la IVC. Los polinucleares neutrófilos juegan un papel particularmente deletéreo por su capacidad de generar radicales libres de oxígeno, los cuales son habitualmente neutralizados por antioxidantes endógenos. También se segregan enzimas que degradan la matriz, tales como la fibronectina que es muy sensible a la elastasa. Tales modificaciones de la sustancia matriz son transmitidas a las células, las cuales modifican su programa normal de biosíntesis, detrmnando, por ejemplo, un aumento en

fibronectina en las lesiones de comienzo, tal como ha podido observarse por inmunofluorescencia. Estos mecanismos establecen un círculo vicioso que conducen a la cronicidad.

Las alteraciones en la coagulación intervienen también en el desarrollo de la afección. Así, las lesiones endoteliales aumentan la acción procoagulante modificando la expresión de dos factores esenciales en la coagulación, a saber, la trombomodulina y el factor tisular. Se ha podido observar, por ejemplo, que en las fases iniciales de la enfermedad aumenta la expresión del factor tisular, descendiendo en las fases tardías, en las que se observa una marcada disminución en la expresión de la trombomodulina, proteína anticoagulante segregada por el endotelio.

El proceso trombótico que se establece en la insuficiencia venosa, asociada a una insuficiencia valvular, entraña un aumento de la presión capilar y venosa que lleva a una distensión extrema de las grandes venas que se acompaña de trastornos en el intercambio capilar y de aparición de edema. Inicialmente el líquido edematoso es pobre en proteínas, pero a medida que el endotelio se va alterando, el exudado se va enriqueciendo en proteínas. Con ello, el flujo hemático en las venas dilatadas se va enlenteciendo, aumentando la viscosidad de la sangre, disminuyendo la perfusión de la piel y de los músculos lo que conduce a una induración de los tejidos. Finalmente, aun cuando su fisiopatología no está esclarecida, todas estas alteraciones conducen a la aparición de la úlcera varicosa. En tal sentido, Shami et al (1992) han revisado detenidamente los mecanismos de producción de la úlcera varicosa concluyendo que el aumento en la presión venosa es el agente iniciador, mientras que la alteración de la microcirculación es el factor que inicia el daño celular. A un nivel más fino, sólo dos hipótesis centran el interés de los investigadores: a) la formación de coágulos de fibrina, y b) el atrapamiento de leucocitos. Ninguna de ellas cuenta con datos suficientes para ser aceptadas definitivamente.

### 2.2.2. Alteraciones de los tejidos.

Leu (1991) ha procedido al estudio de biopsias de tejido cutáneo y subcutáneo de zonas maleolares y supramaleolares, por microscopía de luz y

electrónica, procedentes de 30 casos de insuficiencia venosa crónica, que mostraban alteraciones tróficas de la piel. Este autor encontró que en el tejido de las escaras fibrosas existen pocos capilares aunque muy dilatados y con el endotelio aplanado y adelgazado e incluso con interrupciones en la membrana basal. La epidermis superficial adyacente a las zonas ulceradas contienen núcleos de capilares en glomèrulo de escasa luz y células cúbicas endoteliales. La membrana basal de estos capilares puede encontrarse engrosada y dividida en varias capas con presencia de colágeno tipo IV. Al contrario que en el tejido normal, no existe una clara separación entre la membrana basal y el tejido conjuntivo. En el área pericapilar, existe positividad para el antígeno relacionado con el factor VIII indicando un aumento en la permeabilidad capilar.

La superficie luminal de las células endoteliales muestra irregularidades, edema intercelular, espacios intercelulares dilatados, pérdidas de continuidad y fenestraciones, numerosas vesículas micropinocíticas y gran cantidad de cuerpos de Weibel-Palade. Estos hallazgos indican un aumento en la permeabilidad capilar a través de los dilatados espacios intercelulares así como por citopempsis transcelular. Dentro del tejido de granulación adyacente a las úlceras puede verse proliferación de las células endoteliales y crecimiento capilar.

El halo pericapilar, por microscopía electrónica, consiste en un espacio vacío que contiene unas pocas fibras, gotículas lipídicas, eritrocitos y fragmentos de eritrocitos. Pueden observarse eritrocitos pasando a través de los espacios interendoteliales. Raramente se observan agregaciones y migraciones de leucocitos y nunca depósitos de fibrina. Sin embargo, sí se encontró fibrina en zonas adyacentes a las úlceras donde abundan detritus y células inflamatorias.

El límite entre el espacio pericapilar y el tejido intersticial que le rodea se encuentra mal definido. Las alteraciones del tejido de alrededor son generalmente inespecíficas con componentes de detritus celulares, granulocitos, células plasmáticas, linfocitos y macrófagos y gran riqueza en capilares.

### 2.3. Manifestaciones clínicas.

En este apartado se han tenido en cuenta las opiniones de los expertos mencionados con anterioridad así como la publicación de Bradbury et al (2000).

El estasis venoso produce síntomas subjetivos que incluyen dolor en zona maleolar o trayectos venosos, sensación de pesadez, frecuentes calambres nocturnos, parestesias, prurito y piernas inquietas. Las dilataciones varicosas son visibles en la enfermedad varicosa primaria.

Junto a ello se desarrollan una serie de síntomas objetivos consistentes en edema, dilatación venosa (especialmente en el tobillo), pigmentación, descamación, dermatitis y, ocasionalmente, ulceración. El edema, que deja fovea, aumenta a lo largo del día y disminuye por la noche; se localiza en la zona perimaleolar. El edema deja fovea fácilmente a la presión. Las alteraciones cutáneas son más frecuentes en el tobillo extendiéndose algo sobre el dorso del pie. La pigmentación, localizada en la dermis, se debe a la rotura de los eritrocitos atrapados en los vasos de pequeño calibre. La dermatitis se caracteriza por pequeñas erosiones de la piel acompañadas de lesiones de rascado y formación de costras. El examen mediante el test de Trendelenburg demuestra la existencia de una incompetencia valvular.

La úlcera varicosa se suele localizar en el tercio medio inferior e interno de la pierna, aunque puede aparecer en otras localizaciones, sobre todo si ha sido desencadenada traumáticamente. También existen a veces úlceras múltiples. El lecho suele ser rojo, de bordes limpios y con tejido de granulación frecuente. Su curso es, por lo común, tórpido.

El hecho de que el paciente sea joven, presente historia familiar, muestre la formación de múltiples venas superficiales con tendencia a la ruptura espontánea y una localización poco usual de la dilatación habla en favor de la etiología hemangiomatosa.

## **EXAMEN INSTRUMENTAL DE LA FUNCION VENOSA**

La mayoría de las investigaciones clínicas relativas a los venotónicos incluyen el uso de exploraciones instrumentales para determinar su eficacia. Por ello parece oportuno ofrecer un sucinto repaso de los métodos más frecuentemente empleados. Se ha tenido en cuenta para ello lo expuesto en la reciente revisión de (Coleridge-Smith, 1990) así como otras fuentes documentales de interés general.

## **1. Tests convencionales**

### *1.1. Examen radiológico.*

Fué uno de los primeros procedimientos empleados en el estudio de las venopatías. En manos de especialistas experimentados puede dar buenos resultados, pero ofrece serios problemas de interpretación. La administración de contrastes mejora los resultados pero aumenta el riesgo de tromboflebitis. Los contrastes no iónicos han representado un avance pero se trata de un procedimiento en que el riesgo de la exposición a las radiaciones debe ser valorado. La utilización de radiofármacos no se halla muy difundida.

### *1.2. Medida de la Presión venosa.*

Una vez canulada una vena dorsal del pie, se registra la presión venosa mediante un transductor, en dos circunstancias, con y sin ejercicio muscular. Los parámetros que suelen medirse son: disminución de la presión una vez que se inicia el ejercicio, y tiempo que tarda en recuperarse la presión a su nivel pre-ejercicio (*refilling time*).

## **2. Exámenes no invasivos.**

### *2.1. Ultrasonidos Doppler.*

El procedimiento se basa en la utilización de dos transductores, uno de ellos transmisor de ultrasonidos y el otro receptor de la energía que retorna tras reflejarse en los hematíes, midiéndose la diferencia entre la frecuencia del sonido emitido y la del recibido, diferencia que representa la velocidad del flujo sanguíneo. El reflujo venoso se estudia con el paciente acostado o de pie. En el primer caso, mientras el paciente yace relajado, la sonda se dirige hacia las venas superficiales principales, la safena externa e interna, la femoral, la poplítea o la tibial posterior. En tales condiciones, el flujo venoso muestra variaciones debidas a las excursiones respiratorias y a la compresión de la extremidad. A veces, para medir con mayor precisión el flujo del sistema profundo, se hace necesario aplicar un torniquete al sistema superficial.

Con el paciente de pie se puede explorar la vena femoral así como la unión safeno-femoral. Para ello, enfocando la sonda hacia el punto adecuado se practica una compresión manual en la pantorrilla, midiendo el flujo antes y después de comprimir. Normalmente debe apreciarse una deflexión hacia arriba del trazado si se utiliza una técnica Doppler bidireccional. De modo semejante puede explorarse, la poplítea o la femoral externa. De nuevo pueden aplicarse manguitos o torniquetes para bloquear las interferencias procedentes del sistema superficial.

La principal desventaja del procedimiento estriba en que no es posible discriminar absolutamente el sistema profundo del superficial.

### *2.2. Pletismografía gaseosa.*

Aunque en el pasado se han utilizado diferentes sistemas y materiales para conseguir compartimentos estancos llenos de aire alrededor de la pierna, en la

actualidad se usan dispositivos de plástico que, a modo de manguito, se colocan alrededor de la pierna con una baja presión de aire (6-8 mmHg). El paciente, con el dispositivo colocado, practica hasta 10 ejercicios de elevación del talón con apoyo en los dedos, poniendo así en funcionamiento el bombeo muscular y su influencia sobre la función venosa.

Las desventajas del sistema son principalmente que no siempre el paciente colabora suficientemente en la realización adecuada de los ejercicios y que el aire, debido al ejercicio y al calor corporal, puede aumentar su temperatura dentro del compartimento, interfiriendo con los resultados.

### *2.3. Fotopletismografía.*

El fotopletismógrafo se usó primeramente para evaluar la función arterial, empezando a utilizarse para medir la función venosa en 1978. El dispositivo evalúa la variación en la absorción de luz de la piel por la hemoglobina contenida en los plexos venosos. Cuando éstos se hallan llenos, la hemoglobina de los hematís absorben luz; al vaciarse aumenta la transmisión de la luz. La luz es emitida por un diodo con un pico de emisión de 805 nm y recogida por un fototransistor. El paciente, en este caso, se sienta con las piernas colgando y practica una serie de dorsiflexiones para determinar la influencia del bombeo muscular, midiendo después el tiempo de re-llenado, al igual que en el caso de la medida de la presión venosa. Así mismo, mediante este procedimiento y a través de determinadas maniobras y la aplicación de fórmulas es posible conocer la presión a nivel del tobillo.

La dificultad principal de este procedimiento es la interferencia que causa la microcirculación y las fluctuaciones de la línea basal.

### *2.4. Reografía de luz refleja.*

Basicamente es una modificación del procedimiento anterior desarrollado con la intención de superar los problemas de las fluctuaciones causados por la microcirculación. Se utilizan varios emisores de luz, que cubren de este modo una superficie más amplia. Sin embargo, el objetivo no parece haber sido conseguido completamente.

### *2.5. Pletismografía de anillos de mercurio.*

El procedimiento consiste en la colocación de un manguito de goma o silastic, relleno de mercurio, alrededor de la pierna, de tal modo que los cambios de volumen en ésta, al originar cambios en la longitud y en la sección de la columna de mercurio, producen modificaciones en su resistencia eléctrica. Los cambios en el volumen de la pierna se producen por la colocación proximal de un manguito inflado a presión suficiente (300 mmHg) para detener la circulación arterial y otro distal para contener la sangre venosa (50-60 mmHg). Las pruebas pueden realizarse con el paciente acostado o de pie (en este último caso no se utiliza el manguito proximal).

Como inconveniente cabe señalar la posible oxidación del mercurio al cabo de algún tiempo y la consiguiente pérdida de fiabilidad.

### *2.6. Volumetría.*

Mediante la introducción del pie en una baño de agua a temperatura corporal y la medición del cambio en la altura de la superficie es posible conocer el volumen de la zona inmersa. Con la utilización de sensores apropiados es posible realizar mediciones de gran precisión. Así mismo, el paciente puede practicar ejercicios "in situ" y conocer así su influencia sobre el volumen, de modo semejante a lo ya visto anteriormente para otros procederes.

El procedimiento posee la dificultad de la limitación de movimientos así como de que la medición sólo afecta al pie, zona en la que la patología venosa no suele ser importante.

### *2.7. Ultrasonografía.*

Mediante ecografía es posible visualizar venas y arterias periféricas. En las últimas, la presencia de placas de ateroma es fácilmente reconocible, y en las primeras es incluso posible reconocer las válvulas. Más dificultades existen para utilizar este procedimiento en la medición del flujo venoso.

### *2.8. Ultrasonografía Duplex.*

**Se trata del procedimiento que, en la actualidad, y desde el punto de vista diagnóstico, va desplazando a los que hasta el momento hemos revisado. Se trata de una combinación de Doppler pulsado y ecografía que permite no sólo la visualización de las estructuras venosas sino también la determinación del flujo hemático. Un procedimiento derivado de éste consigue imágenes en color para discriminar aún mejor las estructuras sometidas a examen.**

### *2.9. Pletismografía de impedancia.*

Con el paciente acostado en decúbito supino se aplican cuatro electrodos en la pierna: dos de ellos se utilizan para aplicar una corriente eléctrica de alta frecuencia (25-

50 kHz) y 0.2-1.0 mA y los otros dos para equilibrar el puente que permitirá medir la resistencia de la pierna y sus cambios. Tales cambios son inducidos por la penetración pulsátil de la sangre arterial y por las excursiones respiratorias. Pero la manera más habitual de analizar la función venosa es mediante la aplicación de un manguito inflado a 45-60 mmHg y midiendo el volumen de la pantorrilla, conocido como "capacitancia venosa". La deflación inmediata del manguito permite la medición de la velocidad de vaciamiento del sistema y su medición por unidad de tiempo. Naturalmente, si ha de medirse, la influencia de la respiración, la colaboración del paciente es imprescindible.

### *2.10. Termografía.*

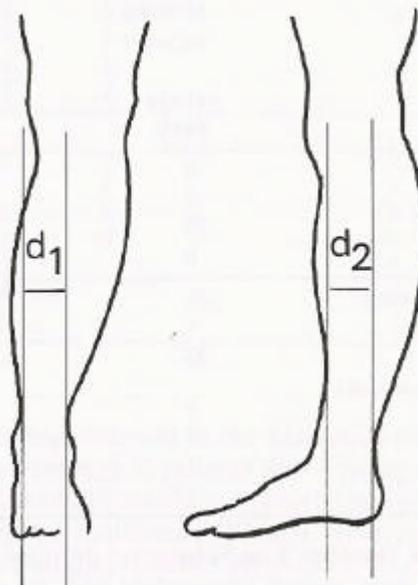
Mediante cámaras de rayos infrarrojos es posible detectar cambios en la temperatura de las estructuras anatómicas que componen la pierna. Sin embargo, es un procedimiento de poca utilidad para el estudio de la función venosa. Estaría más bien indicado en el diagnóstico de la tromboflebitis.

### *2.11. Fotografía.*

Mediante fotografías de la pierna en proyección antero-posterior y lateral, convenientemente ampliadas, sobre las que se trazan verticales tangentes a las curvas de máximo estrechamiento en la zona supramaleolar, se miden las distancias interverticales, y se calcula la superficie de una sección virtual, cuyas modificaciones, por lo tanto, reflejan cambios en el volumen de la extremidad. Tal procedimiento,

utilizado por Domínguez et al (1992), se ha mostrado particularmente útil para el estudio de fármacos "venotónicos", pero posee el inconveniente de requerir una depurada técnica fotográfica. La técnica consiste en medir en fotografías anteroposteriores y laterales de la pierna las distancias existentes en el lugar de más estrecho a nivel maleolar, distancias que representan los diámetros de un óvalo cuya superficie es, por consiguiente, la sección de la pierna. Los cambios en tal sección reflejan los cambios en el volumen de la pierna.

Figure 1. Diagram showing intervertical distance measurement for calculation of the MNS



**CAPITULO V.**  
**FARMACOLOGIA DE LOS VENOTROPOS**

El término "venotónico" no posee una definición precisa. Habitualmente, bajo tal denominación se agrupa un conjunto heterogéneo de sustancias que tradicionalmente se utilizan en el tratamiento de las varices de los miembros inferiores. Ninguna de ellas posee un mecanismo de acción reconocido y sus propiedades farmacológicas no han sido adecuadamente sistematizadas. En el presente capítulo se resumen los datos más relevantes en este campo.

De acuerdo con Paris y Moyse (1981), Paris y Murabielle (1981), Bruneton (1981), Merlen (1981), Trease y Evans (1986), San Martín Casamada (1977), Martindale (1988), Pathak y Pathak (1991), las características farmacológicas de los venotónicos son las siguientes:

#### 1.-FARMACOS DE ORIGEN NATURAL

- 1.1.-Taninos.
- 1.2.-Cumarinas.
- 1.3.-Flavonoides.
- 1.4.-Antocianinas.
- 1.5.-Saponósidos triterpénicos y esteroídicos.

#### 2.-FARMACOS DE ORIGEN SINTETICO

- 2.1.-Dobesilato cálcico.
- 2.2.-Cromocarb. de dietilamina.
- 2.3.-Metescufilina.
- 2.4.-Naftazona.
- 2.5.-Aminaftona.
- 2.6.-Hidrosmína.
- 2.7.-Leucocianidol.

2.8.-Tribenósido.

## 1.-FARMACOS DE ORIGEN NATURAL

### 1.1.-Taninos

Los taninos son sustancias polifenólicas de estructura variada. La principal droga de la que se obtienen taninos a los que se les atribuye actividad venotónica es la **Hamamelis virginiana**.

El hamamelis está constituido por las hojas desecadas y la corteza del Hamamelis virginiana (Fam. Hamamelidaceae), arbusto pequeño o árbol de 2-5 metros de altura que se encuentra en Canadá y Estados Unidos. La hoja de hamamelis contiene galitaninos, elagitaninos, ácido gálico libre, proantocianidinas, heterósidos flavónicos, principios amargos y trazas de esencia. La corteza contiene taninos gálicos y taninos condensados.

Las hojas de Hamamelis se asocian frecuentemente a otras drogas venotónicas como el Cardo Mariano y Aesculus hippocastanus.

### 1.2.- Cumarinas.

Las cumarinas son derivados lactónicos que poseen una estructura pirona ( Benzo a-pirona). Las cumarinas con actividad flebotónica se obtienen de

1. Meliloto [Trebol oloroso ( Melilotus officinalis )]
2. Esculósido y derivados

#### 1. Meliloto.

Procede del Melilotus officinalis, perteneciente a la familia Fabaceae. Se emplea la sumidad florida. Planta bianual de 30-80 cm de alto con hojas trifoliadas y flores blancas y olorosas. Contiene un heterósido (melitósido) que por hidrólisis rinde la cumarina.

Además de su pretendida acción venotónica, se ha venido utilizando como antiespasmódico y diurético y como astringente y antiinflamatorio en lociones para los

ojos. Se emplea en forma de extracto, si bien estos compuestos han sido objeto de control por la posible hepatotoxicidad que aparentemente se ha detectado tras su uso.

## 2. Esculósido y esculetol

El esculósido se encuentra en la corteza del Castaño de Indias (*Aesculus Hippocastanus*) y en las hojas de la *Bursaria spinosa* especie australiana de la familia *Pitosporaceae*. El esculósido se utiliza en especialidades farmacéuticas asociado a los citroflavonoides, rutósido, flavonas, extractos de rusco o de hamamelis, anestésicos locales o a vitamina K.

El esculetol y su derivado sintético (4-metil esculetol) se utiliza en asociaciones del mismo tipo: rutósido, extractos de rusco, ácido ascórbico, hesperidina metilchalcona.

### 1.3.- *Flavonoides.*

Son compuestos fenólicos, en su mayoría pigmentos responsables de la coloración de numerosas flores y algunos frutos.

Los flavonoides que se utilizan como venotropos, incluyen chalconas, flavanonas, flavonas, flavonoles e isoflavonas.

Los flavonoides representan los venotónicos de mayor tradición. Se les atribuye la propiedad "vitamínica P". La noción de factor P (de Permeabilidad) se debe históricamente a la observación de que ciertas manifestaciones hemorrágicas del escorbuto, curadas administrando zumo de limón no cedían administrando sólo ácido ascórbico. Ello se debería a que éste no podría actuar más que en presencia de un factor "P" o "C2": la citrina. Dicho factor aumentaría la resistencia y disminuiría la permeabilidad de los capilares sanguíneos, efectos que también se han atribuido a diversos polifenoles: flavonoides, antocianósidos y oligomero-flavánicos. Los flavonoides se suelen asociar en especialidades farmacéuticas con el ácido ascórbico.

Los flavonoides más frecuentemente utilizados son los siguientes:

FLAVONOLES. Representados basicamente por el RUTOSIDO (3-rutinosil queracetol) Aunque el rutósido se encuentra con relativa frecuencia en la naturaleza solamente algunas drogas presentan un contenido suficiente como para permitir su extracción industrial. Entre estas podemos citar:

1. Sófora (*Sophora japonica*)
2. Trigo sarraceno (*Fagopyrum esculentum*)
3. Eucalipto (*Eucaliptus macrorrhyncha*)

La *Sófora* (*Sophora japónica*) pertenece a la familia Fabaceae. Se trata de un árbol grande, de 20 metros de altura, de tronco derecho y ramas tortuosas. Las hojas son imparipinnadas, enteras. Las inflorescencias en panículos terminales con flores amarillo pálidas y muy aromáticas. El fruto es una legumbre indehiscente. Originario de extremo Oriente fue cultivado como planta ornamental por cuyo motivo pasó luego a Europa y Estados Unidos, encontrándose profusamente en parques y jardines. La droga la constituyen los botones florales, que justo antes de abrirse contienen del 15-20% de rutósido. Estos botones florales son de pequeño tamaño (4 - 5 por 2 - 3 mm) con un pedúnculo, cáliz verdoso y corola blanco amarillenta. El principal principio activo es el rutósido, descubierto en la ruda en 1.842, siendo la sófora la principal planta de la que se extrae la rutina.

El *Trigo sarraceno* (*Fagopyrum esculentum*= *Polygonum fagopyron*) pertenece a la familia de las Leguminosas. Es un pseudocereal anual originario de China y cultivado en Europa y América del Norte por sus frutos feculíferos. La droga son las hojas que contienen del 2 al 3% de rutósido. Este contenido puede aumentar hasta un 5 a 8% en las variedades de *F. tartaricum*. La recolección de la hoja se realiza al principio de la floración que es cuando es mayor su contenido en principio activo. Contiene también otra sustancia, la fagopirina.

Por último, el Eucalipto (*Eucalyptus macrorrhyncha*), pertenece a la familia Myrtaceae. La droga es la hoja. Es un árbol grande originario de Australia. La hoja contiene alrededor de un 10% de rutósido.

El rutósido se ha venido utilizando en asociaciones con el ácido ascórbico, citroflavonoides, esculósido etc. en las afecciones del sistema venoso de los miembros inferiores. Su solubilidad es muy pequeña existiendo otros derivados semisintéticos más solubles como el 3'4'7 - trihidroetil rutósido o troxerutina.

#### \*FLAVANONAS

##### -Citraflavonoides o bioflavonoides

El principal de ellos es la hesperidina o hesperidósido.

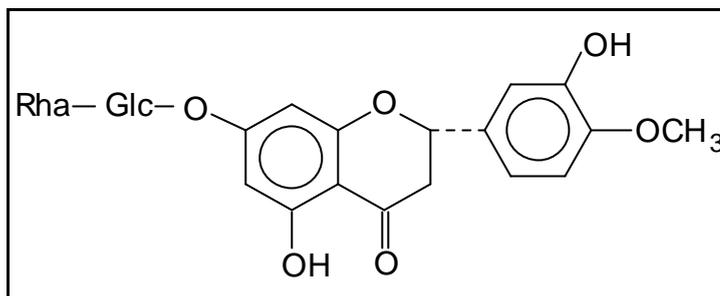
La fuente más importante de hesperidina son las especies de Citrus (Rutáceas) como el *Citrus aurantium* var. amara (naranja amarga) y el *Citrus medica* (limón).

Los Citrus son árboles de origen oriental cultivados principalmente por sus frutos con endocarpio comestible. Muy utilizados por sus aceites esenciales, son también fuente de flavonoides abundantes en el pericarpio. Estos son principalmente flavanonas: hesperósido, neohesperósido, naringósido, eriodictiósido, eriocitrósido y algunas flavonas como el disomósido o el rutósido.

Los citroflavonoides son subproductos de la industria de zumos de frutas extrayéndose de los pericarpios y de las pulpas en forma de derivados cálcicos y magnésicos. En algunos preparados farmacéuticos se utiliza el "totum flavonoídico" en asociación a otros presuntos vaso-protectores o al ácido ascórbico.

#### \*FLAVONAS

-Diosmina ( 7-ramnoglucósido de 5,7,3'- trihidroxi - 4'd-metoxi- flavona).



Se encuentra en las hojas de Buchu (*Barosma betulina*) y Menta (*Mentha piperita*). Industrialmente la diosmina se prepara por semisíntesis a partir de la hesperidina.

#### 1.4.- Antocianinas.

Son pigmentos hidrosolubles responsables de las coloraciones roja, rosa, azul o violeta de las flores y de los frutos. Son empleados como colorantes atóxicos en la industria del medicamento y en la alimentaria. Las antocianinas son derivados polihidroxilados, a menudo metoxilados del ion flavilio.

R1	R2	
H	H	Pelargonidol
OH	H	Cianidinol
OCH3	H	Peonidol
OH	OH	Delfinidol
OCH3	OCH3	Malvidol
OCH3	OH	Petunidol

Los carbohidratos son la glucosa o la rhamnosa y a veces la xylosa o la galactosa. Las antocianinas tienen el mismo origen biosintético que los flavonoides. Derivan por tanto

del ácido p-cumárico por medio del ácido shikímico formándose primero los derivados flavónicos y siendo los antocianinos biosintetizados a partir de las dehidroflavonas. Al igual que los flavonoides, los antocianósidos se consideran factores vitamínicos "P". Las principales drogas con antocianinas son

1. Arandano ( *Vaccinium myrtillus* ).
2. Grosellero negro ( *Ribes nigrum* ).

El *Arandano* ( *Vaccinium myrtillus* ) pertenece a la familia Ericaceae. El arándano es un subarbusto de unos 50 centímetros de altura común en regiones montañosas, de hojas caducas, oval agudas, con flores en cascabel pentámeras y con bayas globulosas negras, cuando están maduras. La droga la constituyen los frutos utilizándose frescos para la extracción de los antocianósidos.

Composición química: los frutos contienen gran proporción de agua, azúcares, ácidos orgánicos y pigmentos antociánicos, heterósidos de azúcares sencillos y geninas tales como el delfinidol, cianidol o petunidol. El principal antocianósido es la myrtillina o el glucósido en posición 3 del delfinidol.

La extracción de antocianósidos se realiza a partir del zumo de la fruta, por fermentación, filtración y extracción posterior con etanol. El polvo así obtenido contiene aproximadamente un 70% de antocianósidos. Se utiliza como extracto seco.

El *Grosellero negro* ( *Ribes nigrum* ) pertenece a la familia Saxifragaceae. Arbusto de hojas pentalobuladas, los frutos son bayas negras y olorosas dispuestas en ramas colgantes. De estos frutos se extrae un aceite esencial y antocianósidos (glucósido y rutinósido del cianidol y del delfinidol) siendo también ricos en vitamina C. Se emplea en forma de extracto fluido.

### 1.5.- Saponósidos triterpénicos y esteroídicos.

Los saponósidos se caracterizan por sus propiedades tensoactivas: se disuelven en agua formando soluciones espumantes, aumentando la permeabilidad de las paredes celulares.

Como venotónicos se han utilizado los siguientes:

#### SAPONOSIDOS TRITERPENICOS

El *Castaño de Indias* (*Aesculus hippocastanum*) es un árbol de 20 a 25 metros de la familia de las Sapindaceas, originario de los Balcanes y cultivado en la India, Persia y algunos otros lugares de Asia, extendiéndose después el cultivo por Europa. Las hojas son compuestas palmeadas con folíolos ovales. El fruto es una cápsula espinosa loculicida, llevando de 1 a 3 gruesos granos. La droga la constituyen las semillas frescas y la corteza del tronco. Las semillas contienen sobre todo saponósidos triterpénicos (cerca del 10%) a los cuales debe su sabor acre y amargo. El principal es la escina que por hidrólisis libera la escigenina, dos moléculas de glucosa, una molécula de ácido glucurónico y una molécula de ácido tíglico. Contienen también glucósidos de flavonoles.

La corteza del tronco contiene sobre todo heterósidos cumarínicos (2-3%), esculósido y fraxósido. También contiene derivados de flavonoles.

El *Aesculus hippocastanum* se asocia frecuentemente al cardo mariano, extracto de *Hamamelis* y rutósidos diversos.

#### SAPONOSIDOS ESTEROIDICOS

El *Fragon épineux* (*Ruscus aculeatus*) pertenece a la familia Liliaceae. Muy repartida en Europa se caracteriza por filocladios aplastados terminados por un aguijón acerado y con bayas escarlatas. La droga la constituyen el rizoma y las raíces que son ricas en

saponósidos cuya genina es la ruscogenina (19-hidroxi diosgenina), utilizándose en forma de extracto y para obtener las ruscogeninas.

Se utiliza asociado a flavonoides, esculósido y ácido ascórbico.

## 2.- Fármacos de origen sintético.

2.1.- *Dobesilato cálcico* (Calcium 2,5-dihidroxibencenosulfonato)

2.2.- Cromocarbo de dietilamina.

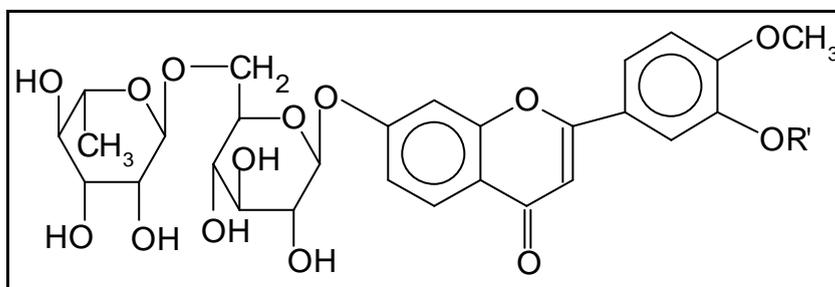
Es la sal dietilamínica del 4-oxo-4H-1 benzopirano- 2 ácido carboxílico.

2.3.- Metescufilina (7-(2-Dietilaminoetil)teofilina (7-hidroxi-4 metilcumarina- 6.iloxi) acetato.

2.4.- Naftazona (monosemicarbazona de la b- naftoquinona)

2.5.- Aminaftona (2-hidroxi-3-metil-1,4-naftohidroquinona-2-(p-aminobenzoato)).

2.6.-Hidrosmina.



Es un flavonoide semisintético obtenido por reacción de la diosmina con 2-cloroetanol en medio acuoso alcalino.

2.7.-Leucocianidol ( 2-(3,4-dihidroxifenil) cromano-3,4,5,7-tetrol).

Es un flavanol sintético.

2-8.- Tribenósido (etil 3,5,6-tri-o-bencil D-glucofuranósido).

2.9.- Hesperidina metilchalcona (6-O-(6-deoxi-alfa-L-manopiranosil)-beta-D-glucopiranosil ). Derivado semisintético de la hesperidina.

### **Mecanismo de acción de los venotónicos.**

Este tema ha sido objeto de diferentes revisiones. Las más exhaustivas, como la de Wadworth (1992) o la de Nazco en su Memoria de Tesis Doctoral (1994), no pudieron llegar a ninguna conclusión. Las hipótesis más extendidas indican que estos fármacos, en su conjunto, actúan mejorando la circulación linfática y proporcionando un efecto venoconstrictor, lo cual no pasa de ser una mera conjetura.

Los datos experimentales más recientes, sin embargo, indican que estos fármacos podrían producir sus efectos a través de tres mecanismos:

- a) evitando las consecuencias de la anoxia tisular derivada de la hipertensión venosa
- b) disminuyendo la respuesta endotelial a dicha hipertensión
- c) sensibilizando la fibra muscular lisa a los efectos constrictores de las catecolaminas y del calcio.

Bergan et al (2001) y Takase et al (1999) han observado en un modelo de hipertensión venosa mesentérica que la hipertensión venosa producía adherencia de neutrófilos al endotelio y migración de células a través del endotelio y membrana basal hacia el intersticio, con muerte de células parenquimatosas. Esto conduce a distensión venosa, edema y liberación de TGF-beta1. Todo ello conduce a una reacción inflamatoria con aumento en la síntesis de prostaglandinas, formación de bradiquinina y atrapamiento de leucocitos. Todos estos procesos fueron abolidos por la administración de Daflon 500,

por lo cual los autores suponen que este mecanismo podría ser el responsable de los efectos de este grupo de fármacos.

Un mecanismo semejante, con inhibición de la activación de las células endoteliales a la hipoxia (disminución de ATP, de la fosfolipasa A2 y de la adherencia de los neutrófilos) había sido observado por Bouaziz et al en 1999 con *Ruscus aculeatus*., y por Janssens et al (1999, 2000) con *Ginkgo biloba*. Estos últimos autores pudieron observar que el número de células endoteliales circulantes en pacientes con insuficiencia venosa es mayor que en sujetos normales, fenómeno que es revertido por la administración del venotónico. Estos resultados vinieron a confirmar observaciones previas de Arnould et al (1998).

Por último, en relación con una acción venoconstrictora, Savineau y Marthan (1994) observaron que la diosmina sensibilizó la respuesta de la vena femoral aislada de la rata al efecto inotrópico del calcio. Un mecanismo sensibilizante para las catecolaminas parece desprenderse de las observaciones de Boudet y Peyrin (1986) y de Araujo et al (1985). Estos autores trabajando con fragmentos de venas del territorio de la mesentérica superior, de la cava y de la safena evidenciaron que la diosmina y rutósidos producen un efecto inhibitorio de la catecol-O-metil-transferasa, lo cual supone un efecto potenciador de las catecolaminas liberadas en las terminaciones del sistema simpático.

En cualquier caso, resulta obvio que hasta no disponer de datos obtenidos en humanos afectados de la enfermedad, todas estas hipótesis deben ser tomadas con cautela.

**CAPÍTULO VI.**  
**MATERIAL Y METODOS**

Como ya se ha expuesto, el presente trabajo ha tenido un doble objetivo: desarrollar una herramienta que permitiese analizar la utilidad, es decir una medida simultánea de la eficacia, el riesgo y el costo y, en segundo lugar, aplicarla al caso de los venotónicos. En tal sentido, la metodología utilizada en la valoración de dicha utilidad ha sido presentada ya en el capítulo II de la presente Memoria. Se presentó allí debido a que constituye una parte esencial del presente trabajo. Resta ahora por describir el resto de la metodología seguida para la obtención de los datos de eficacia y seguridad. Dichos datos se obtuvieron del meta-análisis de los ensayos clínicos publicados sobre venotónicos. Además, con el ánimo de comparar los datos obtenidos en el ámbito económico, se utilizó el programa informático "Pharmadecision" amablemente cedido por Glaxo Wellcome. Por lo tanto, a continuación se describe los métodos utilizados en el meta-análisis y en el estudio farmacoeconómico.

META-ANALISIS.

## **1. MATERIAL DOCUMENTAL**

De acuerdo con los objetivos del presente estudio, indicados anteriormente, se llevó a cabo una búsqueda, mediante procedimientos informatizados, de los ensayos clínicos publicados que hubiesen evaluado la eficacia y/o la seguridad de los venotónicos en el tratamiento de la insuficiencia venosa crónica de las extremidades inferiores y que reuniesen los siguientes requisitos:

1. Asignación de tratamientos aleatorizada.
2. Régimen de tratamiento: a doble ciego.
3. Fármaco comparador: placebo.

Se previó que en una fase posterior solamente se seleccionarían los ensayos en los que se hubiese utilizado el tratamiento por vía oral durante tres a cuatro semanas.

Para la localización de los trabajos se utilizaron las siguientes bases de datos:

MEDLINE

IDIS (IOWA DRUG INFORMATION SERVICE)

COCHRANE LIBRARY

CURRENT CONTENTS (Life and Clinical Sciences)

También se solicitaron trabajos no publicados a Laboratorios Esteve, Servier, FAES y Novartis.

MEDLINE se utilizó como base fundamental; el resto constituyó una ayuda complementaria.

El período de tiempo cubierto fue desde 1967 hasta el presente, año en el que Medline inició su funcionamiento.

**Los términos utilizados en la búsqueda se obtuvieron de una publicación previa (Boada y Nazco, 1999), y de los empleados por el grupo de expertos de la Cochrane Collaboration (Martinez et al , 2001) en su protocolo de revisión del tema, por otro. Además se tuvieron en cuenta las recomendaciones del grupo de Medicina Basada en la Evidencia de la Universidad de Alberta. A continuación se expone un listado con los términos empleados, debiendo tenerse en cuenta que muchos de ellos fueron cruzados entre sí.**

2,5-dihydroxybenzenesulfonic-acid

aesculus

aminaphton\*

anthocyano\*

bioflavonoid\*

chronic-vein- insufficiency

chronic-venous-insufficiency

clinical study

clinical trial

control\*

daflon

diosmin

dobesilate

double-blind

doxium

drug-therapy

drug-treatment

escin

extremit\*

flavonoid\*

hidrosmin

hydroxyethylrutoside

lower- limb\*

mask\*

melilotus

mesoglycan

meta anal\* or metaanal\*

meta-analysis

multicenter study

multicentre or multi-centre or multi-center

phlebotonic

phlebotropic

placebo

pool\* or combined or combining

random\*

review\* or overview\* or survey\*

rutosid\*

systematic\* or quantitativ\*.

varices

varicos\*

vein

venoruton

venotonic

venotropic

venous

Se admitieron artículos publicados en cualquier idioma excepto en lenguas asiáticas o en las de los países del Este.

De cada artículo obtenido se confeccionó una ficha que contenía los siguientes epígrafes:

1. Identificación bibliográfica: autores, título, año, revista, volumen, número, páginas.
2. Principio(s) activo(s) evaluado(s).
3. Denominación comercial
4. Lengua.
5. País donde se realizó
6. Centro de investigación:

Relacionado con la patología venosa

General

No mencionado

7. Experiencia de los autores en el tema:

Experiencia acreditada mediante autocita en la bibliografía

No acreditada

8. Existencia de resumen:

Bien estructurado

Deficitario

Inexistente

9. Estructura formal del manuscrito:

Elaborado según las recomendaciones habituales (Introducción, material y método, etc)

Deficitaria

Sin estructura

10. Bibliografía:

Conforme con alguna norma aceptada en publicaciones internacionales

Deficitaria

Inexistente

11. Definición de la hipótesis de estudio

Definida

Confusa

Inexistente

12. Doble ciego

Mencionado

No mencionado

13. Si Doble ciego mencionado:

Procedimiento explicitado

Procedimiento no explicitado

14. Asignación aleatoria de tratamientos:

Mencionada

No mencionada

15. Si aleatorización mencionada:

Procedimiento explicitado

Procedimiento no explicitado

16. Otros procedimientos de asignación:

Indicar

17. Definición de los criterios de inclusión y exclusión

Definidos

Confusos

Inexistentes

18. Número de pacientes incluidos en cada grupo de tratamiento

19. Edad de los pacientes

20. Sexo (hombres/mujeres)

21. Datos demográficos y patológicos de la muestra

Suficientes

Insuficientes

Homogeneidad o Heterogeneidad de los grupos de tratamiento

## 22. Tipo de pacientes

Ambulatorios

Hospitalizados

Ambos

## 23. Consentimiento informado

Explicitado

No explicitado

## 24. Pauta de tratamiento diaria

## 25. Duración del tratamiento en semanas

## 26. Existencia, o no, de un control a las 4 semanas.

## 27. Duración total del ensayo

## 28. Inclusión de un cambio estacional en el ensayo (invierno/verano)

## 29. Medias elásticas

Permitidas

Excluidas

Obligadas o recomendadas

Omitida su mención

## 30. Ulceras

Permitidas

Obligadas

Excluidas

No mencionado

## 31. Medición de la adherencia al tratamiento

Explicitado

No explicitado

## 32. Período de blanqueo

Explicitado

No explicitado

## 33. Tratamiento simultáneo:

Controlado

No controlado

## 34. Medición de la sintomatología subjetiva

Procedimiento bien descrito

Procedimiento mal descrito

Procedimiento no descrito

## 35. Resultados de la mejoría de los síntomas subjetivos mediante:

Tabla 2x2

Promedio y estimación de dispersión

Gráfico

## 36. Medición de síntomas objetivos:

Procedimiento bien descrito

Procedimiento mal descrito

Procedimiento no descrito

37. Mención de los pacientes que abandonaron el tratamiento

Explicitado

No explicitado

38. Análisis por intención de tratar

Explicitado

No explicitado

39. Análisis estadístico

Procedimiento adecuado

Procedimiento inadecuado

Inexistente

40. Cálculo del tamaño de la muestra:

Descrito

No descrito

41. Descripción de reacciones adversas

Tabla 2x2

Descripción nominal

No descritas

Algoritmo de causalidad

## 42. Calidad según escala de Jadad et al

Item	Puntos
A. ¿Fue el estudio descrito como randomizado?	0/1
B. ¿Fue el procedimiento de randomización descrito y apropiado?	0/1
C. ¿Fue el estudio descrito como doble ciego?	0/1
D. ¿Fue apropiado el método de cegamiento?	0/1
D1. Los pacientes fueron descritos como ciegos	0/1
D2. ¿Fue el evaluador de los resultados reportado como ciego?	0/1
E. ¿Existió una descripción de abandonos y retiradas?	0/1
F. ¿Se evitaron o se controlaron los tratamientos simultáneos?	0/1
G. ¿Fue satisfactorio el cumplimiento?	0/1
H. ¿Fue la población a estudio adecuadamente homogénea?	0/1
I. ¿Fue equivalente la duración del tratamiento entre grupos?	0/1

La suma de A+B+C+D+E = 5 puntos posibles: 0-2 baja calidad; 3-5 alta calidad. El resto de ítems se utilizan para el análisis de sensibilidad.

## 44. Calidad según los criterios de la Colaboración Cochrane

## 45. Tipo de ensayo:

Paralelo

Cruzado

Otros

## 46. Conclusión global de los autores:

Venotónico mejor que placebo

Placebo mejor que venotónico

Ambos tratamientos iguales

Resultado dudoso

Por otro lado, también se determinó la edad de acuerdo con el método descrito por Boada y Nazco (1998), el cual a su vez fue una modificación del propuesto por Chalmers et al (1981).

#### 4. Observaciones.

Para el análisis definitivo únicamente pudieron ser utilizados los manuscritos que cumplían con el requisito de que sus resultados fuesen computables.

Se entiende que un trabajo tuvo resultados computables cuando las variables ordinales o discretas fueron presentadas en forma de tablas de contingencia o, al menos fue posible hacer la transformación de porcentajes o de gráficos a valores absolutos. En el caso de variables continuas, fueran valores absolutos o relativos, se requirió que hubiese un estimador promedio acompañado de una medida de dispersión. El tamaño de la muestra debió explicitarse en todos los casos. Cuando hubo abandonos o retiradas del tratamiento se comprobó si los resultados habían sido obtenidos por intención de tratar o no.

## **METODO META-ANALITICO**

Se siguieron básicamente las recomendaciones de Jenicek (1978), utilizando como soporte informático el programa Review Manager 4.1 promovido por la Colaboración Cochrane, cuyos fundamentos estadísticos se recogen en el manual de uso de dicho programa y pueden obtenerse directamente a través de Internet.

Dicho programa permite el cálculo del tamaño del efecto de cada estudio individual (effect size) tanto para variables dicotómicas como para variables continuas. Las unidades meta-analíticas cuyo cálculo, con sus intervalos de confianza, ofrece el programa, son la odds ratio, la odds ratio de Peto, el riesgo relativo y la diferencia de riesgos, tanto para el modelo fijo como para el randomizado. La combinabilidad de los estudios es analizada mediante el test de Mantel-Haenszel para el modelo fijo; en el caso del modelo randomizado el programa lleva a cabo el test de Der Simonian y Laird. Para el modelo fijo el programa lleva a cabo además el "funnel plot", trazando las líneas de los intervalos de confianza 95%, para la identificación de estudios outliers.

Cuando se trabaja con variables continuas, el programa calcula el tamaño medio de efecto ponderado con sus intervalos de confianza al 95%. Así mismo puede seguirse el modelo fijo o el randomizado y también puede llevarse a cabo el "funnel plot" en el modelo fijo. En este caso la combinabilidad de los estudios se analiza mediante el test de Peto.

Por último, el programa tiene la ventaja de permitir el análisis de sensibilidad mediante la supresión de outliers y de producir los resultados en gráficos.

En la presente Memoria los gráficos presentados corresponden a los que originalmente proporciona el programa.

Para el presente estudio se utilizó como unidad meta-analítica principal, en el caso de variables dicotómicas, el riesgo relativo, con sus intervalos de confianza de 95%, en el modelo randomizado y se consideró que los trabajos eran combinables cuando el chi

cuadrado en el test de Mantel-Haenszel arrojaba una  $p > 0.05$ . En el caso de variables continuas se obtuvo el “size effect” ponderado con sus intervalos de confianza.

#### NUMERO DE PACIENTES NECESARIO A TRATAR (NNT) Y VARIABLES DERIVADAS.

El NNT es una variable de eficacia propuesta por Cook y Sackett (1995) consistente en la inversa de la disminución del riesgo absoluto. Su utilización requiere el cálculo de sus intervalos de confianza (Altman, 1998). Conceptualmente significa el número de pacientes que es necesario tratar para conseguir un beneficio clínico en uno de ellos. Del mismo modo puede calcularse el NNH, es decir, el número de pacientes que es necesario tratar para conseguir la observación de un efecto adverso. En este caso se trataría de la inversa del aumento del riesgo absoluto.

Algo más recientemente se han propuesto por Schulzer y Mancini (1996) dos variables derivadas: el NNT<sub>us</sub> (NNT *unqualified success*) y el NNT<sub>uf</sub> (*unmitigated failure*), las cuales indican el número necesario a tratar para obtener un beneficio sin reacciones adversas y el número necesario a tratar para no obtener ningún beneficio pero sí una reacción adversa. Cada una de estas variables ha de utilizarse con sus intervalos de confianza, según el procedimiento descrito por los ya referidos autores. En nuestro caso, los cálculos se hicieron mediante una hoja de cálculo de la aplicación Excel (Microsoft Office XP)

Debe advertirse que estas variables únicamente fueron utilizadas para el caso de los trabajos que el meta-análisis mostró como combinables.

## MÉTODOS FARMACOECONÓMICOS

Se utilizaron dos procedimientos.

El primero fue el Programa *PharmaDecision* generosamente modificado por la firma Pharmacia para su uso en este trabajo. Se trata de una aplicación informática de gran utilidad y de sencillo manejo. Dispone de bases de datos que permiten una incorporación fácil de los distintos tipos de costos que componen el estudio. Sin embargo, posee el inconveniente de que sus resultados no se acompañan de intervalos de confianza. En cualquier caso el programa posee un interés orientativo.

**Esencialmente, una vez determinados los costos de cada tipo de intervención, así como su eficacia clínica, el programa calcula las variables correspondientes a costo/efectividad y costos incrementales. Así mismo se puede llevar a cabo un análisis de sensibilidad mediante el cambio de escenarios económicos. Las variables que ofrece son: impacto de la intervención, gráficos de dominancia, gráficos de costo/efectividad y análisis de sensibilidad.**

Debido a que no existen datos comparativos con placebo de los efectos sobre la calidad de vida de los venotónicos, el estudio costo/efectividad no pudo hacerse tomando como unidad los años de vida ganados. Por ello se tuvo en cuenta como indicador de eficacia el número de pacientes libres de síntomas durante el período de tratamiento.

## APENDICE MATEMATICO.

Por su novedad se muestran la fórmulas utilizadas para el cálculo de los parámetros derivados del NNT: NNTuf y NNTus. El resto de los cálculos son de uso habitual y sus bases pueden encontrarse en la bibliografía que se cita al respecto.

Cálculo del NNT:

Si  $\Delta p = 1/(p_1 - p_2)$ , siendo  $p_1$  y  $p_2$  la proporción de pacientes mejorados en el grupo tratado con fármacos y comparador respectivamente,  $NNT = 1/\Delta p$

Los intervalos de confianza del 95% requieren el cálculo del error estandar del NNT por cuanto que el intervalo inferior es igual a  $NNT - (2,96 \times e.s.)$  y el superior a  $NNT + (2,96 \times e.s.)$ . Pues bien el e.s. del NNT es

$$[1/(\Delta p)^2] \sqrt{\{[s.e.(p_1)]^2 + [s.e.(p_2)]^2\}}. \text{ En esta fórmula } s.e.(p_1) = \sqrt{[p_1(1-p_1)/n_1]} \text{ y } s.e.(p_2) = \sqrt{[p_2(1-p_2)/n_2]}$$

En el caso de NNTus se aplica la siguiente fórmula:

$NNT_{us} = 1/\Delta p (1 - \Delta q)$  donde  $\Delta q$  es el aumento del riesgo absoluto de padecer una reacción adversa, es decir  $q_2 - q_1$ , donde  $q_2$  es la proporción de pacientes que padece una reacción adversa tratados con fármacos y  $q_1$  en los tratados con placebo. En este caso los intervalos de confianza se obtienen tras calcular el error estandar, es decir,

$$s.e.NNT_{us} = 1/\Delta p (1 - \Delta q) \sqrt{\{[s.e.(p_1)]^2 + [s.e.(p_2)]^2\} / (\Delta p)^2 + \{[s.e.(q_1)]^2 + [s.e.(q_2)]^2\} / (1 - \Delta q)^2}$$

Por último el  $NNT_{uf} = 1/(p_2 * \Delta q)$  y su error estandar =  $1/(p_2 * \Delta q) \sqrt{\{[s.e.(p_2)]^2 / (p_2)^2 + [s.e.(q_1)]^2 + [s.e.(q_2)]^2\} / \Delta q^2}$

Los intervalos de confianza se calculan en estos dos últimos casos igual que se vio para el NNT, multiplicando el e.s. x 2,96 y restando o sumando el resultado al NNT.

## **CAPITULO VII.**

### **RESULTADOS.**

## **I. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LAS PUBLICACIONES ANALIZADAS PARA DETERMINAR LA UTILIDAD TERAPEUTICA DE LOS VENOTONICOS.**

La búsqueda bibliográfica llevada a cabo según lo descrito en Material y Métodos dio como resultado un total de 90 ensayos clínicos de venotónicos, utilizados por vía oral, frente a placebo, en el tratamiento de la insuficiencia venosa crónica de las extremidades inferiores. No todos estos artículos fueron sometidos al meta-análisis cuantitativo por las razones que se expondrán oportunamente.

### **1.- Revistas utilizadas para la publicación de estos estudios.**

En la tabla 7.1, puede verse que la información está almacenada en 40 revistas diferentes y de carácter general, si bien una tercera parte de los artículos han sido publicados en las dedicadas a circulación periférica. El factor de impacto se ha utilizado con ciertas reservas debido a que muchas de las publicaciones aparecieron mucho antes de que este parámetro empezara a usarse. Por otro lado, existe una diferencia notable en la magnitud de los factores de impacto según los años en que fueron publicados los trabajos. No obstante, a título orientativo, se han utilizado los factores de impacto correspondientes al año 2000. Ello permite una aproximación a la calidad de las revistas utilizadas para publicar estos ensayos. Puede verse que sólo cinco

de ellas superan el factor de impacto 1.0 y que más de la mitad no están recogidas en el listado del Journal Citation Reports.

Lancet	1	10.232
Clinical Pharmacology and Therapeutics	1	5.275
Thrombosis Hemostasia	1	4.372
European Journal Clinical Pharmacology	1	1.729
Eur J End Surg	1	1.565
Gerontology	1	1.424
Drugs Exptl	1	0.897
Advances in Therapy	1	0.896
Clinical Drug Investigation	1	0.888
International Angiology	7	0.802
Phytomed	1	0.779
VASA	6	0.675
Arzneimittelforschung	2	0.671
Angiology	4	0.628
J Cardio Surg	1	0.573
Phlebology	7	0.571
Clinical Hemorheology	1	0.553
Meth find	1	0.543
Current Therapeutic Research	4	0.519
Fitoterapia	1	0.278
MedWelt	3	0.061
Angeiologie	2	-
Angiologica	2	-
Annales Cardiologie Angiologie	1	-
Archiv Int Pharmacodyn Ther	2	-
Clinica Terapeutica	4	-
Folia Angiol	1	-
Fortschr Med	1	-
Gaz Med	2	-
Int J Microcir	1	-
J Pharm Med	1	-
JIM	1	-
Minerv Cardio	1	-
Minerv Med	1	-
MMW	1	-
Phlebol Proktol	1	-
Phlebologie	4	-
Practitioner	2	-
Schweiz Rundschau	1	-
Therapiewoch	2	-
Ugeskr Leg	1	-
Z Hautkr	1	-
Z.F.Allgemei	1	-
Zeitschr	1	-

Tabla 7.1. Revistas en las que se han publicado los ensayos analizados

## 2. Cronología de las publicaciones

Como se señaló en Material y Método, la búsqueda se inició en 1967, año de puesta en funcionamiento de la base de datos MEDLINE. Desde entonces han transcurrido casi 35 años, y resulta interesante conocer la evolución cronológica del número de publicaciones relativas al tema, lo que es un indicio del grado de interés de los fabricantes de venotónicos, de los investigadores en IVC y de los editores de las revistas por el tema. En la Figura 7.1. se muestra el número de publicaciones por quinquenios.

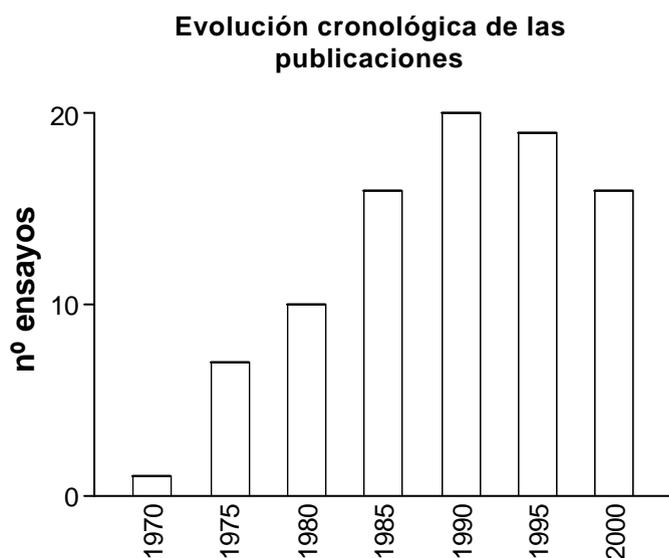


Figura 7.1. Evolución cronológica de las publicaciones de ensayos clínicos de venotónicos.

Se aprecia que entre los años 1985 a 1995 se produjo la mayor parte de las publicaciones, probablemente coincidiendo con la etapa de introducción en el mercado

europeo de algunos de los fármacos de mayor uso. En cualquier caso, a partir de aquel momento la tendencia es a la baja, hecho al que puede estar contribuyendo la inexistencia de nuevos principios activos en este campo, o a la falta de nuevas indicaciones clínicas para los ya existentes.

### 3. Idioma utilizado para la publicación.

Los idiomas en que se han comunicado los resultados de los estudios clínicos sobre venotónicos se muestran en la Figura 7.2 .

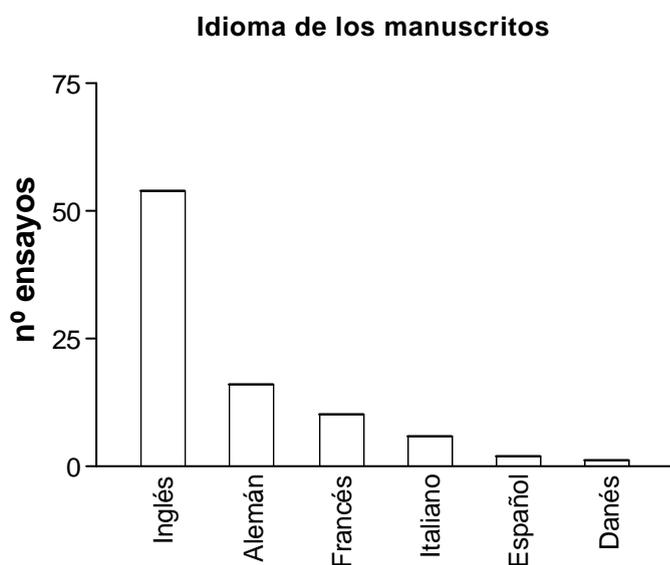


Figura 7.2. Idiomas utilizados en la publicación de los ensayos sobre venotónicos.

Llama la atención la abultada diferencia en favor del inglés, a pesar de que, como se verá enseguida, ni los productos comercializados son originarios del área angloparlante ni los trabajos han sido realizados en países de habla inglesa.

#### 4. Países originarios de los estudios.

En la Figura 7.3 se resumen estos datos

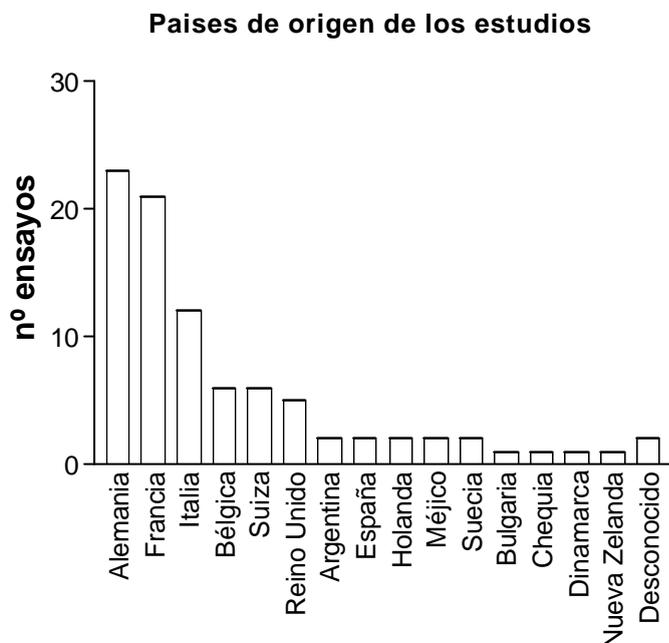


Figura 7.3. Países donde se llevaron a cabo los estudios publicados.

Como acaba de indicarse en el apartado anterior, los países con una mayor producción bibliográfica en el campo de los venotónicos no son angloparlantes, destacando sobremanera la inexistencia de estudios realizados en los Estados Unidos de América, lo que contrasta con el elevado número de artículos escritos en inglés.

#### 5. Especialización de los Centros donde se realizaron los ensayos.

Se analizó si los centros sanitarios donde se llevaron a cabo los estudios poseían un perfil asistencial acorde con el tema o eran centros no especializados. En la Figura 7.4 se muestran los resultados.

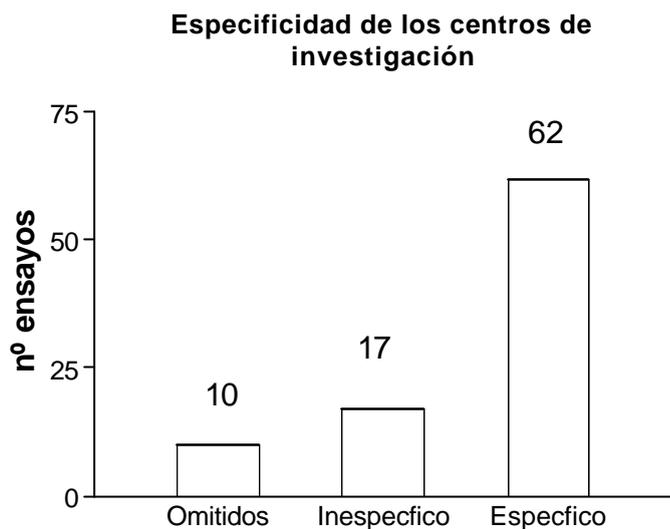


Figura 7.4. Especialización de los centros donde se realizaron los ensayos.

Como puede verse, en la mayoría de los casos las observaciones fueron realizadas en Centros especializados.

## 6. Experiencia de los investigadores

En este apartado se valoró la experiencia de los autores en el tema. Para ello se comprobó si los autores se hallaban autocitados en la bibliografía expuesta. Aunque se trata de un procedimiento indirecto, se consideró que el estar autocitados suponía poseer una alguna experiencia en el asunto.

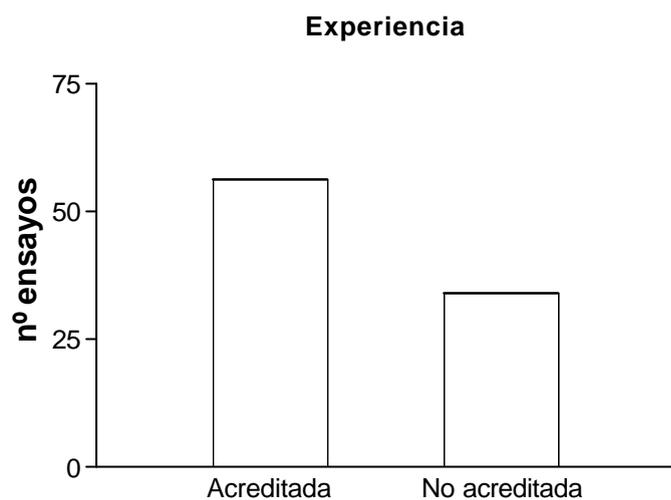


Figura 7.5. Experiencia de los investigadores en el tema objeto de estudio.

En la figura 7.5 puede apreciarse que en 56 casos los autores poseían alguna experiencia en el tema. O lo que es igual, aproximadamente una tercera parte de los autores aparentemente era la primera vez que llevaban a cabo un trabajo en este campo.

### 7. Estructura formal de los artículos.

También se analizó la calidad del resumen en cuanto a contenido y estructura.

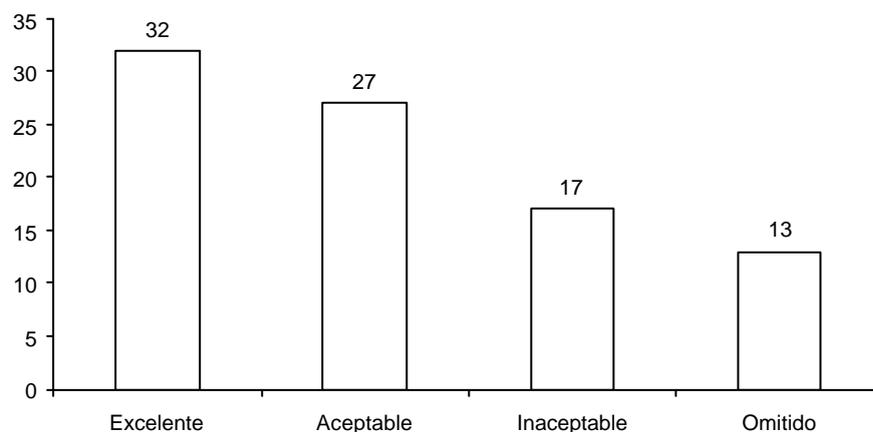
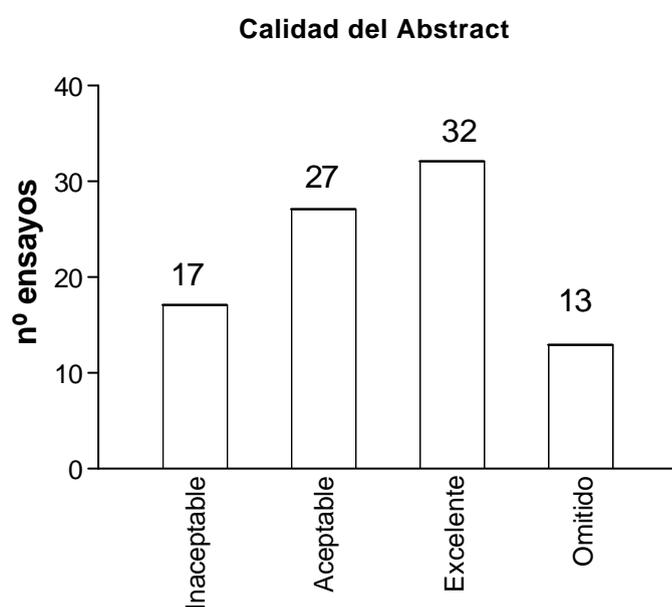


Figura 7.6. Calidad de los abstracts de los trabajos publicados

Se encontró que 6 trabajos poseían una estructura inaceptable, que en otros 22 había algún déficit pero eran aceptables y que, por último, 62 poseían una estructura conforme a los apartados clásicos, o sea, introducción, material y método, resultados, discusión y bibliografía .

Como puede verse en la Figura 7.7 en la mayor de las ocasiones el resumen tuvo una calidad suficiente, pero en 13 manuscritos fue omitido.



Otro tanto cabe decir de la bibliografía. Se indagó la pertinencia de las citas, así como el formato utilizado para su presentación.

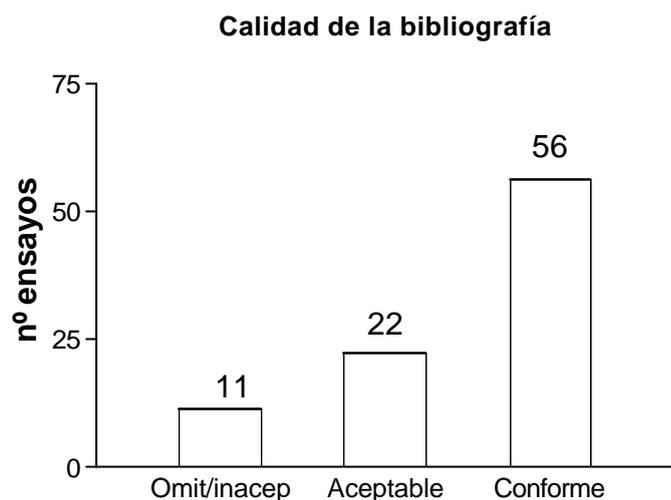


Figura 7.8.

En 22 casos se consideró aceptable, aunque con algún déficit; en ocho casos fue incluso omitida, y en tres fue presentada de manera inaceptable. Solamente se obtuvieron, por lo tanto, 56 trabajos con citas que satisfacen normas estandarizadas.

## 8. Definición de la hipótesis de trabajo

Se determinó el grado de precisión con que los autores definieron la hipótesis de trabajo o el objetivo concreto del ensayo. En este sentido, se consideró que un objetivo estaba correctamente formulado cuando contenía al menos los cuatro elementos definidores exigidos por la Medicina Basada en Pruebas: fundamentos o antecedentes, población o patología diana, intervención a llevar a cabo y variable clínica a medir.

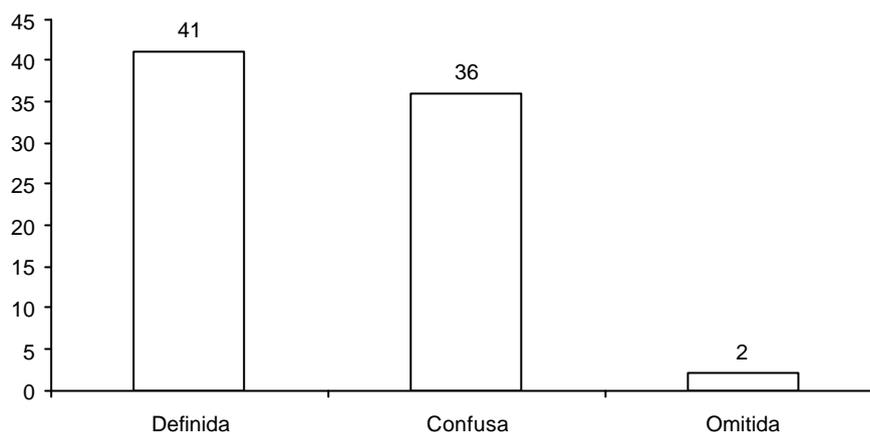


Figura 7.9. Precisión de la hipótesis de trabajo.

Se consideró que en 38 trabajos el objetivo no se había definido con precisión o incluso se había omitido.

### **9. Procedimiento de cegamiento de pacientes e investigadores.**

Aunque todos los ensayos fueron controlados frente a placebo, hubo un total de seis en que el enmascaramiento no fue mencionado; de ellos, dos tampoco mencionaron la aleatorización. Como es lógico dichos ensayos fueron excluidos del resto de los análisis. De los 83 restantes, en 13 no se explicitó la manera en que se había llevado a cabo el cegamiento. Y por otro lado, hubo 13 ensayos que no indicaron haber aleatorizado la muestra. Y de los 76 restantes en 11 no se explicitó la manera en que se había llevado a cabo este procedimiento.

También es un dato de interés que cinco trabajos fueron realizados por asignación quasi-aleatoria utilizando procedimientos no exactamente al azar (números pares e impares, un paciente de cada cinco a un determinado tratamiento, etc.).

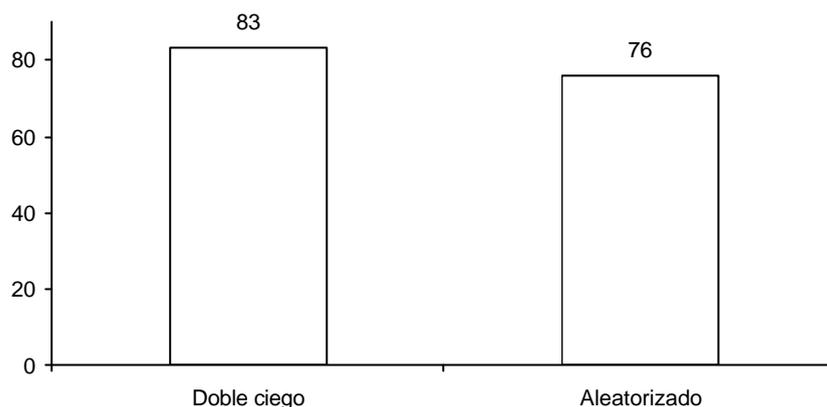


Figura 7.10. Cegamiento y aleatorización de los ensayos.

## 10. Tipo de ensayo

De los 89 ensayos recopilados hubo nueve cruzados. Los 80 restantes fueron llevados a cabo en grupos paralelos.

## 11. Criterios de selección de los pacientes

Como puede verse en la Figura 7.11 en 25 ensayos (casi 1/3 del total) los criterios mediante los cuales se seleccionaron los pacientes fueron descritos de manera deficitaria y en otros 8 fueron completamente omitidos. Aún así, en la mayoría de los casos los criterios de selección estuvieron suficientemente definidos.

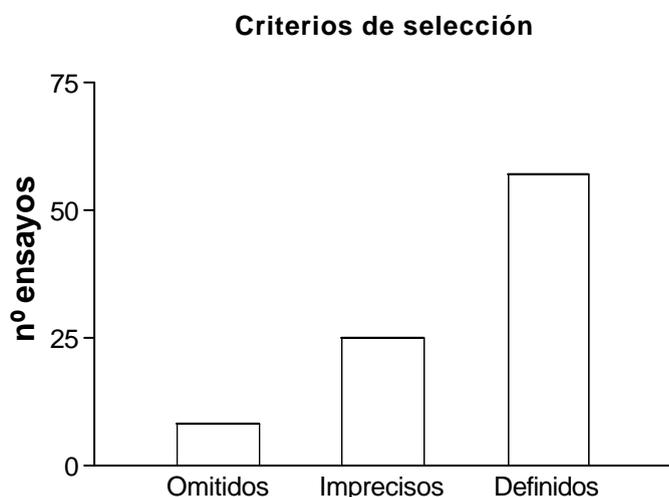


Figura 7.12. Definición de los criterios de inclusión.

## 12. Características demográficas de los pacientes sometidos a ensayo.

Distribuidos en los 89 ensayos se estudiaron un total de 7141 pacientes. De ellos 3801 fueron sometidos a tratamiento con principios activos y 3159 con placebo.

La edad promedio se situó en torno a los 45-50 años, oscilando entre los 16 y los 70 años. Este dato fue omitido en 13 publicaciones.

La distribución por sexos fue omitida en 20 artículos. En el conjunto de los ensayos la proporción fue de 80.1% mujeres (3803), 19.9% hombres (511).

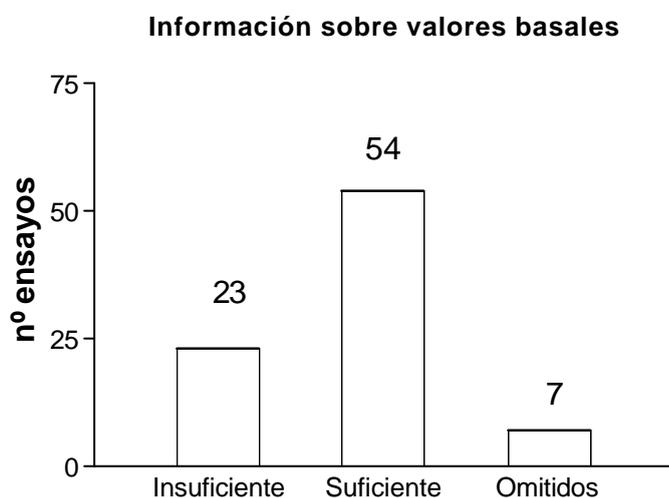


Figura 7.13. Características demográficas de los pacientes estudiados.

## 13. Homogeneidad basal de los grupos sometidos a tratamiento.

En 23 publicaciones no se halló una información suficiente sobre las condiciones basales de los pacientes incluidos en los ensayos. Es decir, se careció de información sobre la edad, o el sexo, o el grado de insuficiencia venosa. Incluso, hubo cinco publicaciones en las que se omitió por entero la descripción de dichas variables. Por lo tanto, en ninguno de estos casos pudo valorarse si los grupos de tratamiento eran

suficientemente homogéneos. En las 61 publicaciones restantes se dio información suficiente de estos detalles y se pudo dictaminar que los grupos eran suficientemente homogéneos.

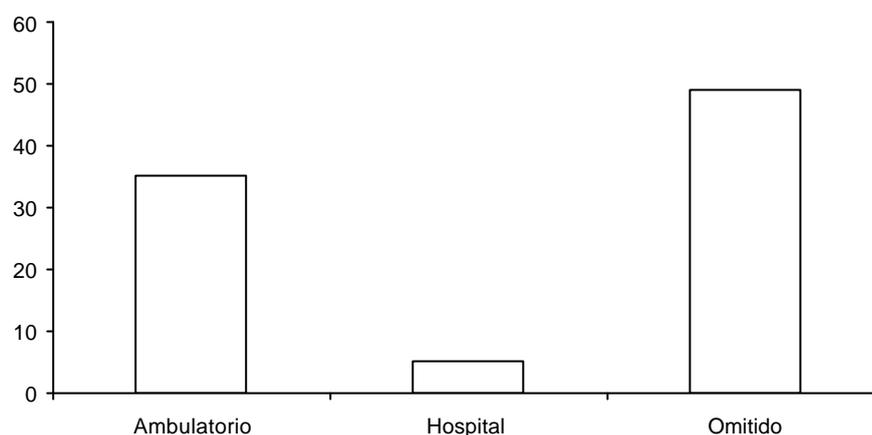


Figura 7.14. Ambito de los estudios.

La insuficiencia venosa crónica es una enfermedad que no requiere hospitalización, salvo casos excepcionales. En tal sentido, se supone que los pacientes incluidos en los ensayos son de tipo ambulatorio; no obstante, se comprobó si este dato quedaba explícitamente señalado en las publicaciones estudiadas. Sólo en 32 ocasiones (1/3 del total) se indicó que eran pacientes ambulatorios, en cinco casos pacientes hospitalizados y en 53 se omitió cualquier referencia a este dato.

#### **14. Consentimiento informado de los pacientes.**

Se asume que los estudios publicados fueron llevados a cabo de acuerdo con las normas éticas aprobadas por las convenciones internacionales. A pesar de ello, se quiso comprobar si las publicaciones recogían explícitamente que los pacientes habían dado su consentimiento a participar en el estudio en cuestión.

En 33 publicaciones aparece expresamente recogido el dato, en el resto (57) no hubo mención alguna al asunto.

### 15. Fármacos estudiados

En el tratamiento de los pacientes se utilizaron un total de 21 preparados diferentes, agrupados en diez grupos terapéuticos distintos. En la tabla 7.2 se detallan los datos.

<b>Grupo químico o terapéutico o farmacognóstico</b>	<b>Fármaco</b>	<b>Número de publicaciones</b>
Benzopironas	Extracto de Centella asiatica	2
Antagonistas del Calcio	Flunarizina	2
Cromocarbo	Cromocarbo	1
Dobesilato cálcico	Dobesilato cálcico	7
Alcaloides dihidrogenados del ergot	Dihidroergotamina	2
Flavonoides	Diosmina	9
	Hidrosmína	2
	Hidroxietil rutósidos	24
	Extracto de hoja de parra	1
	Pycnogenol	2
	Rutina	2
Ginko biloba	Extracto	1
Saponósidos esteróidicos	Extracto de ruscus aculeatus	13
Saponósidos triterpénicos	Escina	3
Sulfomucopolisacárido	Sulfomucopolisacárido	3
Asociaciones	Flavonoide+benzopirona	1
	Flavonoide+ergot	1
	Ruscus + hesperidina	6
	Ergot+rutina+escina	1

Tabla 7.2. Tipos de venotónicos utilizados en los tratamientos estudiados.

Por consiguiente el mayor contingente de trabajos fue acaparado por:

flavonoides (diosmina, hidroxietilrutósidos, hidrosmina), saponósidos esteroidicos y dobesilato. Por lo tanto, los flavonoides son los fármacos sobre los que existe mayor información.

### **16. Pauta de administración**

Teniendo en cuenta que la relación dosis:efecto es la piedra angular de la farmacología, es importante disponer de este dato en relación con cada uno de los productos empleados. Lógicamente la pauta depende del principio activo utilizado. En la tabla 7.3. aparecen las dosis diarias utilizadas en el caso de los principios activos únicos más frecuentemente estudiados. Sólo se expresa la dosis diaria más habitualmente utilizada en los ensayos.

Diosmina	1000 mg
Dobesilato	1500 mg
HR	1000 mg
Ruscus	6 cápsulas

Tabla 7.3. Dosis diaria de venotónicos más frecuentemente utilizadas en los estudios.

### **17. Duración del tratamiento**

Por tratarse de una enfermedad crónica es de esperar que los estudios se realicen durante un tiempo prudencialmente largo. Se consideró que la evaluación de un venotónico exige un período de seguimiento de tres-cuatro semanas como mínimo; por ello, nos

interesó conocer los ensayos en que se previó una visita médica al final de cuatro semanas de tratamiento. En la figura 7.15 se exponen los datos obtenidos:

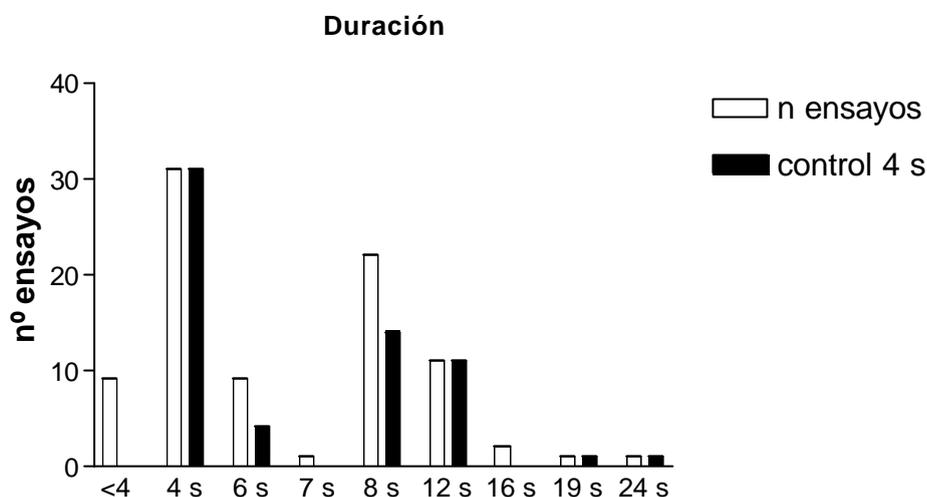


Tabla 7.15. Ensayos en los que hubo una visita médica a las cuatro semanas.

Con estos datos se puede identificar dos tipos de estudios: uno, el más numeroso, en que los pacientes fueron tratados durante 4 semanas y otro en que lo fueron durante 8 semanas.

Un detalle de importancia en la terapéutica de la IVC, dada la influencia estacional en la intensidad de la sintomatología, es conocer si los ensayos tuvieron duración suficiente como para incluir un cambio estacional, o al menos en qué período del año fueron llevados a cabo. Desafortunadamente dicha información sólo pudo obtenerse en once publicaciones; los ensayos implicados tuvieron una duración que osciló entre los 6 y los 24 meses.

### **18. Utilización de medias elásticas.**

Uno de los remedios físicos de eficacia reconocida en el tratamiento de la IVC es la utilización de medias elásticas. Por lo tanto, fue imprescindible contabilizar e identificar

los ensayos en los que esta circunstancia fue tomada en cuenta y de qué manera. En la figura 7.16 se resumen los resultados.

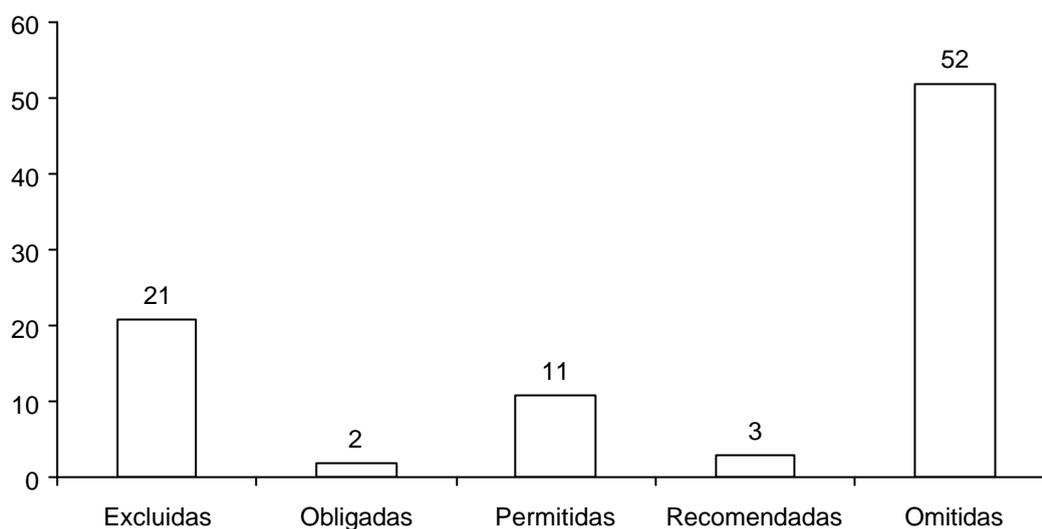


Figura 7.16. Utilización de medias elásticas en los estudios publicados.

Resulta evidente el abultado número de ensayos en los que se omitió cualquier referencia al uso de medias. Dado el factor de confusión que este hecho puede generar, esta variable tuvo un peso importante en el análisis de sensibilidad de los resultados del meta-análisis cuantitativo.

### **19. Inclusión de pacientes con úlcera varicosa**

Aunque en los trabajos incluidos en el meta-análisis definitivo se señala el estadio evolutivo de la enfermedad conforme a la clasificación de Widmer, la presencia de pacientes con úlcera varicosa es un índice de avanzado desarrollo de la enfermedad, y por consiguiente, de una posible resistencia al tratamiento farmacológico. Por ello se identificaron los ensayos en los que se mencionó la presencia de este tipo de pacientes.

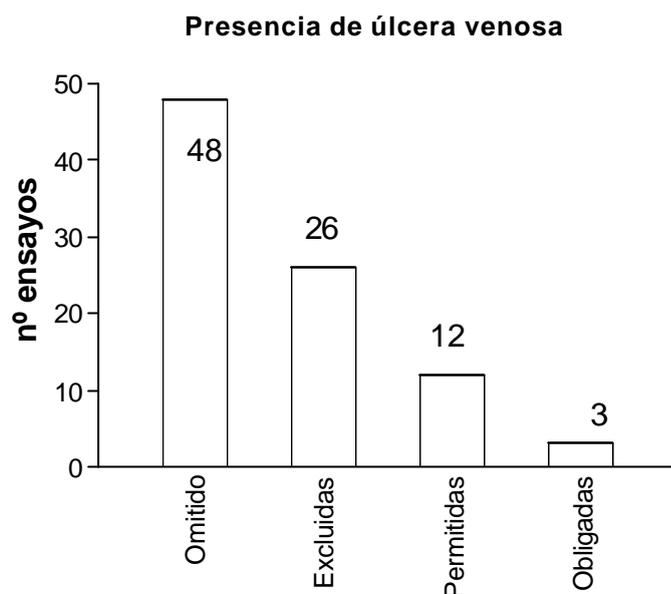


Figura 7.17. Pacientes afectados de úlcera varicosa en los ensayos publicados.

En 26 ensayos la presencia de úlceras constituyó un criterio de exclusión; en tres, por el contrario, constituyó uno de los criterios de inclusión; en 12 su presencia fue permitida y en 46 no pudo determinarse.

## 20. Adherencia al tratamiento

El número de artículos en que se hizo una mención explícita a la adopción de alguna medida tendente a controlar el cumplimiento de la prescripción por parte de los pacientes fue de 13. En los 76 restantes se omitió cualquier referencia al asunto.

## 21. Blanqueo previo

En 33 artículos se mencionó la introducción de un período de blanqueo de la medicación que venían tomando los pacientes. Dicha información se omitió en los 56 artículos restantes.

## **22. Control de los tratamientos simultáneos.**

Los tratamientos simultáneos con capacidad para modificar, tanto en sentido positivo como negativo, la respuesta a los venotónicos fueron controlados en 49 ensayos. En ocasiones, un determinado tipo de tratamiento fue causa de exclusión y en otros solamente se registró su existencia a efectos de un análisis "post hoc".

## **23. Síntomas medidos**

Hubo 16 ensayos que evaluaron el efecto del tratamiento sobre la función venosa exclusivamente por procedimientos instrumentales. Y hubo 15 en que se midieron exclusivamente los síntomas subjetivos. En el resto, es decir, en 59, se midieron simultáneamente los síntomas subjetivos y la función venosa por procedimientos físicos.

## **24. Descripción del método utilizado en la valoración de la sintomatología subjetiva**

Este es uno de los aspectos cruciales en la presente revisión. La fiabilidad de la medición viene determinada por el procedimiento empleado. En tal sentido, es importante conocer si dicho método fue descrito con suficiente detalle, ello con independencia de su fiabilidad y sensibilidad, aspectos éstos que serán tratados en otro lugar.

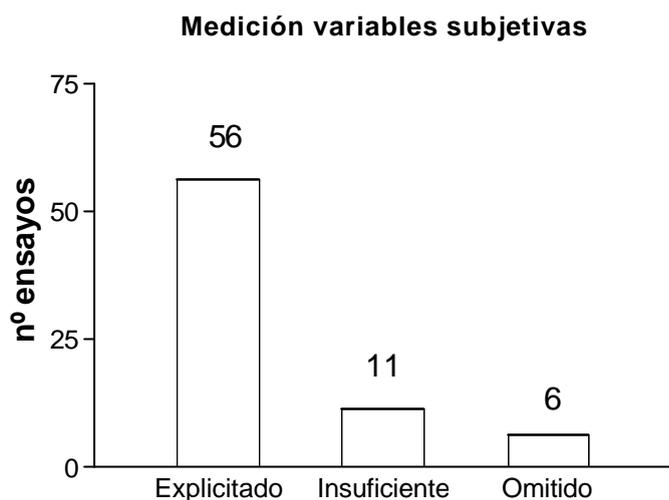


Figura 7.18. Descripción del método para la medición de la sintomatología.

En primer lugar, conviene resaltar que no todos los ensayos utilizaron la medición de la sintomatología subjetiva, es decir, en un número no desdeñable se midió solamente la función venosa mediante procedimientos instrumentales. Y por último, hubo otros en que la medición abarcó ambos tipos de variables.

En 58 ensayos se aceptó como suficiente la descripción del método y en 13 la descripción fue insuficiente.

## 25. Presentación de los resultados correspondientes a los síntomas subjetivos

En primer lugar los síntomas manifestados por los pacientes y valorados por los investigadores fueron los siguientes:

- dolor o molestias en las piernas
- pesadez de piernas
- cansancio o fatiga
- sensación de tensión
- piernas inquietas
- calambres
- prurito o parestesias o quemazón u hormigueo.

A ellos se añaden dos síntomas valorados subjetivamente por el médico:

- edema o tumefacción
- alteraciones tróficas cutáneas.

Por último, hubo investigadores que evaluaron de manera global el resultado del tratamiento. En general, este dato se obtuvo de distintas maneras: combinando los resultados en los diferentes síntomas, por el grado de satisfacción del paciente o por la impresión general del médico.

Las variables subjetivas fueron medidas en su totalidad mediante escalas tipo Lickert con un número heterogéneo de categorías, habitualmente cuatro (oscilando entre tres y nueve). A partir de sus observaciones, los investigadores presentaron los resultados en formas diferentes:

- a) tablas de contingencia 2x2, es decir, número de pacientes mejorados en cada brazo de tratamiento en relación al número total de tratados con cada producto,
- b) como porcentaje de pacientes mejorados en cada brazo,
- c) como cambio en la distribución de frecuencias del número de pacientes que presentaban un síntoma con una determinada intensidad,
- d) como cambio en la puntuación media de la intensidad de los síntomas, acompañado o no de estimadores de dispersión,
- e) como representación gráfica de cualquiera de las alternativas anteriores.

Debido a que el meta-análisis con variables ordinales o binarias, como las anteriores, entraña un cálculo matemático que requiere conocer con exactitud el tamaño de la muestra y la frecuencia con que se presenta un determinado evento en cada brazo,

solamente podían resultar útiles los resultados presentados en forma de tablas de contingencia 2x2 o aquéllos en que fuera posible obtenerlas a partir de los datos presentados, es decir de porcentajes, de gráficos o de variación en la distribución de frecuencias. Las variaciones en la puntuación media de la intensidad, aunque orientativos de la respuesta al fármaco, no son aprovechables para el cálculo ni aceptables estadísticamente por tratarse de una variable discontinua analizada por un procedimiento paramétrico. En definitiva el número de trabajos de los que pudo obtenerse datos computables se resumen en la tabla 7.4. Como puede verse, el número de trabajos por cada síntoma, o incluso el de aquellos en que se midieron de manera simultánea las variables de mayor peso, hacía concebir la realización de un análisis cuantitativo que produjera resultados consistentes. Sin embargo, cuando se consideraron solamente los ensayos realizados en régimen doble ciego, randomizados y con control de abandonos las anteriores cifras se redujeron en la manera en que se presentan en la segunda columna de la misma tabla.

Síntoma	<b>Modalidad de presentación de resultados</b>							
	Tabla 2x2		Gráficos		Puntuación media		Resultados narrativos	
	Todos	Selec	Todos	Selec	Todos	Selec	Todos	Selec
Pesadez	27	12	12	2	11	7	2	0
Dolor	24	16	7	2	11	6	2	0
Calambres	18	8	5	0	9	2	1	0
Edema	15	7	4	7	9	5	1	0
Global	14	7	6	3	4	2	4	1
Parestesia	11	4	6	0	7	5	2	0
Tensión	10	5	6	1	6	3	2	0
Cansancio	8	3	3	0	3	1	1	0
Tróficos	7	5	1	0	3	1	1	0
Piernas inquietas	5	2	0	0	1	0	1	1

Tabla 7.4. Número de ensayos en los que fue posible obtener datos computables según síntomas. La columna señalada con "selec" indica los trabajos en que se añadió la condición de que fueran ciegos, randomizados y con control de abandonos.

Si se tiene en cuenta que los resultados obtenidos por agregación de trabajos sólo tienen valor cuando los tests de homogeneidad lo permiten, así como el hecho de que el control del uso de medias elásticas o de tratamientos simultáneos son clave para la interpretación de los resultados, el número de trabajos finalmente disponibles disminuyó aún más, por lo que puede entenderse que en muchos casos no pudiera llevarse a cabo un análisis estratificado de todos los síntomas.

26. Presentación de los resultados correspondientes a medición instrumental de la función venosa.

La función venosa fue evaluada en un numeroso grupo de ensayos mediante procedimientos estandarizados. Las variables que aportan dichos procedimientos son de tipo continuo. En este caso para que los datos obtenidos puedan ser computados es necesario disponer de valores promedio basales y finales en cada grupo acompañado de un estimador de dispersión, habitualmente la desviación o el error estándar.

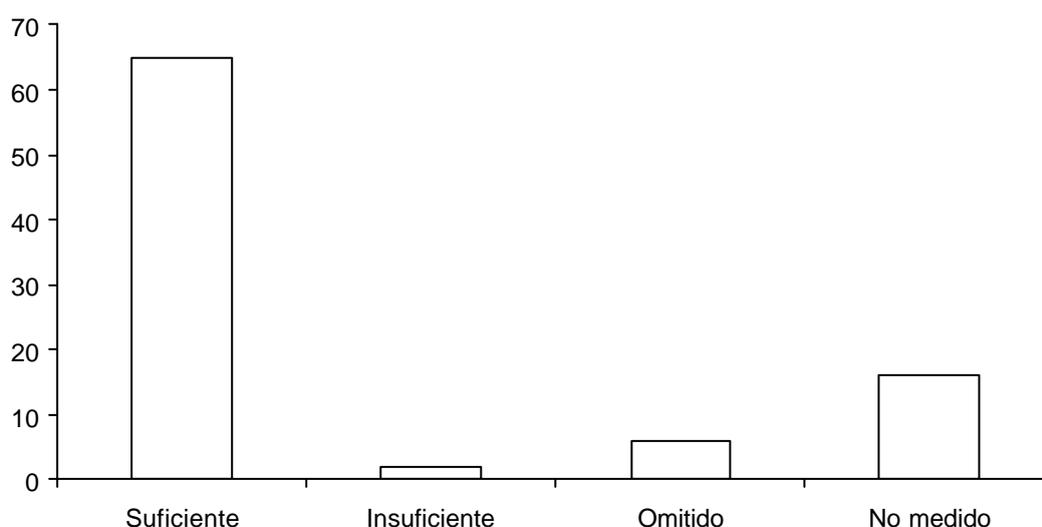


Figura 7.19. Descripción de resultados medidos instrumentalmente.

En general, este tipo de resultados fueron presentados por los autores como valores absolutos antes y después del tratamiento en cada brazo, con su desviación o error estándar, y también como la diferencia antes-después y su correspondiente desviación. En los casos en que no se aportaron los datos con claridad, o en los que se omitió alguno de ellos, se optó por no incluirlos en el análisis final. Solamente se admitió la transformación del error en desviación utilizando para ello la opción menos conservadora.

Los procedimientos utilizados fueron la perimetría mediante cinta métrica, la volumetría por desplazamiento, el doppler y la pletismografía con instrumentos de diferente clase y funcionamiento. Estimadores indirectos de la función venosa medidos por algunos investigadores fueron la reografía de luz inversa y la  $pO_2$  y  $pCO_2$  transcutáneas. Algunos, por último, midieron también algunas variables hemorreológicas y de agregación plaquetaria.

En primer lugar se identificaron los trabajos en los que se hacía una descripción suficiente del método de medición utilizado (figura 7.19). 66 publicaciones hicieron una adecuada descripción del procedimiento.

El número de trabajos en que fue posible encontrar resultados aptos para su computación meta-analítica se muestra en la tabla 7.5. El resto se encuentra en la Tabla de datos generales.

Perimetría en valores absolutos con desviación estándar	7
Perimetría como diferencia antes-después con desviación estándar	4
Volumetría en valores absolutos con	4

desviación estándar	
Perimetría como diferencia antes-después con desviación estándar	5

Tabla 7.5. Trabajos aptos para su computación.

En el caso de las variables objetivas se podría adoptar una actitud menos rigurosa en relación con la necesidad del cegamiento de los pacientes. Sin embargo debido a las deficiencias generales detectadas en muchos de estos trabajos se prefirió mantener los criterios generales de selección ya indicados.

#### 27. Control de abandonos y retiradas del tratamiento.

En 57 publicaciones se hizo mención expresa de las características de los pacientes que abandonaron los tratamientos y sus causas.

#### **28. Análisis por intención de tratar**

De las publicaciones en las que se reportó la existencia de abandonos, en 14 de ellas los investigadores mencionaron haber llevado a cabo un análisis por intención de tratar.

#### **29. Idoneidad del análisis estadístico**

Como puede verse en la figura 7.20, en diez publicaciones el análisis estadístico se consideró incorrecto (criterios incorrectos de elección del procedimiento) y en otras diez se omitió cualquier tipo de estudio. En las 70 restantes el análisis fue adecuado.

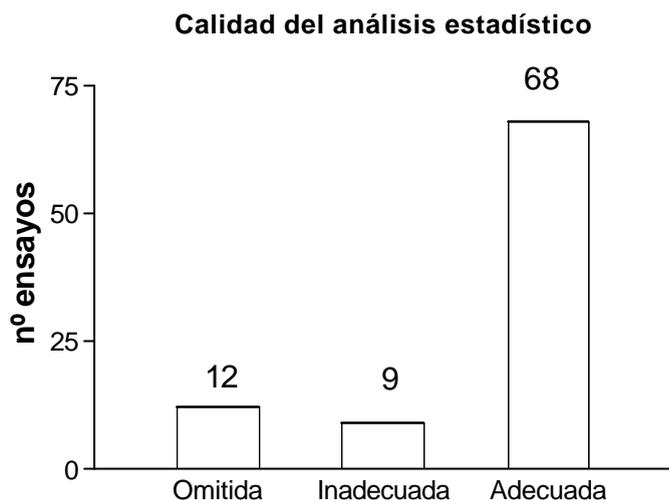


Figura 7.20. Idoneidad del análisis estadístico de los resultados de los ensayos.

### 30. Cálculo del tamaño de la muestra

Llama la atención que solamente uno de los ensayos mencionó haber llevado a cabo el cálculo del tamaño de la muestra “a priori”.

### 31. Descripción de las reacciones adversas

Para establecer con ciertas garantías el perfil de seguridad de un fármaco, las valoraciones farmacoepidemiológicas en la fase de postcomercialización son decisivas, lo que no quita para afirmar que el conocimiento de las reacciones adversas observadas o sospechadas durante los ensayos en fase III y IV tiene un valor indudable. En tal sentido se exploró la manera en que tales datos fueron presentados, particularmente si lo fueron de manera que fuera posible construir tablas de contingencia 2x2 y, si, además, había una descripción detallada de las reacciones por órganos y sistemas.

En 40 trabajos se encontraron datos para elaborar tablas 2x2, y de ellos, en 31 se aportaron datos detallados. Cuando se consideraron solamente aquellos realizados en régimen doble ciego, randomizados y con control de abandonos, quedaron 24, de los cuales hubo 16 que aportaron datos detallados de los síntomas atribuidos a las

reacciones adversas. En el meta-análisis cuantitativo que se describirá más adelante se aportarán en detalle los datos correspondientes a este apartado.

### 32. Calidad general de los ensayos

Según se indicó en Métodos, se utilizaron las escalas de Jadad et al. y la propuesta por la Colaboración Cochrane para medir la calidad de los ensayos. En las Figuras 7.21 y 7.22 se presentan los resultados obtenidos. Puede apreciarse que con la escala de Jadad fueron más numerosos los ensayos con 3 puntos, o sea, los designados como "alta calidad", aunque los de 2 puntos fueron también numerosos. Puede concluirse que se trata de una documentación de calidad moderada, lo cual se confirma por la medición con la escala de la Cochrane.

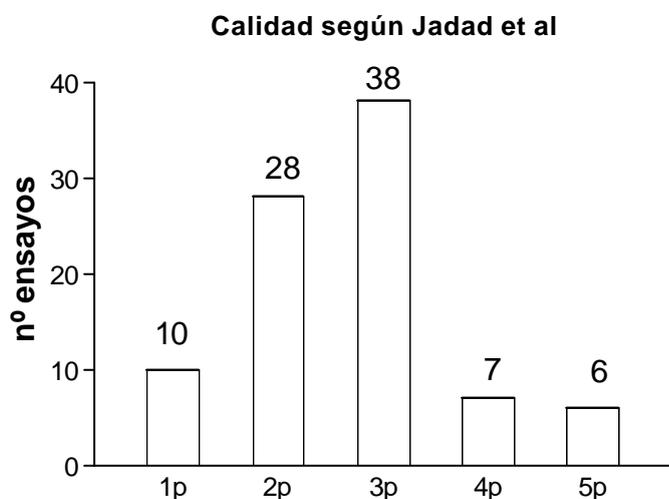


Figura 7.21. Calidad de los ensayos analizados según la escala de Jadad et al.

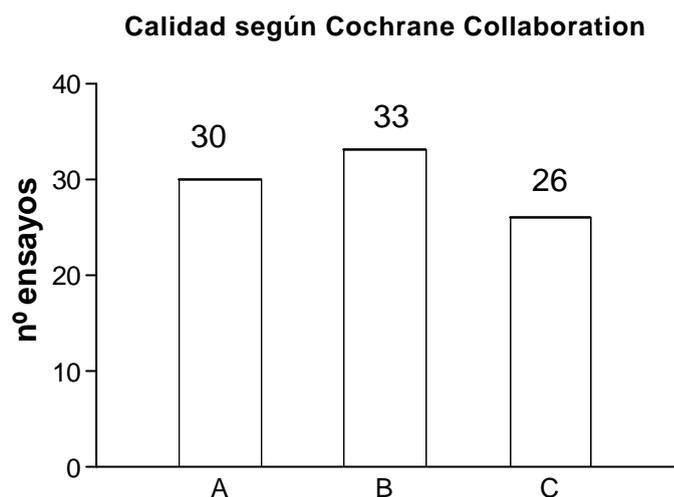


Figura 7.22. Calidad de los ensayos según la escala de Colaboración Cochrane.

Por otra parte, la evaluación realizada con la escala propuesta por nosotros (ver Material y Métodos) arrojó los siguientes resultados.

Puntuación promedio del conjunto de los ensayos (sobre 100 puntos):

Media	47,50
Mediana	47,5
Moda	36
Desviación estándar	17,37
Mínimo	10
Máximo	88,5

Por consiguiente, el conjunto de los trabajos no alcanza una puntuación media de “aprobado”, confirmando los resultados obtenidos con las otras escalas.

Por otro lado, los ítem evaluados y las puntuaciones medias obtenidas por cada uno de ellos se encuentran en la Tabla 7.6 .

1. Especialización del Centro de investigación	70
2. Experiencia de los investigadores	63
3. Calidad del abstract	51
4. Estructura formal del manuscrito	80
5. Calidad de la Bibliografía	75
6. Definición de Hipótesis	57
7. Doble ciego	93
<b>8. Descripción del cegamiento</b>	<b>15</b>
9. Aleatorización	85
<b>10. Descripción de la randomización</b>	<b>12</b>
11. Claridad de los Criterios de selec	64
12. Descripción de los abandonos	60
<b>13. Descripción del ámbito</b>	<b>29</b>
<b>14. Mención del Consentimiento</b>	<b>37</b>
15. Duración del tratamiento	89
16. Control a las 4 semanas	72
<b>17. Duración total del estudio</b>	<b>12</b>
<b>18. Mención a épocas del año</b>	<b>12</b>
<b>19. Control de Medias elásticas</b>	<b>24</b>
<b>20. Presencia de Ulceras</b>	<b>29</b>
<b>21. Control de Adherencia al trat.</b>	<b>15</b>
<b>22. Blanqueo previo</b>	<b>37</b>
23. Control de otros Tratamientos	55
24. Claridad de descripción de Métodos	57
25. Claridad de exposición de resultados	57
<b>26. Análisis por Intención de tratar</b>	<b>16</b>
27. Adecuación de la Estadística	76
<b>28. Calculo del Tamaño de la muestra</b>	<b>1</b>
<b>29. Descripción de Reacciones adversas</b>	<b>39</b>

<b>mediante tablas 2x2</b>	
30. Descripción de Reacciones adversas por síntomas	53
31. Calidad según Jadad et al	53

Tabla 7.6. Puntuación media obtenida por cada ítem sobre 100 puntos en el conjunto de los estudios. Con negrillas se destacan los ítems que obtuvieron una puntuación inferior al “aprobado”.

Destaca que solamente hubo un trabajo en que se calculó a priori el tamaño de la muestra. Así mismo, queda clara la insuficiente explicación de los procedimientos de cegamiento y de asignación aleatoria de los pacientes. Tampoco la duración del estudio y la época del año en que se realizó éste parece haber interesado a los autores. El control de medias elásticas, el de la adherencia al tratamiento y el blanqueo previo tampoco fue requisito cumplimentado por todos los autores. Por último, la descripción de las reacciones adversas no fue presumiblemente un objetivo claro de los estudios.

En general, los estudios tuvieron una presentación formal relativamente aceptable y fueron realizados en centros especializados por autores con experiencia en el asunto.

### **33. Resultados de los tratamientos**

Aunque la presente Memoria se ha centrado en la revisión cuantitativa de los datos existentes, no está demás, una vez presentadas las características generales de la documentación existente, disponer de una visión panorámica de las conclusiones de los investigadores. Para simplificar la presentación, los resultados se han incluido en una de las siguientes categorías:

Venotónico mejor que placebo: 86 ensayos

Venotónico peor que placebo: 0 ensayos

Venotónico igual a placebo: 2 ensayos

Eficacia dudosa: 1 ensayo

De acuerdo con esto, el resultado preliminar de nuestro análisis no debería dejar dudas sobre la eficacia del tratamiento venotónico. Sin embargo, la heterogeneidad de procedimientos y las deficiencias metodológicas más arriba apuntadas sugirieron la necesidad de llevar a cabo una revisión sistemática cuantitativa.

La intensidad de la mejoría no pudo deducirse de los datos publicados, en algunas ocasiones por inexistentes y en otras porque su cálculo podría resultar erróneo. En efecto, hubo muchas ocasiones en que los datos de disminución de intensidad de la enfermedad se expresaron por disminución en la puntuación promedio de las categorías de las escalas tipo Lickert llevando análisis estadístico inferencial paramétrico. Como ya ha quedado dicho, tal proceder es erróneo. En consecuencia, la intensidad de la mejoría se basó únicamente en el cálculo de la proporción de pacientes que mejora de un determinado síntoma.

34. Datos de estudios farmacoeconómicos y de calidad de vida.

Ninguno de los ensayos analizados tuvo como finalidad el estudio de variables farmacoeconómicas o de calidad de vida. Tampoco se pudo encontrar ninguno en que tales variables estuviesen presentes como objetivos secundarios.

**35. Conclusiones del análisis descriptivo previo al estudio cuantitativo.**

Del análisis general de la documentación puede deducirse que con la información disponible existen limitaciones para el abordaje de un estudio meta-analítico en las condiciones deseables. La inexistencia de directrices consensuadas para la evaluación clínica de este grupo de fármacos representa un problema cuya resolución, a efectos del presente estudio, hemos acometido tratando de controlar los factores de confusión que pudieran influenciar la interpretación de los resultados. De esta manera, un ensayo clínico ideal diseñado para la evaluación de la eficacia clínica de un venotónico debería contemplar las siguientes condiciones, como mínimo:

Placebo como grupo de control.

Régimen doble ciego

Aleatorizado

Grupos paralelos

Duración de 4 semanas, como mínimo

Tratamiento por vía oral.

Datos basales homogéneos para los grupos a tratar

Control de abandonos

Control de medias elásticas (exclusión u obligación, a ser posible)

Control de tratamientos simultáneos

Variables subjetivas expresadas como tablas 2x2

Variables objetivas expresadas como promedios y desviación estándar.

Pues bien cumpliendo simultáneamente con tales condiciones el número de trabajos disponibles para cada una de las variables se resume a continuación:

Dolor: 4 ensayos (3 con flavonoides, 1 con dobesilato)

Pesadez: 4 ensayos (3 con flavonoides, 1 con dobesilato)

Tensión: 1 (flavonoide)

Cansancio: 1 (flavonoide)

Calambres: 3 (2 flavonoides y 1 dobesilato)

Parestesias: 1 (dobesilato)

Alteraciones tróficas: 2 (flavonoides)

Edema maleolar: 3 (flavonoides)

Valoración global: 1 (flavonoides)

Reacciones adversas con tablas 2x2: 7 (6 flavonoides y 1 dobesilato)

Reacciones adversas descritas por síntomas: 7 (6 flavonoides y 1 saponósido)

Perimetría: 3 (flavonoides)

Volumetría: 1 (flavonoides)

Pletismografía: 1 ensayo (flavonoides)

TCpO<sub>2</sub>: 2 ensayos (flavonoides)

De acuerdo con estos datos es evidente que la consistencia del análisis que va a describirse cuenta con limitaciones importantes.

También queda clara la dificultad de llevar a cabo estudios comparativos por tipo de fármacos. Es decir, en su mayor parte los estudios han sido realizados con flavonoides y tan solo de manera esporádica con dobesilato o con saponósidos. Una importante conclusión es que el meta-análisis que se describe a continuación debe realizarse de acuerdo con el modelo randomizado pues no existe seguridad de que los efectos observados obedezcan enteramente a la intervención farmacológica.

## II. DETERMINACION DE LA EFICACIA CLINICA Y DE LA SEGURIDAD DE LOS VENOTONICOS

### A) META-ANALISIS CUANTITATIVO

#### Ensayos seleccionados

Como ya se indicó antes, se recopilaron **90** ensayos comparativos con placebo, cuyas características generales se muestran en la tabla general. Pero uno de ellos, el publicado por Balmer et al, fue excluido, a pesar de satisfacer los requisitos de inclusión. La razón para ello fue que los resultados fueron expresados en número de piernas mejoradas en lugar de número de pacientes. Esto introduce una diferencia insalvable en el cálculo de los resultados. De ahí que el número de ensayos a considerar inicialmente fue de **89**. No obstante, una segunda criba se hizo atendiendo a otros criterios cuyo cumplimiento se consideró imprescindible. En la **Tabla 7.7** se señalan las razones de la exclusión de otros trabajos. Se cita únicamente el primer autor.

AUTOR	CAUSA DE LA EXCLUSION, EN SU CASO
Allegra	No se pudo incluir para evaluar la eficacia porque solamente hay resultados computables para las reacciones adversas.
Altenkämper	Incluido inicialmente
Arcangeli	Incluido inicialmente
Balmer	No se puede aceptar por medir piernas en lugar de personas
Basellini	No se pudo incluir para evaluar la eficacia porque no hay resultados computables para ninguna variable
Belcaro	No es ciego
Bergqvist	Incluido para medir síntomas objetivos y reacciones adversas
Biland	Incluido inicialmente
Binaghi	Incluido inicialmente para variables objetivas.
Boisseau	Excluido por no llegar a 4 semanas y no medir variables relacionadas con la IVC

Brami	Excluido por omitir la dosis y expresar los resultados de manera no computable
Burnand	Incluido inicialmente para variables objetivas
Capelli	Diseño cruzado. Resultados no computables.
Casley-Smith	Incluido inicialmente
Cesarone	Incluido solamente para medir variables complementarias
Chassignole	Incluido
Cloarec	Inicialmente incluido
Corsi	Inicialmente incluido
Danielsson	Inicialmente incluido
De Donato	Excluido porque la aleatorización no fue correcta.
De Jongste	Incluido inicialmente
De Parades	Incluido solamente para reacciones adversas
Diebschlag	Resultados no computables: hay tres grupos.
Diehm a	Resultados no computables
Diehm b	Resultados no computables
Domínguez	Incluido
Duchene Marullaz	No se explicita que sea randomizado y los resultados no son computables
Elbaz	Incluido inicialmente
Fermoso	Incluido inicialmente
Fernando	Incluido inicialmente
Fitzgerald	Resultados no computables
Friederich	Es cruzado
Gilly	Incluido inicialmente
Guilhou	Incluido solamente para estudio de reacciones adversas
Haase	Incluido inicialmente
Hachen	Incluido inicialmente
Ihme	Incluido inicialmente
<b>Incandela</b>	<b>Resultados no computables</b>
<b>Jaeger</b>	Incluido inicialmente
<b>Kiesewetter</b>	<b>Dos niveles de dosis. Los subjetivos no computables</b>
<b>Klüken</b>	<b>Incluido inicialmente</b>
<b>Koscielny.</b>	<b>Resultados no computables</b>
Kriner	Excluido por omitir edad y sexo y por administración tópica simultáneamente
<b>Lambelet</b>	<b>Resultados no computables</b>
<b>Lange</b>	<b>Excluido por no ser randomizado y resultados no computables</b>
<b>Languillat</b>	<b>Resultados no computables, no hay constancia de aleatorización</b>
<b>Laurent</b>	<b>Incluido solamente para estudio de RAM</b>
<b>Le Devehat a</b>	<b>No es ciego</b>
<b>Le Devehat b</b>	<b>Excluido por diseño atípico</b>
<b>Leyh</b>	<b>Incluido solamente para estudio de reacciones adversas</b>

Lozes	Excluido por no randomizar, discordancias en la "n" y resultados no computables
MacLennan	Incluido
Neumann	Incluido para variables objetivas
Neumann-Mangoldt	Incluido para análisis global y para RAM
Nikolova	Excluido por resultados no computables
Nocker a	Excluido por resultados no computables
Nocker b	Excluido por resultados no computables
Parrado	Incluido solamente para reacciones adversas
Partsch	Es cruzado. Excluido
Pecchi	Inicialmente incluido
Pedersen	Incluido
Petrassi	Inicialmente incluido pero con reservas
Pfister	Cruzado
Pflug	Cruzado y no randomizado
Pointel	Resultados no computables. Hay dos niveles de dosis
Prerovsky	Cruzado
Pulvertaft 1983	No hay constancia de que sea ciego y randomizado
Pulvertaft	No randomizado
Renton	No hay constancia de que sea ciego y resultados no computables
Rieger	Diseño atípico. Válido para estudio de reacciones adversas.
Rish	No hay constancia de que sea randomizado
Roeckaerts	Datos no computables
Roekaerts	Datos no computables
Rudofsky a	Solamente para reacciones adversas
Rudofsky b	Datos no computables
Schuller-Petrovic	Incluido para reacciones adversas
Sentou a	No hay constancia de que sea randomizado
Sentou b	No se incluye la "n" de pacientes
Spano	Cruzado. No hay constancia de que sea ciego y randomizado
Spinella	Incluido inicialmente
Strauss	Utilizar solamente en la discusión
Thiollet	Resultados no computables
Tsouderos	Incluido con reservas: no cita edad ni sexo, resultados en parte no computables
Unkauf	Incluido inicialmente pero con reservas por diseño atípico.
Van Cauwenberge	Hay dos ensayos. Incluido uno de brazos paralelos.
Vin.	Incluido inicialmente
Widmer	Incluido inicialmente
Zuccarelli	Resultados no computables

Tabla 7.7. Ensayos clínicos considerados en nuestro estudio

## RESULTADOS CORRESPONDIENTES A LOS SINTOMAS SUBJETIVOS.

### Dolor

#### Efectos globales

Este síntoma fue evaluado en 15 ensayos (Figura 7.23). A pesar de que se observa un efecto favorable al tratamiento con venotónicos, los resultados muestran una elevada heterogeneidad, y, por lo tanto, no es posible su agregación. Por consiguiente el análisis no permite concluir que, globalmente, los venotónicos mejoren el síntoma dolor.

Review: Venotónicos en la insuficiencia venosa crónica  
 Comparison: 02 Dolor  
 Outcome: 01 Efectos sobre el dolor

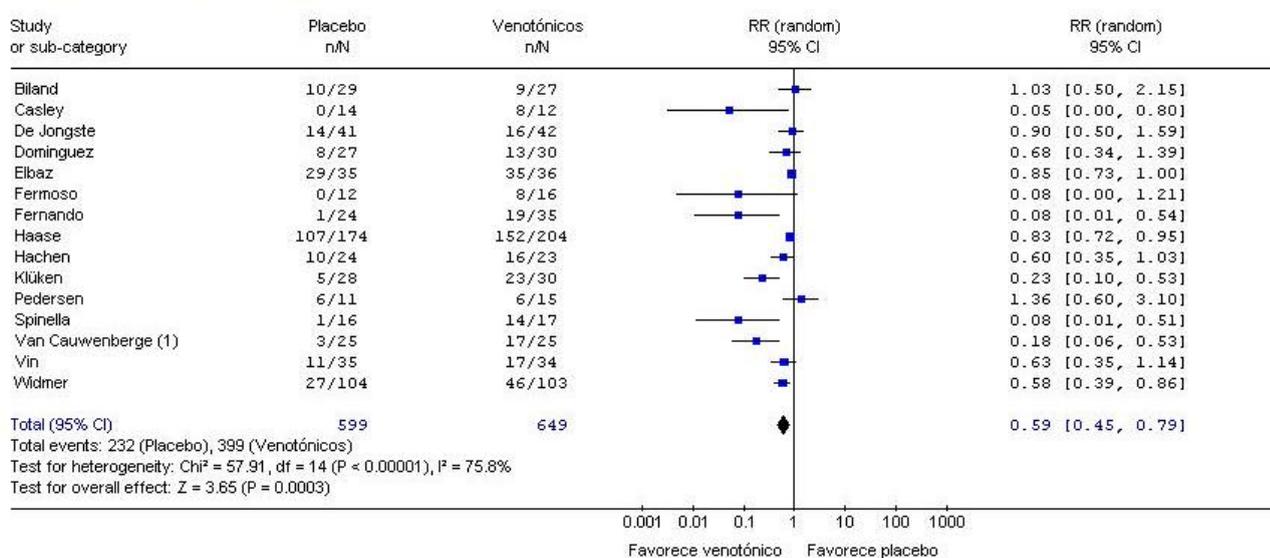


Figura 7.23. Efecto del conjunto de los venotónicos sobre el síntoma dolor.

## Efectos de los flavonoides sobre el dolor

Ocho ensayos valoraron el efecto de los flavonoides (Figura 7.24): cuatro con rutósidos, dos con hidrosmina y uno con diosmina. De nuevo existe heterogeneidad a pesar de que el resultado, aunque no de manera clara, es favorable a los venotónicos.

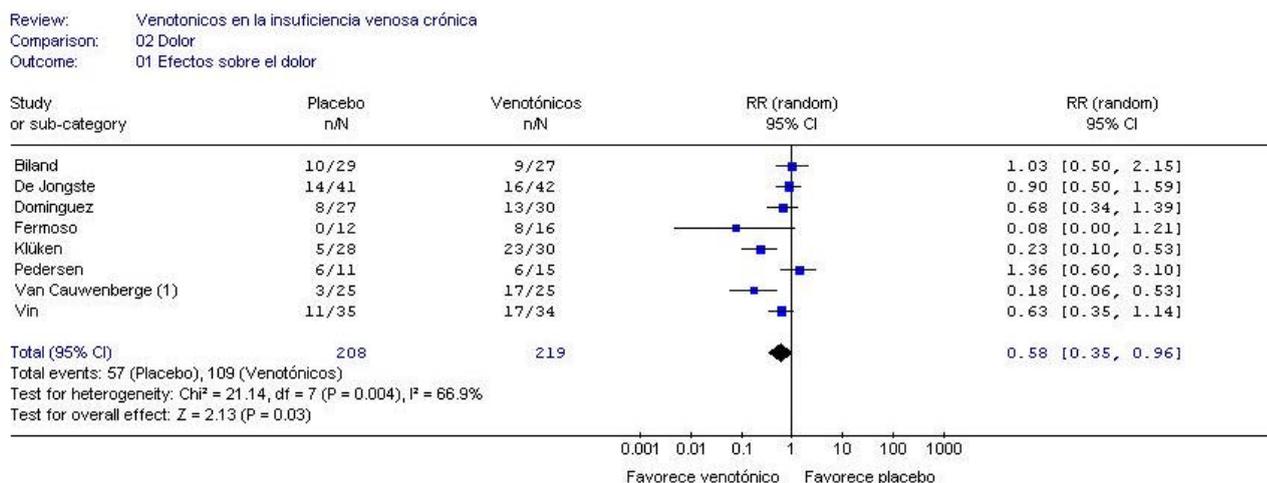


Figura 7.24. Efecto de los flavonoides sobre el síntoma dolor.

Si se analizan separadamente los datos referentes a los cinco ensayos con rutósidos (figura 7.25), los resultados siguen indicando que no hay diferencias con el placebo y que los ensayos son heterogéneos.

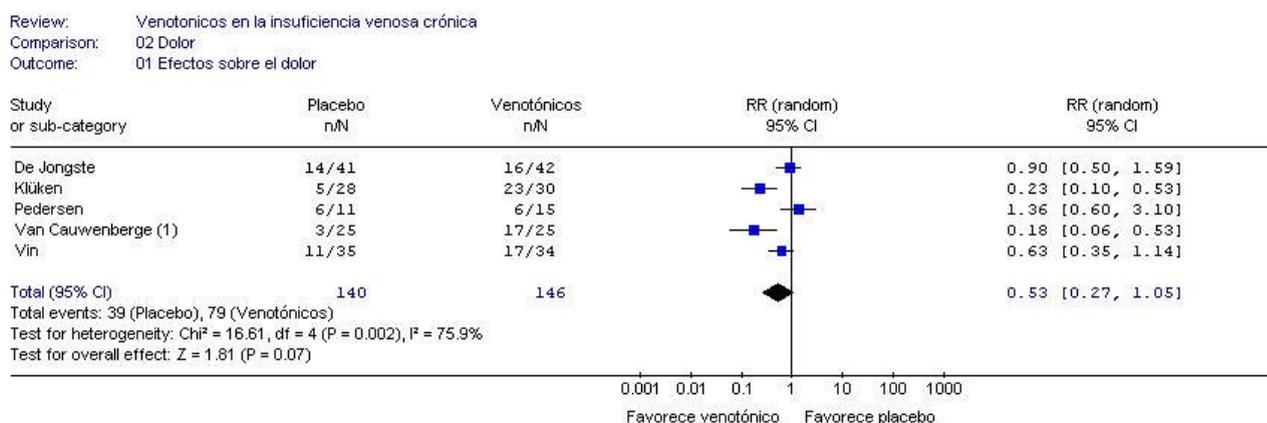


Figura 7.25. Efecto de los rutósidos sobre el síntoma dolor.

Así mismo si se hace el análisis de los dos ensayos que estudiaron hidrosmina (figura 7-26), el resultado es semejante.

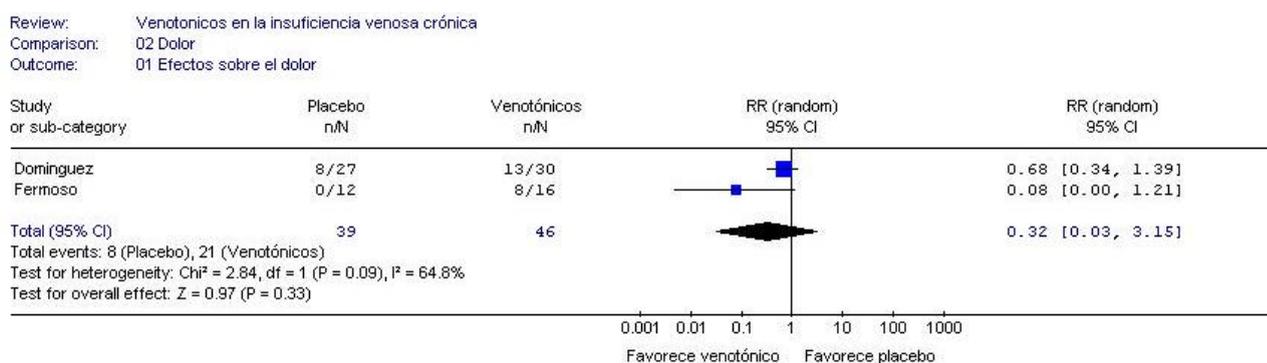


Figura 7.26. Efecto de la hidrosmina sobre el síntoma dolor.

## Efecto del dobesilato

Fue estudiado en cuatro ensayos los cuales no resultaron combinables (figura 7.27). El fármaco posee un efecto favorable en este síntoma en comparación con el placebo, aunque no significativo.

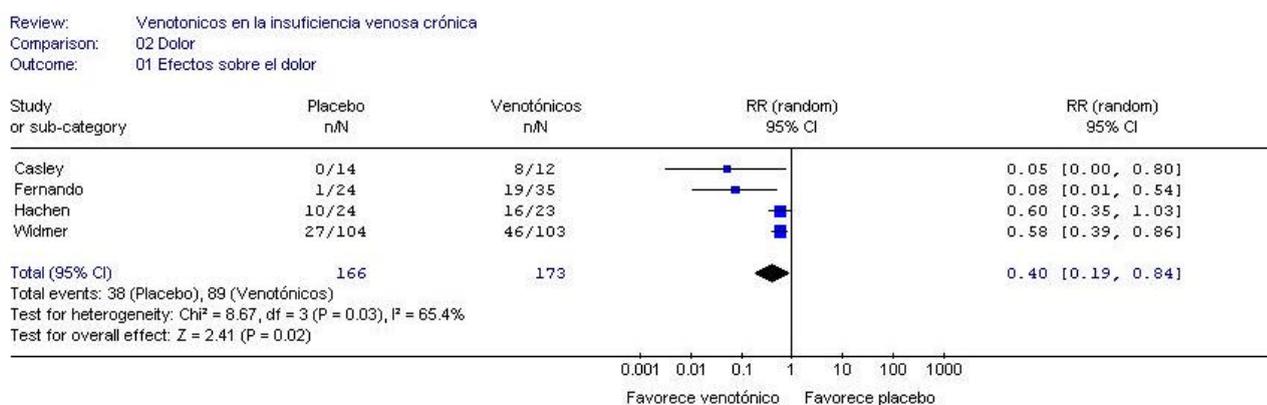


Figura 7.27. Efecto del dobesilato cálcico sobre el síntoma dolor

## Otros fármacos

Los restantes fármacos (ruscus, SMPA, Dehidrosanol) muestran efectos heterogéneos y no significativos (figura 7.28).

Review: Venotonicos en la insuficiencia venosa crónica  
 Comparison: 02 Dolor  
 Outcome: 01 Efectos sobre el dolor

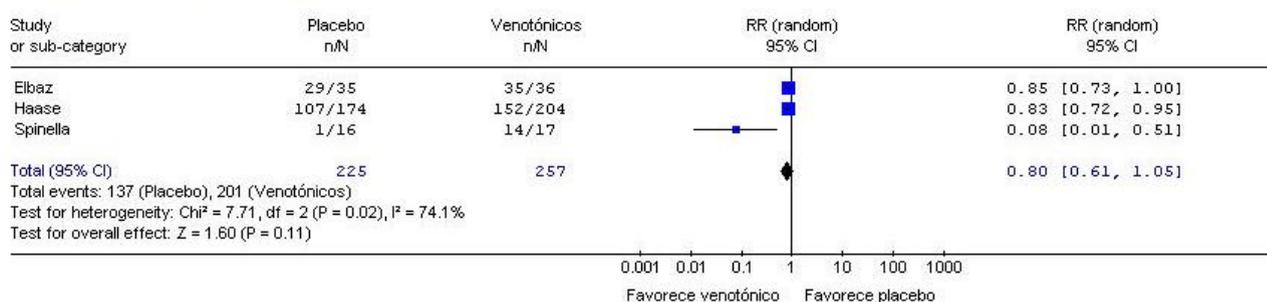


Figura 7.28. Efecto de los restantes venotónicos en el síntoma dolor.

Por lo tanto, puede concluirse que los venotónicos globalmente no mejoran el síntoma dolor.

## ***Pesadez***

### *Resultados globales.*

Este síntoma fue estudiado en 13 ensayos (figura 7.29). A pesar de que el resultado fue favorable al tratamiento con venotónicos, la heterogeneidad de los ensayos impide su combinación.

Review: Venotonicos en la insuficiencia venosa crónica  
 Comparison: 03 Pesadez  
 Outcome: 01 Efecto sobre la pesadez de piernas

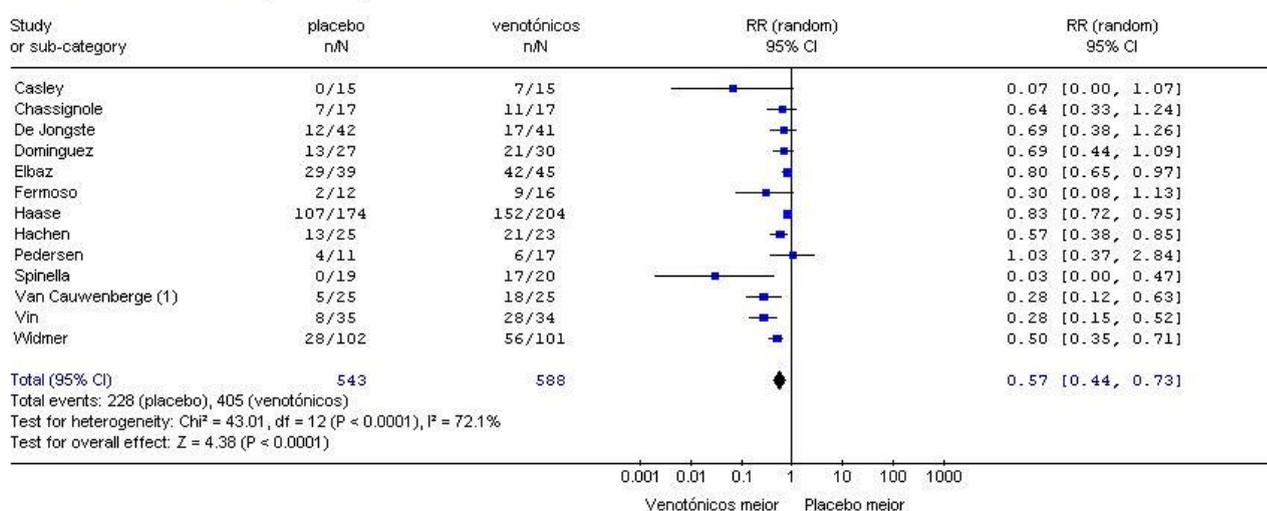


Figura 7.29. Efecto del conjunto de venotónicos sobre el síntoma pesadez de piernas.

## Efecto de los flavonoides

Si se analizan separadamente los siete ensayos que estudiaron flavonoides se encuentra que existe homogeneidad entre ellos, es decir, son combinables, y que el tratamiento con este grupo de fármacos mejora de manera significativa la pesadez (figura 7.30)

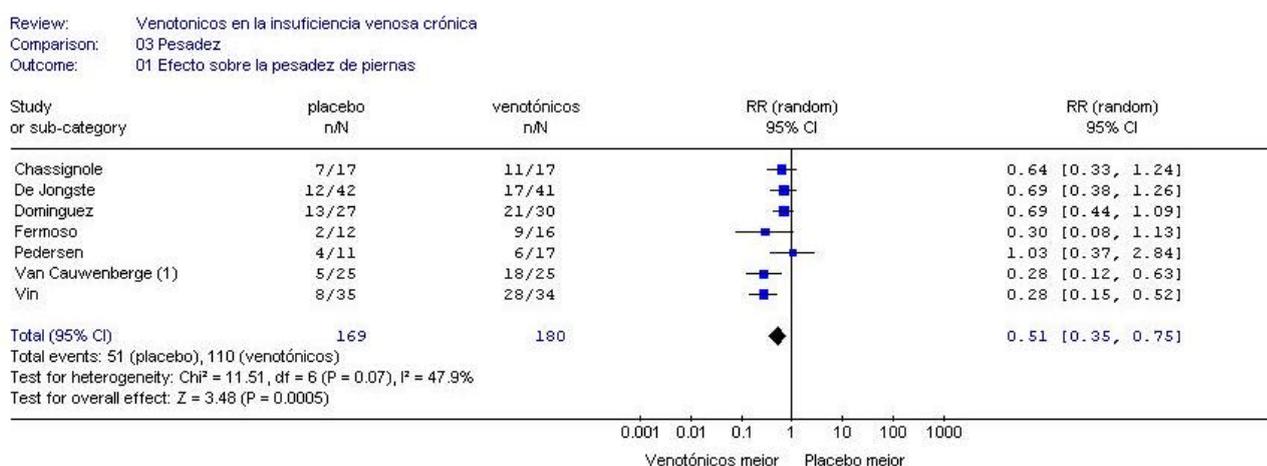


Figura 7.30. Efecto de los flavonoides sobre el síntoma pesadez de piernas.

Si el análisis se circunscribe sólo a los rutósidos (7.31), los ensayos no resultan combinables y por ello el efecto favorable a los fármacos no puede considerarse como definitivo.

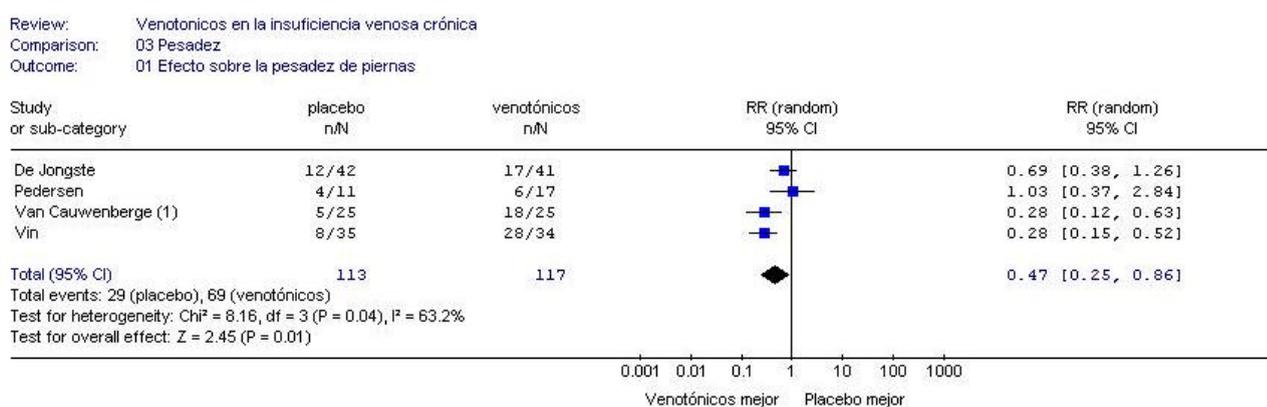


Figura 7.31. Efecto de los rutósidos sobre la pesadez de piernas.

Los dos ensayos realizados con hidrosmina son combinables pero el resultado sobre la pesadez no es significativo (figura 7.32), seguramente por escasez de efectivos.

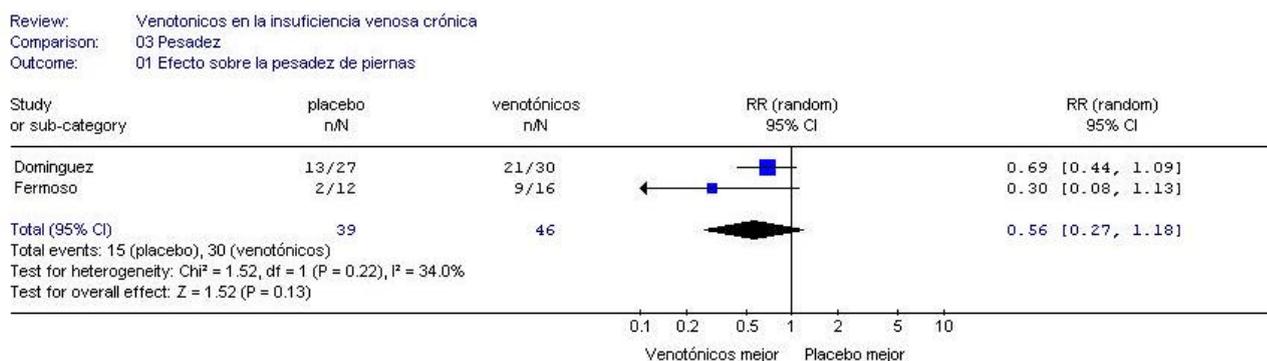


Figura 7.32. Efectos de la hidrosmina sobre la pesadez de piernas.

## Efectos del dobesilato

Fue estudiado en tres ensayos, los cuales son combinables y señalan que este fármaco es capaz de mejorar igual y significativamente este síntoma (Figura 7.33).

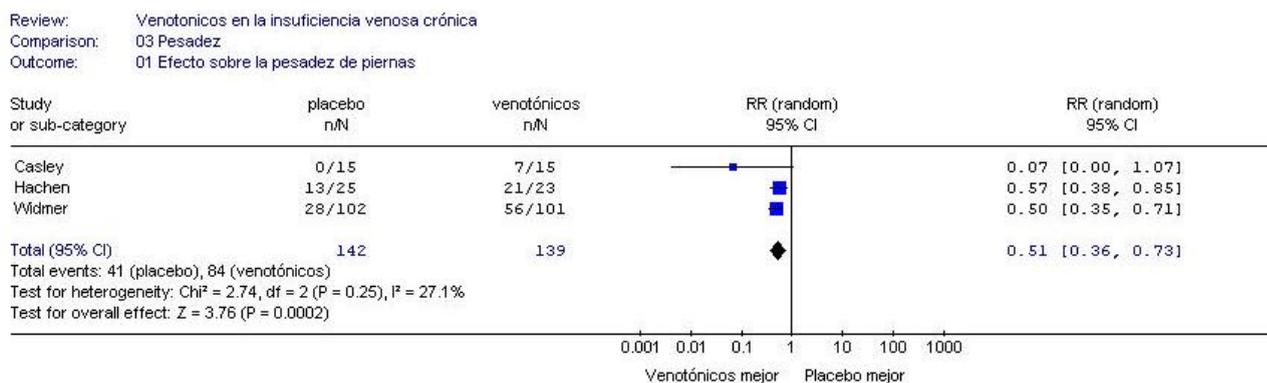


Figura 7.33. Efectos del dobesilato sobre la pesadez de piernas.

## Otros fármacos

La agregación de ensayos realizados con otros fármacos no puede llevarse a cabo por heterogeneidad y los resultados, por otro lado, no son significativos (figura 7.34).

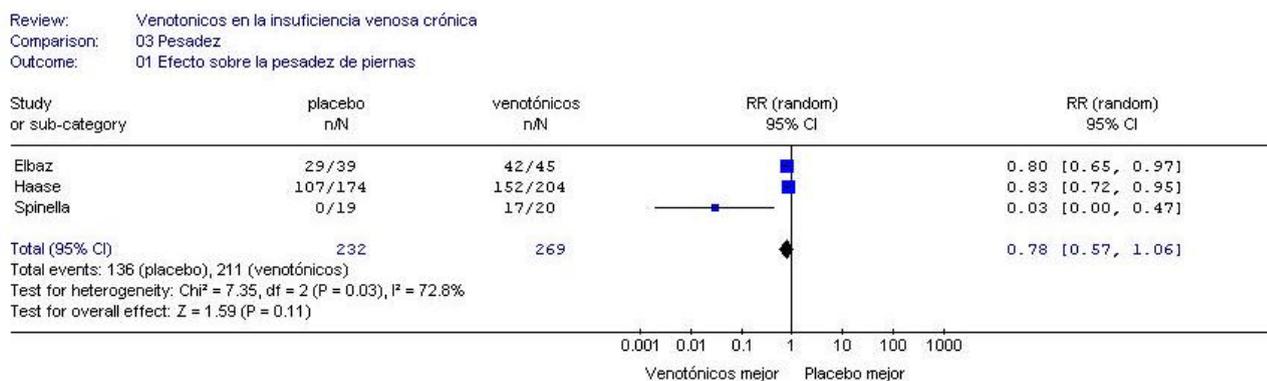


Figura 7.34. Efecto del resto de fármacos sobre la pesadez de piernas

Por lo tanto puede concluirse que, aun cuando los venotónicos en su conjunto no mejoran el síntoma pesadez, dada la heterogeneidad de los ensayos, los flavonoides en su conjunto son capaces de mejorarla. Este efecto beneficia a un 58.1% de pacientes, en comparación a un 26.5% por el placebo.

Por su lado los rutósidos mejoran un 56.0% de pacientes frente a un 23.5% el placebo.

Por último, el dobesilato, si bien fue estudiado solamente en tres ensayos, mostró una eficacia significativa en un 60.4% de pacientes frente a un 28.8% el placebo.

## Calambres

### Resultados globales

Este síntoma fue estudiado en ocho ensayos cuyos resultados no son combinables y además el efecto no fue significativamente diferente del producido por el placebo (Figura 7.35).

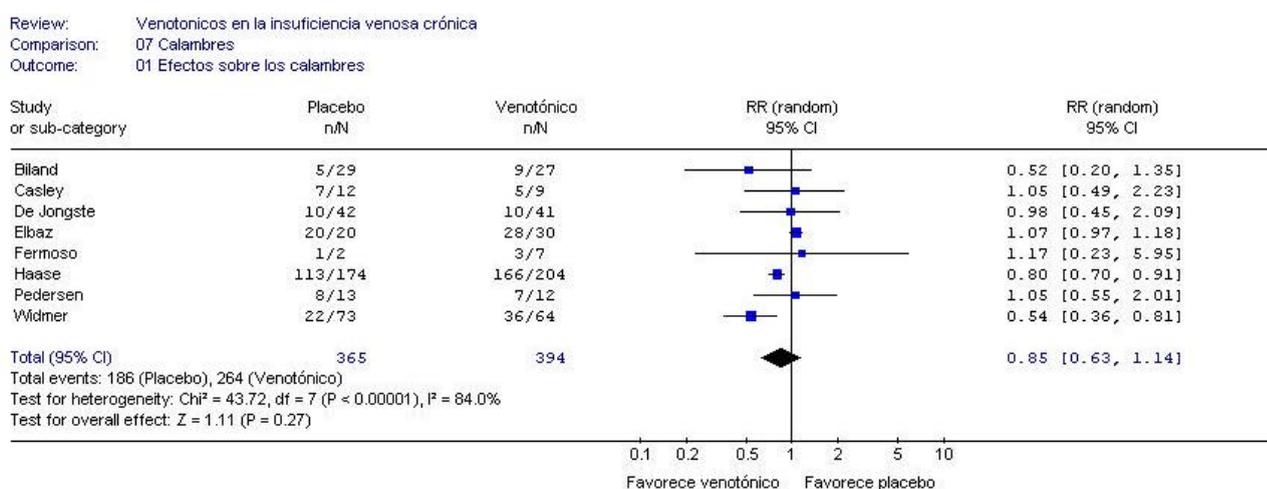


Figura 7.35. Efecto del conjunto de venotónicos sobre los calambres.

### Efectos de los flavonoides

Los resultados de los cuatro ensayos que midieron este síntoma fueron combinables (Figura 7.36), y muestran que no se observa diferencias en comparación con el placebo.

Review: Venotónicos en la insuficiencia venosa crónica  
 Comparison: 07 Calambres  
 Outcome: 01 Efectos sobre los calambres

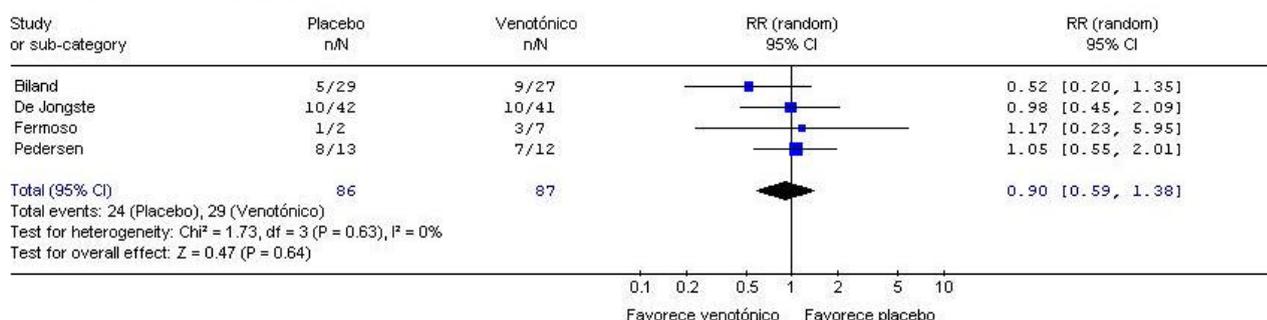


Figura 7.36. Efecto de los flavonoides sobre los calambres.

## Efectos del dobesilato

Los resultados de los dos ensayos con dobesilato son semejantes a los vistos en los casos anteriores (Fig 7.37).

Review: Venotónicos en la insuficiencia venosa crónica  
 Comparison: 07 Calambres  
 Outcome: 01 Efectos sobre los calambres

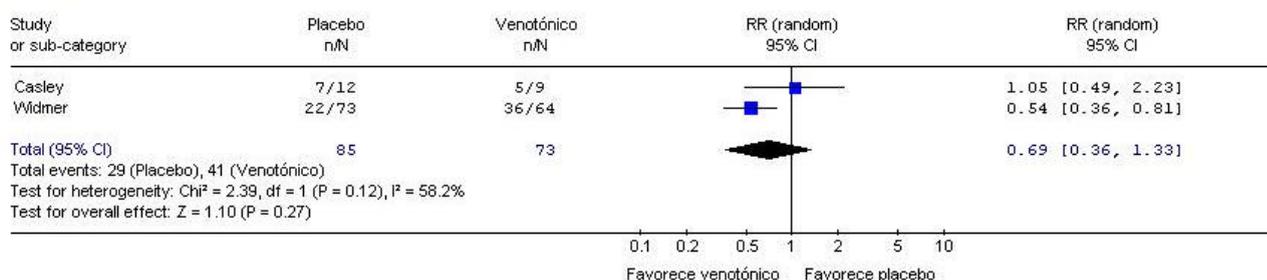


Figura 7.37. Efecto de dobesilato sobre los calambres.

## Efectos de otros fármacos

El resto de los fármacos (ruscus, un ensayo; dehidrosanol, un ensayo) produjeron resultados heterogéneos y no significativos (figura 7.38).

Review: Venotónicos en la insuficiencia venosa crónica  
 Comparison: 07 Calambres  
 Outcome: 01 Efectos sobre los calambres

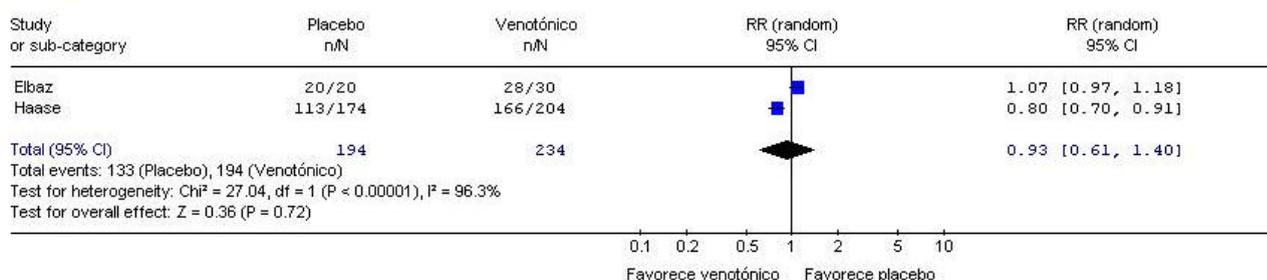


Figura 7.38. Efecto del resto de venotónicos sobre los calambres.

Por consiguiente, se concluye que los venotónicos en su conjunto, o fármaco a fármaco, no mejoran el síntoma calambre de la IVC.

## Parestesias

### Resultados globales

Este síntoma fue medido en un grupo heterogéneo de cinco ensayos (tres con dobesilato, dos con flavonoides) cuyos resultados son combinables y arrojan un resultado favorable a los venotónicos (figura 7.39).

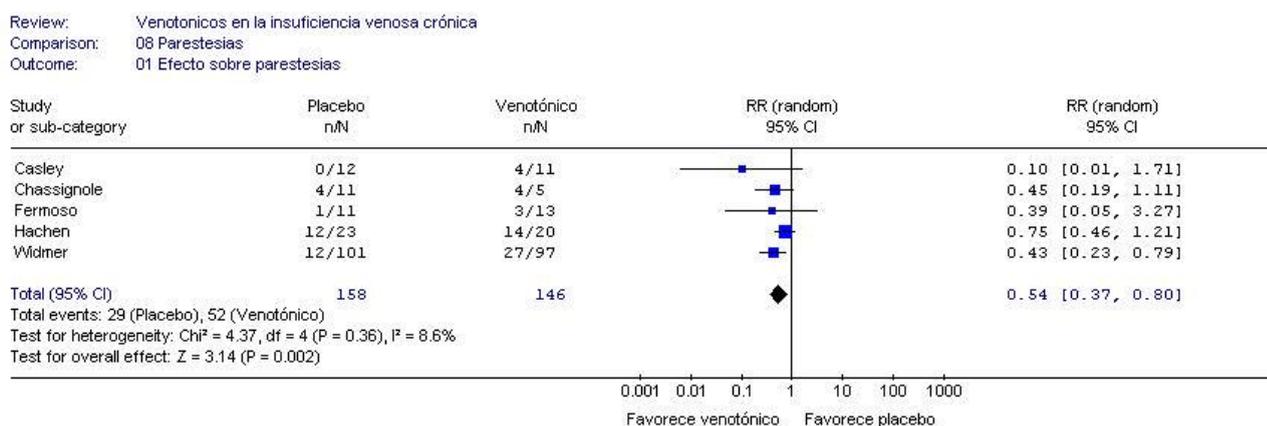


Figura 7.39. Efecto del conjunto de venotónicos sobre las parestesias.

### Efectos de los flavonoides

Los dos ensayos con flavonoides (uno con rutósidos y otro con hidrosmina) dieron resultados combinables y significativos (figura 7.40).

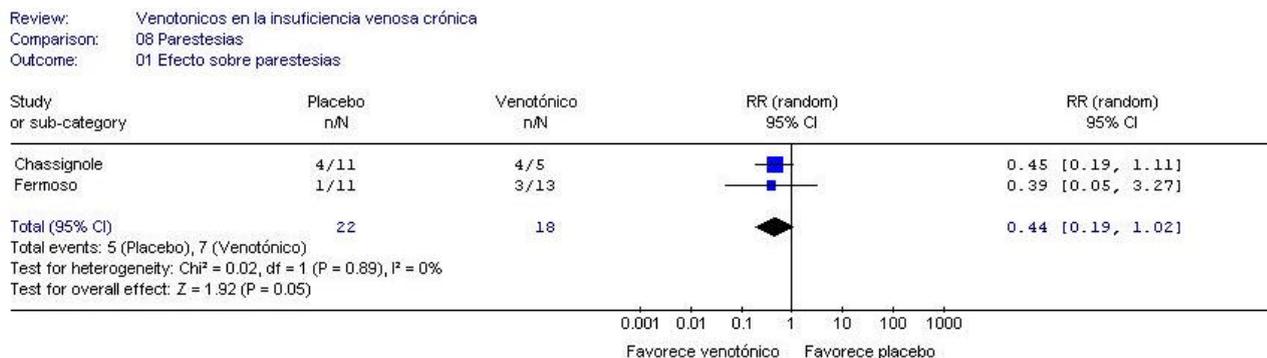


Figura 7.40. Efecto de los flavonoides sobre las parestesias.

## Efectos de dobesilato

Fue estudiado en los tres ensayos restantes cuyos resultados resultan combinables. El global no es significativo, pero con un intervalo de confianza superior ligeramente mayor que uno (figura 7.41).

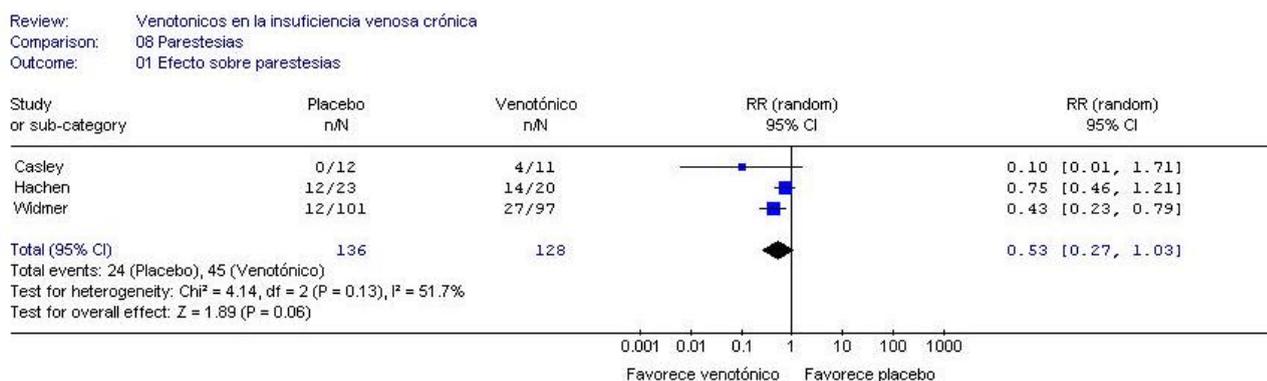


Figura 7.41. Efecto del dobesilato cálcico sobre las parestesias.

Puede concluirse, por consiguiente, que los venotónicos en su conjunto parecen mejorar las parestesias y que este efecto se debe a una contribución de todos los fármacos.

## Edema maleolar

### Resultados globales

Este síntoma fue evaluado en nueve ensayos (figura 7.42). Los trabajos fueron realizados con flavonoides en cuatro ocasiones, en dos con dobesilato, uno con ruscus, otro con dehidrosanol y otro con SMPA.

Los resultados fueron significativos y homogéneos a favor de los venotónicos.

Review: Venotonicos en la insuficiencia venosa crónica  
 Comparison: 06 Edema maleolar  
 Outcome: 01 Efecto sobre el edema maleolar

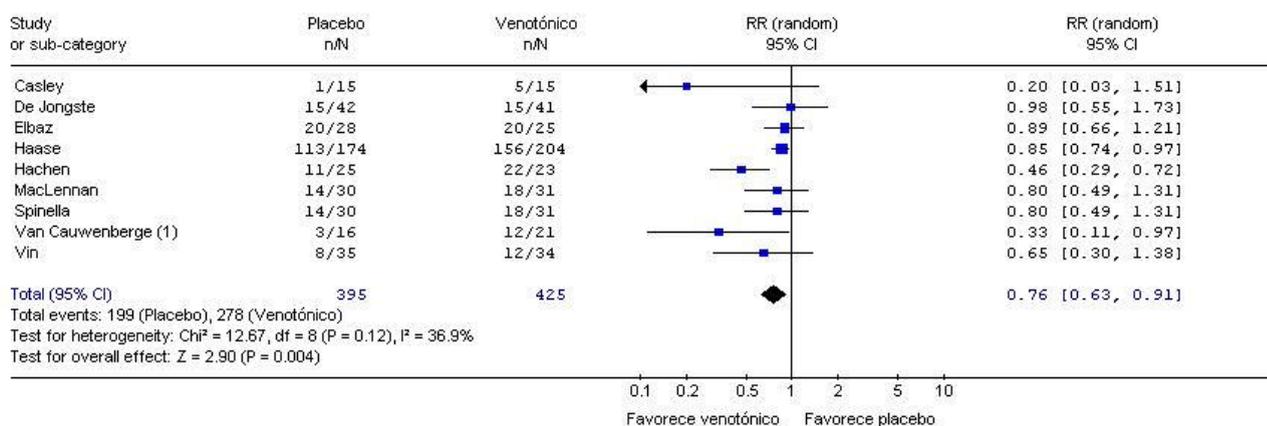


Figura 7.42. Efecto de los venotónicos sobre el edema maleolar.

## Efecto de los flavonoides

Los cuatro ensayos realizados con flavonoides arrojan resultados homogéneos pero no significativos (realmente casi significativos) (figura 7.43).

Review: Venotonicos en la insuficiencia venosa crónica  
 Comparison: 06 Edema maleolar  
 Outcome: 01 Efecto sobre el edema maleolar

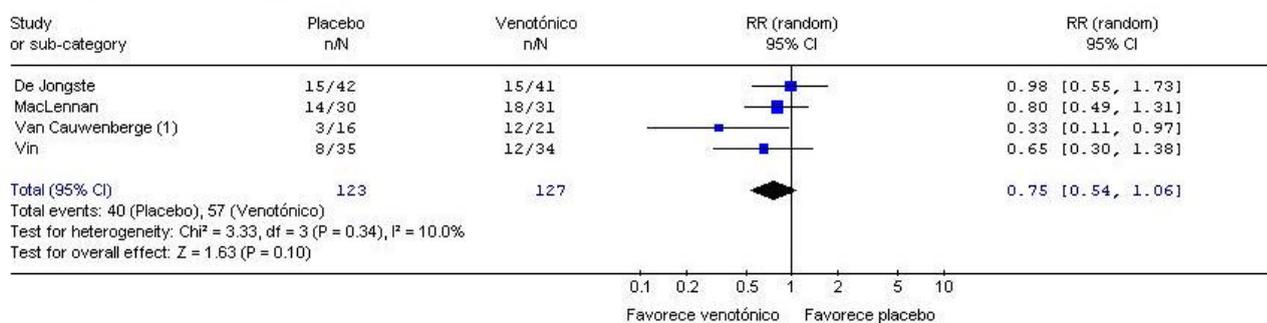


Figura 7.43. Efecto de los flavonoides sobre el edema maleolar.

## Efecto de dobesilato

Los dos ensayos con este fármaco ofrecen resultados homogéneos y significativamente favorables al venotónico (figura 7.44)

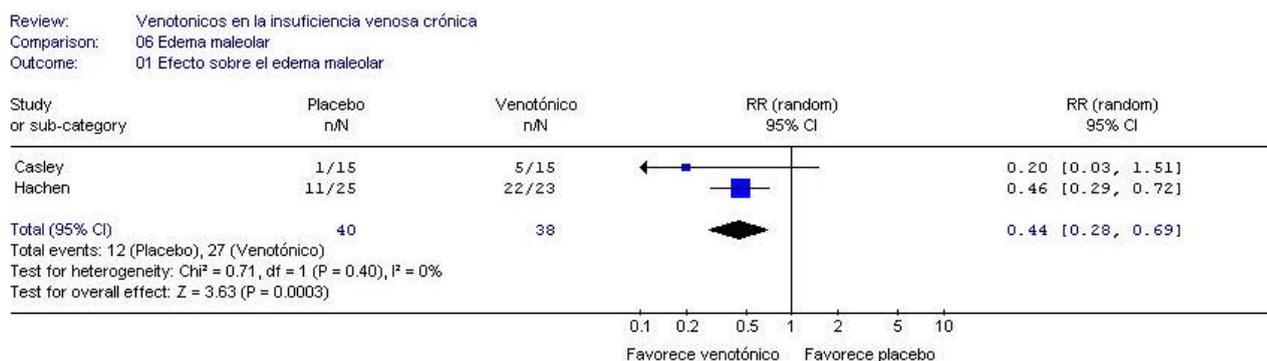


Figura 7.44. Efecto de dobesilato sobre el edema maleolar.

## Efecto de otros fármacos

Los tres ensayos restantes dan resultados homogéneos y significativos para los venotónicos (figura 7.45).

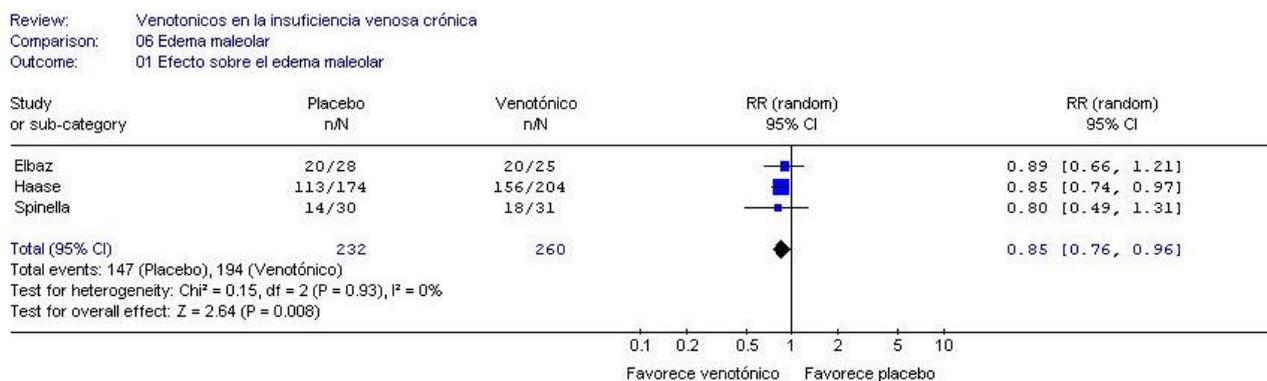


Figura 7.45. Efecto del resto de los venotónicos sobre el edema maleolar.

Puede concluirse que estos fármacos mejoran el síntoma edema medido subjetivamente.

Al efecto global parecen contribuir de manera homogénea todos los fármacos que constituyen el grupo.

## Valoración global de todos los síntomas por el médico

### Resultados globales

Esta variable fue medida en nueve ensayos cuyos resultados no son combinables, a pesar de ser favorables a los venotónicos (figura 7.46).

Review: Venotonicos en la insuficiencia venosa crónica  
 Comparison: 05 Resultados globales  
 Outcome: 01 Resultados globales

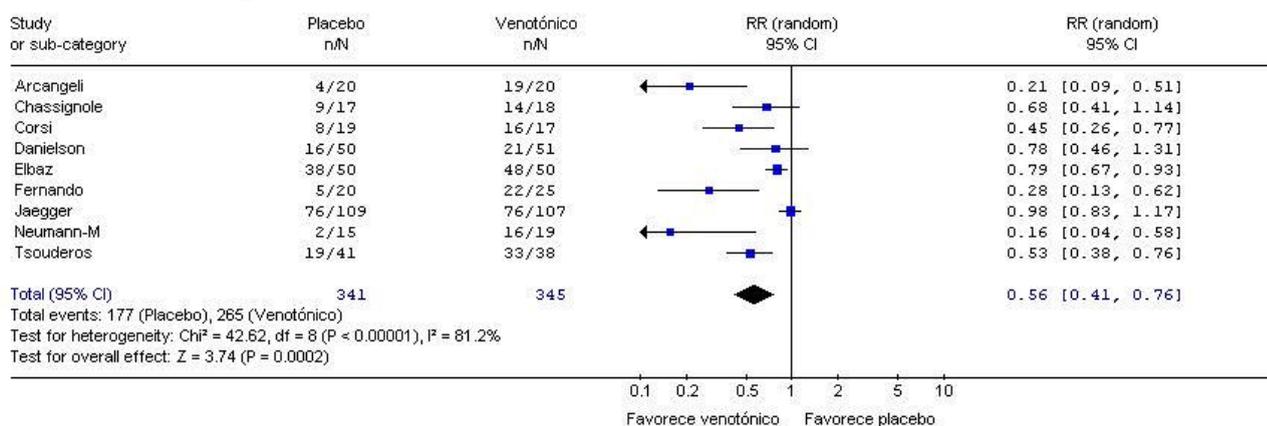


Figura 7.46. Efecto de los venotónicos sobre la observación global de los síntomas por el médico.

## Efectos de los flavonoides

Se midieron en cuatro ocasiones (figura 7.47). Los resultados fueron combinables y muestran que este grupo de fármacos produce mejora significativa.

Review: Venotonicos en la insuficiencia venosa crónica  
 Comparison: 05 Resultados globales  
 Outcome: 01 Resultados globales

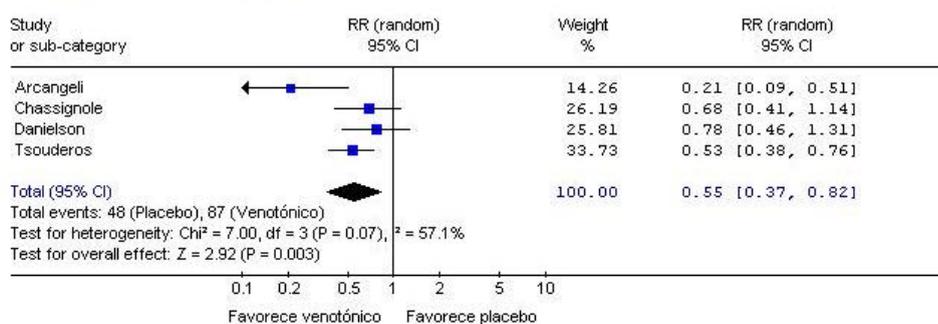


Figura 7.47. Efecto de los flavonoides sobre los síntomas globales

## Efecto de dobesilato

**Medido en dos ensayos cuyos resultados fueron no combinables y no significativos (figura 7.48).**

Review: Venotónicos en la insuficiencia venosa crónica  
 Comparison: 05 Resultados globales  
 Outcome: 01 Resultados globales

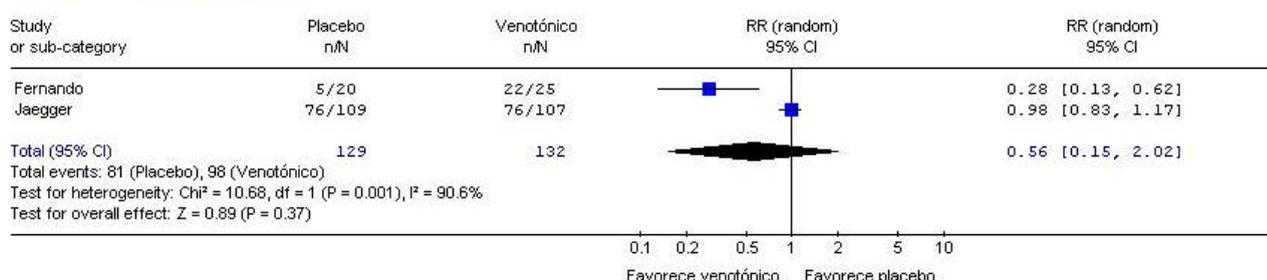


Figura 7.48. Efecto de dobesilato sobre los síntomas globales.

## Otros fármacos

**Dos ensayos analizaron los efectos de Ruscus y SMPA. Sus resultados fueron heterogéneos y no significativos (figura 7.49).**

Review: Venotónicos en la insuficiencia venosa crónica  
 Comparison: 05 Resultados globales  
 Outcome: 01 Resultados globales

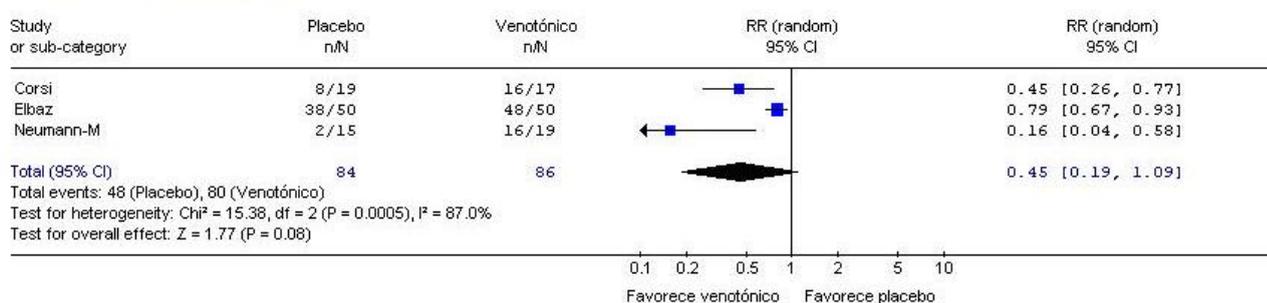


Figura 7.49. Efecto de otros fármacos sobre los síntomas globales.

## SINTOMAS OBJETIVOS

La función venosa fué evaluada mediante procedimientos instrumentales en un elevado número de ensayos. En la práctica totalidad de los casos, los resultados mostraron una mayor eficacia de los venotónicos. Sin embargo, no fue posible llevar a cabo un meta-análisis cuantitativo debido a que las variables y los procedimientos fueron extraordinariamente heterogéneos, así como la manera de expresar los resultados.

Solamente se consiguió agrupar un número de suficiente de ensayos, con resultados computables, para el caso de la perimetría a nivel maleolar, resultados que se exponen a continuación.

### Perimetría maleolar

#### Resultados globales

Hubo cinco ensayos realizados con flavonoides y uno con dbesilato que aportaron datos de la diferencia antes/después en promedio y desviación estándar.

Los resultados no fueron combinables si bien el efecto fue favorable a los venotónicos (figura 7.50).

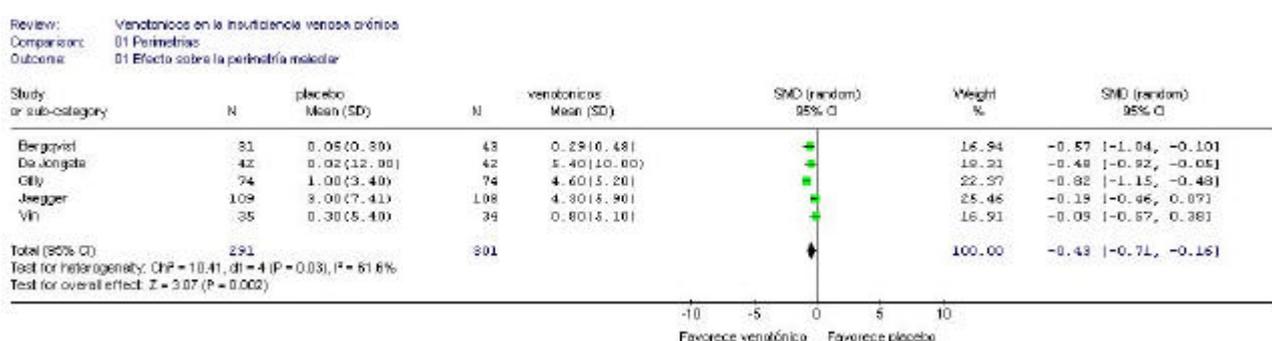


Figura 7.50. Efecto del conjunto de los venotónicos sobre la perimetría maleolar.

Si se analizan solamente los estudios llevados a cabo con flavonoides se obtiene la necesaria homogeneidad para combinar los ensayos, cuyos resultados son favorables a los venotónicos (figura 7-51).

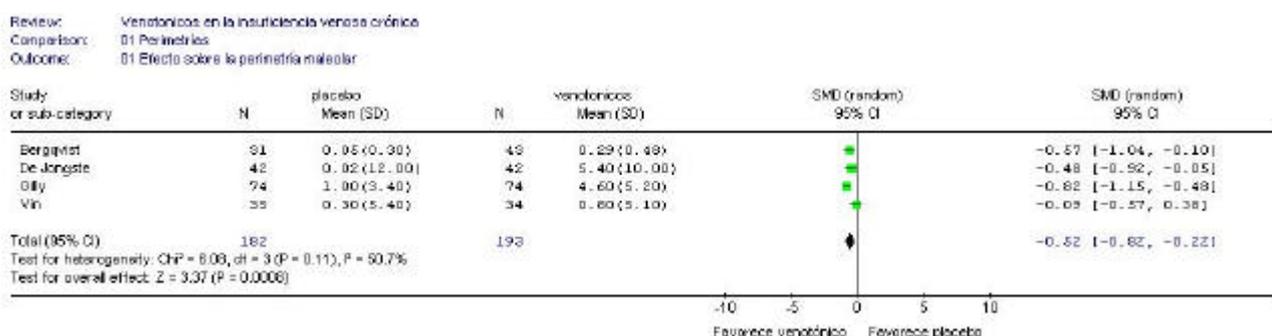


Figura 7.51. Efecto de los flavonoides sobre la perimetría maleolar.

Por consiguiente, puede concluirse que los flavonoides reducen la circunferencia maleolar

### ***Perimetría a nivel poplíteo***

Medida en dos ensayos, todos con flavonoides, no arrojó resultados combinables ni significativos (figura 7.52).

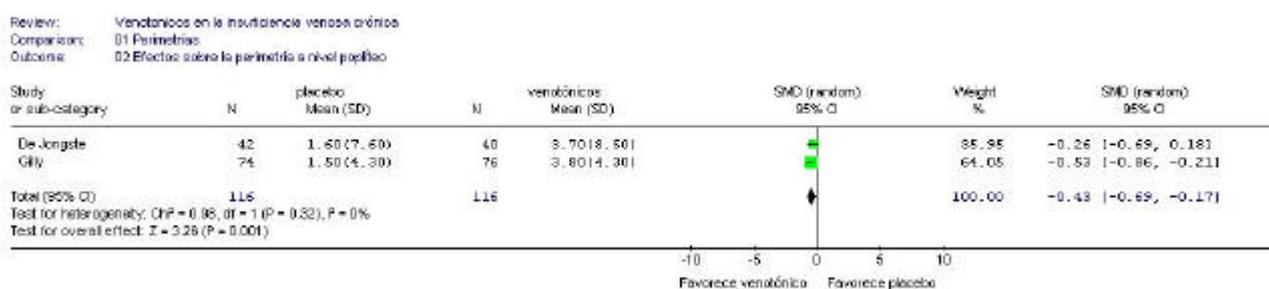


Figura 7.52. Efecto de los venotónicos sobre la perimetría poplíteo.

La volumetría y la pletismografía se llevaron a cabo en número considerable de ensayos como puede verse en la Tabla General, pero la heterogeneidad de procedimientos y de variables medidas impidió agrupar los resultados de manera apropiada para llevar a cabo un análisis cuantitativo con garantías mínimas de fiabilidad.

### **Conclusión preliminar**

A partir de los datos presentados hasta el momento podría deducirse que los venotónicos en su conjunto, y de manera particular los flavonoides y el dobesilato, mejoran síntomas de la IVC relacionados entre sí, es decir, pesadez de miembros, edema maleolar y perimetría maleolar. Por otro lado, este efecto se manifiesta casi en el doble de pacientes que en los tratados con placebo.

Sin embargo, antes de aceptar estos resultados es preciso que se lleve a cabo un análisis de sensibilidad. Tal como se dijo en Material y Métodos, y al comienzo de este capítulo, las variables que iban a ser utilizadas en este análisis serían: explicitación del método de cegamiento y de randomización, el análisis por intención de tratar, el control de medias elásticas y el control de tratamientos simultáneos.

### ***Análisis de sensibilidad***

El análisis de sensibilidad de la variable "dolor" para la exclusión de medias elásticas obliga a analizar solamente dos ensayos (Domínguez y De Jongste). Ambos son combinables y la global indica que no hay diferencias con el placebo.

En el caso del síntoma pesadez, ocurre lo mismo pero el resultado global es favorable al venotónico (RR = 0,69; 0,48 –0,99). El resto de los síntomas no pudo ser analizado por falta de efectivos.

Por consiguiente, la exclusión de los estudios en que no se controló el uso de medias no cambia el resultado encontrado ni en el síntoma dolor ni en el de la pesadez. Es más, si se comparan estos resultados con los obtenidos en los ensayos de flavonoides en que se omitió mencionar si las medias iban a ser controladas o no, puede observarse que estos fármacos siguen produciendo el mismo efecto que en los dos ensayos en que la variable fue rigurosamente controlada. Por lo tanto, puede admitirse que el control en la utilización o no de medias es irrelevante en el resultado final.

Cuando se analizan los ensayos que excluyeron obligadamente los pacientes con úlceras (Domínguez y Widmer) los resultados en el síntoma pesadez fueron favorables al venotónico. Y el mismo resultado se obtiene con los ensayos en los que se omitió

mencionar si los pacientes padecían o no úlceras. Por lo tanto, podría concluirse que la presencia o no de úlceras no parece condicionar el efecto de estos fármacos.

Por último, cuando se utilizan conjuntamente todos los criterios de máxima calidad, tanto en lo que respecta a diseño como a ejecución y presentación de resultados, solamente superan la prueba dos ensayos: Dominguez y De Jongste. El análisis de estos dos ensayos para el síntoma pesadez sigue revelando, como ya se vió antes, que los flavonoides son beneficiosos, si bien la trascendencia clínica de esta mejoría no puede ser establecida a partir de los datos disponibles.

## **II. RESULTADOS DE SEGURIDAD**

Se acepta que un estudio epidemiológico adecuado de las reacciones adversas de los medicamentos requiere procedimientos específicos de estudio post-comercialización. En efecto, la exposición de un número elevado de sujetos a un determinado medicamento puede desvelar efectos indeseados no observados durante los ensayos clínicos de fase III o IV. Sin embargo, los datos obtenidos de ensayos clínicos resultan orientativos para conocer el perfil de seguridad de los medicamentos y ,además, por el hecho de originarse en una situación controlada y comparativa frente a placebo, poseen el valor suficiente como para poder determinar, en este contexto, la relación riesgo/eficacia.

En este sentido, solamente se consideraron los trabajos en los que fue posible extraer datos numéricos de la proporción de pacientes en ambos grupos de tratamiento que padecían una reacción adversa. Por otra parte, los ensayos con población hospitalizada, o con diseño cruzado, fueron excluidos igualmente del análisis de reacciones adversas. Con estos datos se llevó a cabo el estudio meta-analítico. En segundo lugar, el tipo de

reacción adversa descrito fue también tabulada para determinar su incidencia en los grupos de tratamiento.

Las reacciones adversas fueron registradas en 23 ensayos. En ocasiones se recogieron como eventos adversos (Schuller-Petrovic et al), pero en su mayor parte fueron descritas como reacciones adversas.

## Resultados globales

El meta-análisis de estos 23 trabajos se presenta en la Figura 7.53. Puede observarse que dichos ensayos son combinables y que el grupo de venotónicos produce una mayor incidencia de reacciones adversas que el placebo, con una diferencia significativa pero en el límite.

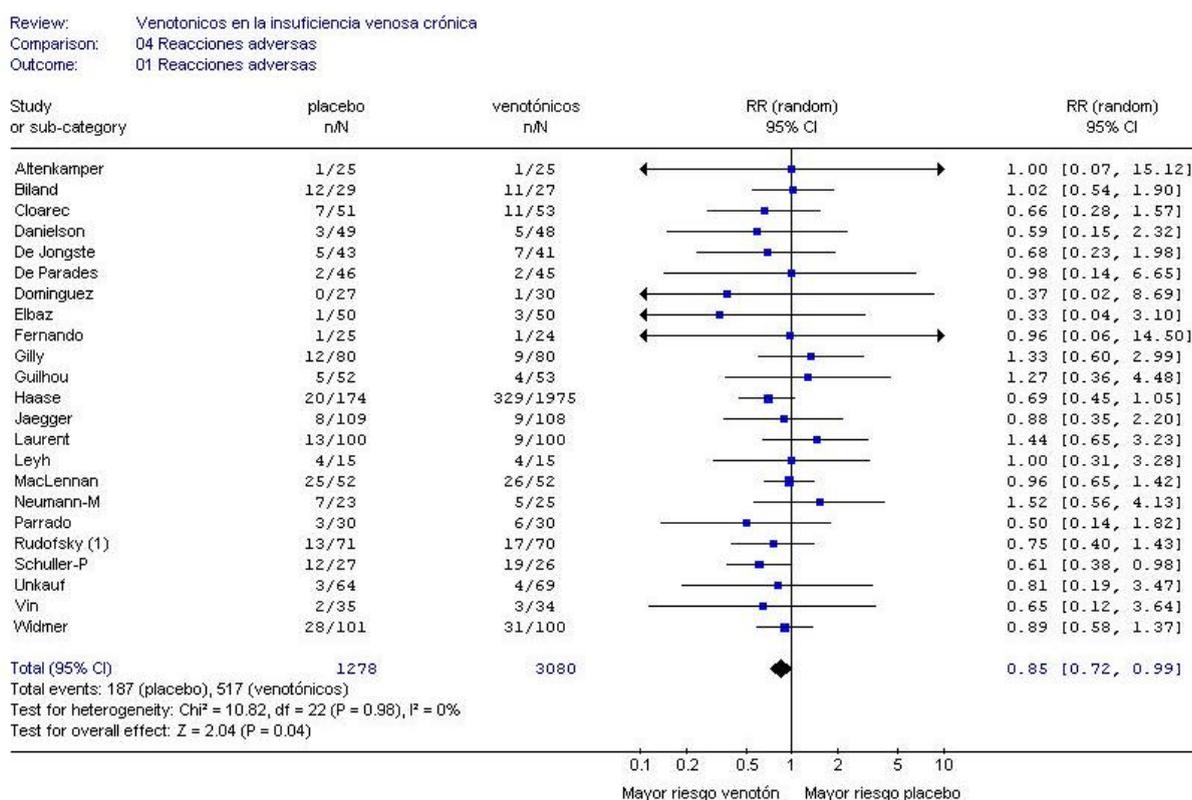


Figura 7.53. Reacciones adversas producidas por los venotónicos

## Efectos de los flavonoides

Fueron analizados en 12 ensayos. Dichos ensayos son combinables y se muestra que no hay diferencias con el placebo (figura 7.54).

Review: Venotónicos en la insuficiencia venosa crónica  
 Comparison: 04 Reacciones adversas  
 Outcome: 01 Reacciones adversas

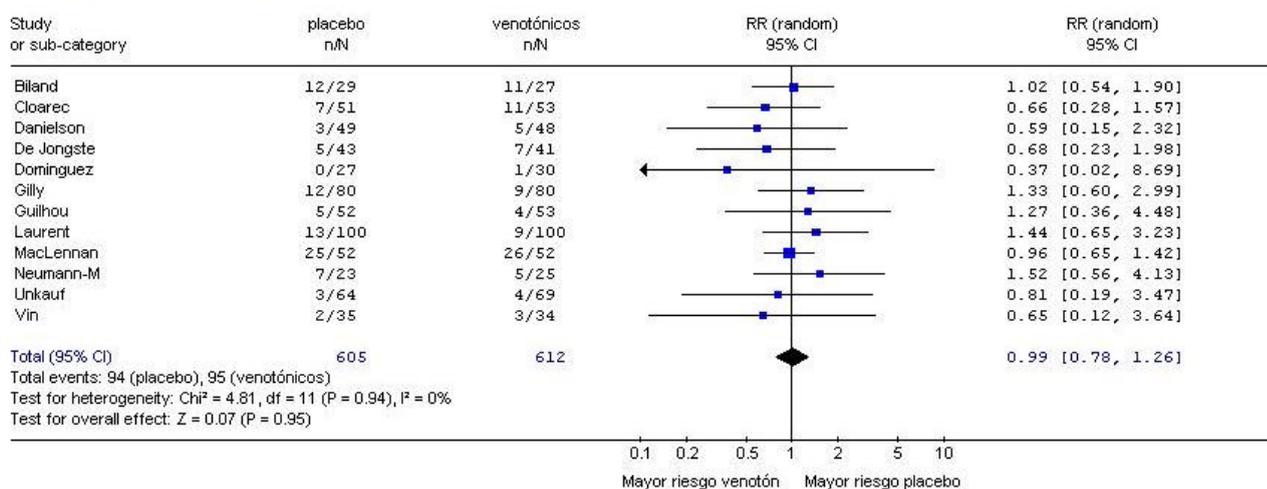


Figura 7.54. Reacciones adversas producidas por los flavonoides.

## Efectos del dobesilato

Fue analizado en cuatro ensayos, los cuales fueron combinables y mostraron que no hay diferencias con el placebo (Figura 7.55).

Review: Venotónicos en la insuficiencia venosa crónica  
 Comparison: 04 Reacciones adversas  
 Outcome: 01 Reacciones adversas

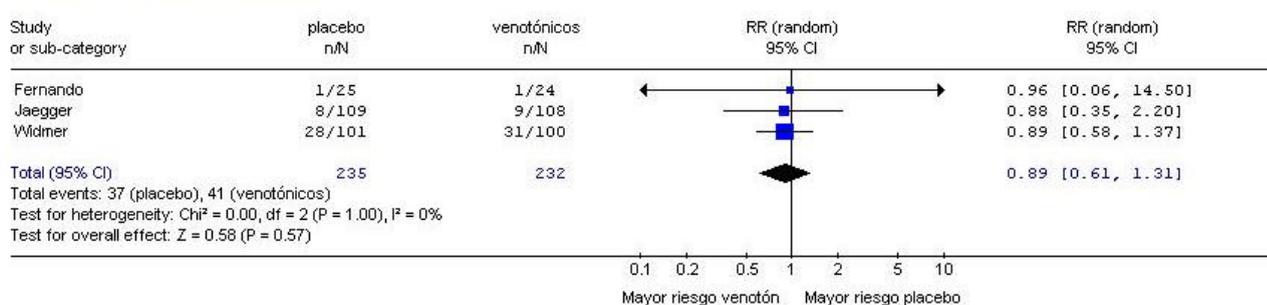


Figura 7.55. Reacciones adversas producidas por dobesilato.

## Efectos de la diosmina (figura 7.56)

Fue analizado en cinco ensayos, los cuales fueron combinables y mostraron que no hay diferencias con el placebo.

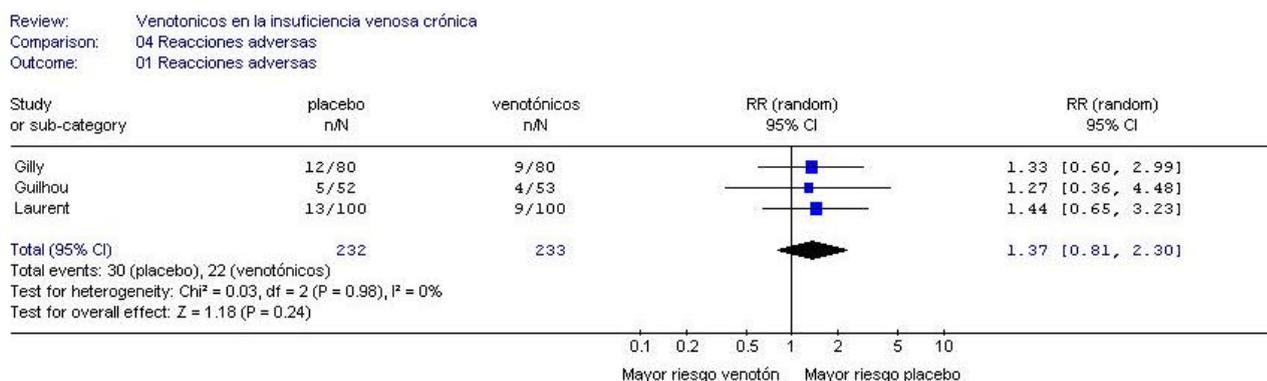


Figura 7.56. Reacciones adversas producidas por diosmina

## Efectos del Ruscus aculeatus (Figura 7.57)

Fue analizado en cuatro ensayos y los resultados semejantes a los hallados más arriba.

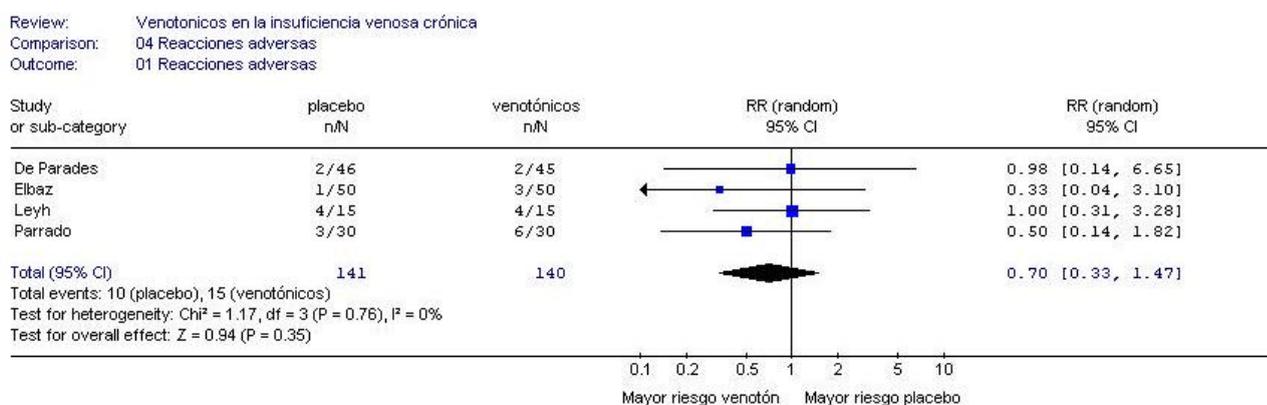


Figura 7.57. Reacciones adversas producidas por Ruscus aculeatus.

## Efectos de otros fármacos (Figura 7.58)

Dos ensayos analizaron el efecto de una asociación, ergotamina con oxerutina, y el de dehidrosanol. Los resultados mostraron que estos productos originan mayor número de reacciones adversas que el placebo.

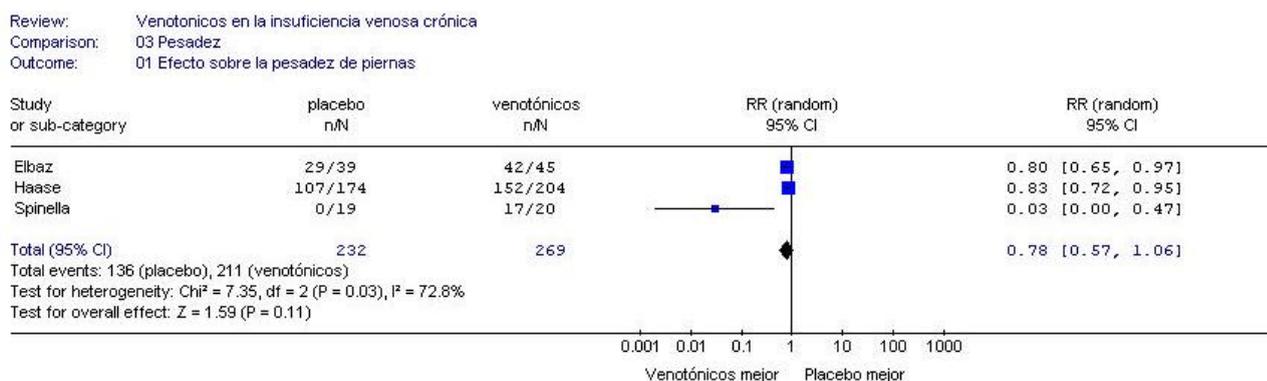


Figura 7.58. Reacciones adversas de otros venotónicos.

Puede concluirse, por lo tanto, que globalmente los venotónicos producen reacciones adversas con mayor frecuencia que el placebo. De acuerdo con los datos arriba mostrados el placebo puede producir reacciones adversas en un 14.4% de pacientes, en tanto que los venotónicos lo pueden hacer en un 16.7%, siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

### *Tipo de reacciones adversas más frecuentes*

Por otro lado, el tipo clínico de reacciones adversas más frecuentemente observadas se encuentran recogidas en la tabla 7.8. Dichos datos se refieren solamente a los ensayos realizados en régimen doble ciego, aleatorizados y con control de abandonos.

<b>Reacciones</b>	<b>Fármacos venotónicos</b>	<b>Placebo</b>
Alteraciones gastrointestinales (pirosis, náuseas, diarreas, etc)	48/645 (7.4%)	43/643 (6.6%)
Cefaleas	31/645 (4.8%)	24/643 (3.7%)
Estreñimiento	11/645 (1.7%)	7/643 (1.1%)
Vértigos o mareos	<1%	<1%
Rash, dermatitis y alergias	<1%	<1%
Menorragias	<1%	<1%

Tabla 7.8.- Tipos de reacciones adversas más frecuentemente observadas con los venotónicos

En ninguno de los ensayos se hizo evaluación alguna de causalidad de las reacciones adversas. Por nuestra parte tampoco existió la posibilidad de llevar a cabo un estudio de este tipo dada la carencia de datos necesarios para ello (efecto de la retirada, fechas de comienzo y terminación de la reacción, etc).

El aumento del riesgo absoluto de padecer cefaleas tras el uso de venotónicos fue de 0.01, con una NNH de 93, con límites de confianza de 309 y -123, es decir, un incremento no significativo.

Otro tanto cabe decir del riesgo de padecer alteraciones gastrointestinales, que se situó en 0.007, es decir aún más bajo y con intervalos de confianza igualmente no significativos.

Si se analizan los efectos adversos según el tipo de fármaco, o sea flavonoides frente a no flavonoides, encontramos que para las cefaleas el incremento del riesgo es mayor para flavonoides, aunque no de modo significativo (NNH= 82, 330, -155). Sin embargo en el caso de las alteraciones gastrointestinales los flavonoides parecen inducir un incremento significativo del riesgo de padecerlas de un 0.04% con una NNH de 22 (2 - 43). Los placebos utilizados como controles de ambos grupos de fármacos parecen haber sido diferentes ya que en el caso de las cefaleas el placebo de los fármacos no venotónicos indujo un aumento de éstas (NNH=32, 2 - 62) en comparación al placebo de los venotónicos. Sin embargo en el caso de las alteraciones gastrointestinales ambos placebos no se diferenciaron.

El análisis de las reacciones adversas descritas en los ensayos que satisfacen todos los criterios vuelve a señalar los trastornos gastrointestinales como los más frecuentes,

aunque sin diferencias significativas entre venotónicos y placebo. En este caso la NNH es de 40 (-51, 131), con un incremento del riesgo de 0,02.

NNT, NNTus y NNTuf

A partir de los valores de la proporción de pacientes mejorados, presentados en los trabajos que satisficieron todas las condiciones de validez, se procedió al cálculo de los NNT y sus intervalos de confianza, así como de las dos variables derivadas NNTus y NNTuf. En la Tabla 7.9 se dan los resultados correspondientes a los síntomas con los que fue posible obtener datos significativos.

	NNT (IC 95%)	NNH	NNTus	NNTuf
Pesadez	4 (2, 6)	28 (N.S.)	4 (1, 8)	70 (N.S.)
Dolor	7 (2, 12)	28 (N.S.)	7 (1, 14)	73 (N.S.)
Edema maleolar	6 (2, 9)	48 (N.S.)	6 (1, 10)	259 (N.S.)

Como puede verse, el NNT y el NNTus muestran valores con intervalos de confianza relativamente próximos y superiores a cero. No se aprecian diferencias entre los valores de NNT y NNTus, si bien los intervalos de confianza muestran una mayor amplitud en el caso de la NNTus. La variable para la que los resultados muestran una mayor consistencia es la pesadez de piernas y el edema. Sin embargo, en el caso del NNTuf los resultados indican que la diferencia entre los efectos del fármaco y los del placebo son prácticamente inexistentes. En efecto, los intervalos de confianza muestran la carencia de significación estadística.

En conclusión, es necesario tratar entre 2 y 6 pacientes para observar en uno de ellos un efecto beneficioso en la pesadez de miembros o en el edema; y es necesario tratar entre 1 y 8 pacientes para conseguir el mismo resultado sin que los venotónicos produzcan reacciones adversas. El síntoma dolor también puede ser mejorado en uno de 2 a 12 pacientes, y de 1 a 14 sin que se produzcan reacciones adversas.

### **III. EVALUACIÓN FARMACO-ECONÓMICA.**

Mediante la utilización de "Pharmadecision" se calculó la relación coste/eficacia en el uso de los venotónicos en el tratamiento de la IVC, utilizando como comparación los resultados obtenidos con el placebo. Los datos de eficacia para el cálculo se obtuvieron de los obtenidos en el meta-análisis que acabamos de exponer. Únicamente se tomaron en consideración los resultados correspondientes a los síntomas en los que se obtuvieron datos significativos, es decir, pesadez y edema. Por tratarse de uno de los síntomas más frecuentemente valorados también se tuvo en cuenta el dolor.

Los datos costo se obtuvieron de la base de datos que oferta el propio programa.

El único costo directo considerado fue el de la adquisición de la medicación ya que se trata de una medicación oral, ambulatoria, que no requiere control de laboratorio ni gastos de preparación. Por otro lado, el tipo de reacciones adversas detectadas tampoco permite pensar que se incrementen los costos por este motivo. Únicamente se tuvieron en cuenta las posibles nuevas consultas derivadas de las reacciones adversas.

#### **a) Gastos de adquisición de la medicación.**

Como se ha señalado en el capítulo dedicado a metodología, se calculó el costo de un venotónico medio tomado tres veces al día durante dos meses. Los venotónicos que

servieron de base para este cálculo fueron aquellos que mostraron el 75% de las ventas en el mercado: Daflon, Doxium, Venosmil, Fabroven y Venorutón. El costo medio por día fue de 0,38 euros. El costo de adquisición del placebo se calculó a partir de los costes del envasado, encapsulado y cartonajes. Se cifró aproximadamente en 17,81 euros aproximadamente. Por su parte, el costo de farmacia de los venotónicos fue de 23,17 euros.

#### b) Gastos indirectos: reacciones adversas.

Se consideró que una reacción adversa puede ocasionar una nueva consulta en el medio ambulatorio. Para calcular este costo se tuvo en cuenta los costos unitarios de la base de datos de SOIKOS SL dados a conocer por Mata et al (2002). Según dicha base una consulta de médico general cuesta 10,11 euros. En el cómputo general de este gasto se tuvo en cuenta la proporción de pacientes en ambos grupos de tratamiento que padecía una reacción adversa. Por otro lado, también se consideró el tipo de reacción adversa, en el sentido de que pudiera observarse algún caso que pudiera requerir un costo adicional por tratamiento o asistencia médica. Sin embargo, no hubo ninguna reacción que requiriese una intervención especial.

Los datos relativos a costo/efectividad se encuentran resumidos en la figura 7.59 para la pesadez de miembros, en la 7.60 para el edema y en el 7.59 para el dolor.

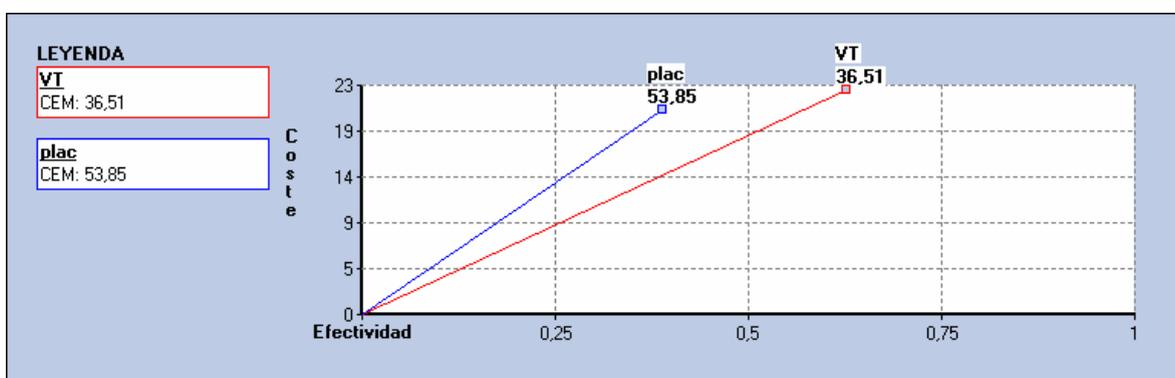


Figura 7.59. Análisis costo-eficacia para la variable pesadez de miembros en comparación a placebo.

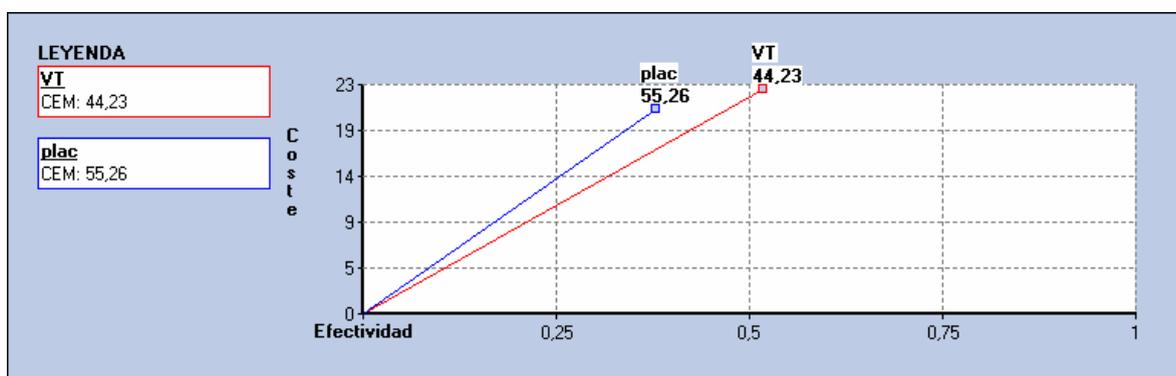


Figura 7.60. Análisis costo-eficacia del síntoma dolor.

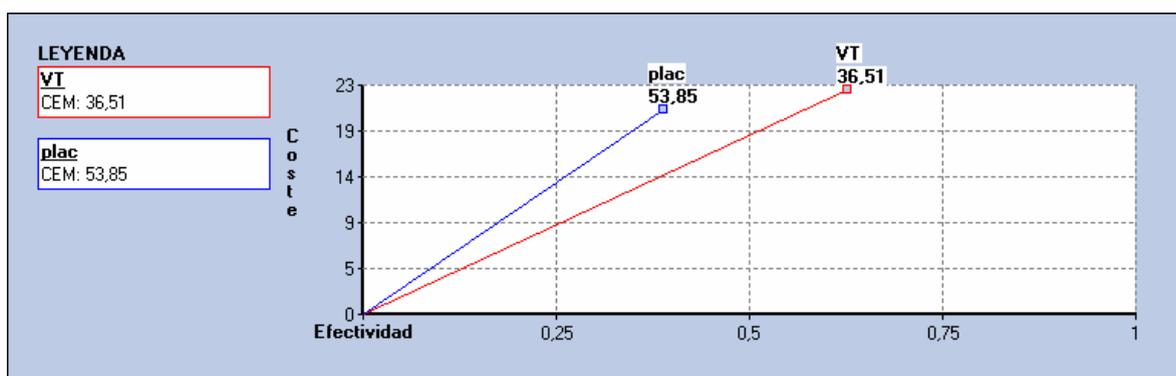


Figura 7.61. Análisis costo-eficacia de los venotónicos frente a placebo en el tratamiento del edema maleolar.

Es fácil de observar que el tratamiento con venotónicos resulta costo-efectivo para el caso de la variable "pesadez" y del edema, en comparación con el placebo. También el dolor muestra resultados semejantes. El resto de los síntomas no ofrece resultados tan claros.

APLICACION DE NUESTRO MODELO A LOS DATOS OBTENIDOS EN EL

## META-ANÁLISIS.

Tomando los valores obtenidos de la agregación de ensayos clínicos de calidad en los que se aportaron datos simultáneos de eficacia y de seguridad, se calcularon las variables UOR, CUOR, URR y CURR (con sus intervalos de confianza del 95%) de acuerdo con el modelo descrito en el capítulo II de la presente Tesis. Los ensayos utilizados en el caso del dolor fueron los de Biland, De Jongste, Domínguez y Vin. Para la pesadez de miembros se usaron los de De Jongste, Domínguez y Vin, y en el caso del edema maleolar los de De Jongste, Elbaz, MacLennan y Vin.

Los resultados se encuentran en la figura 7.62 para el dolor, 7.63 para la pesadez y 7.64 para el edema maleolar.

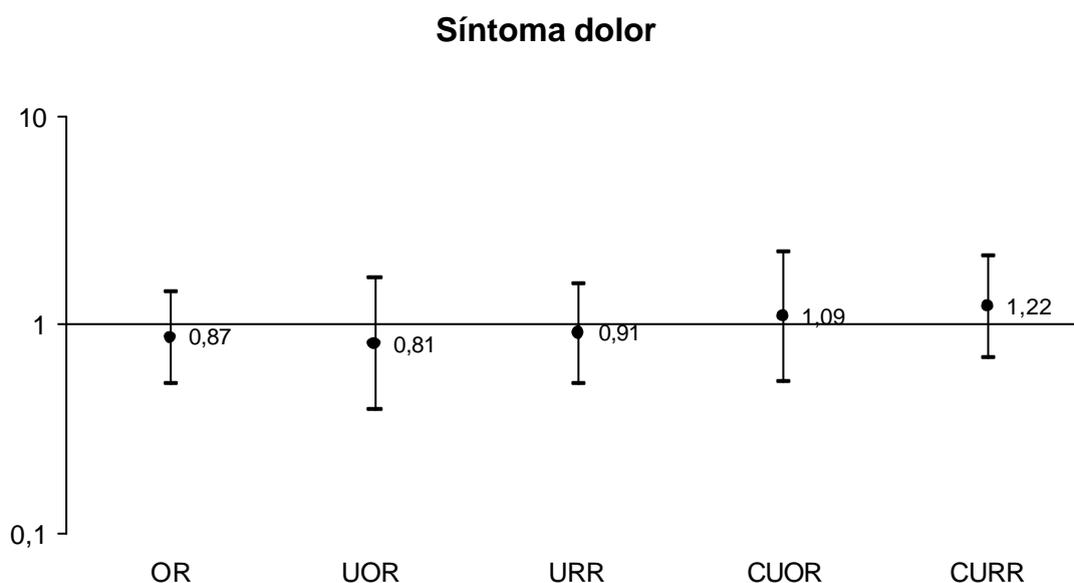


Figura 7.62. Efecto de los flavonoides en el síntoma dolor midiendo parámetros de utilidad

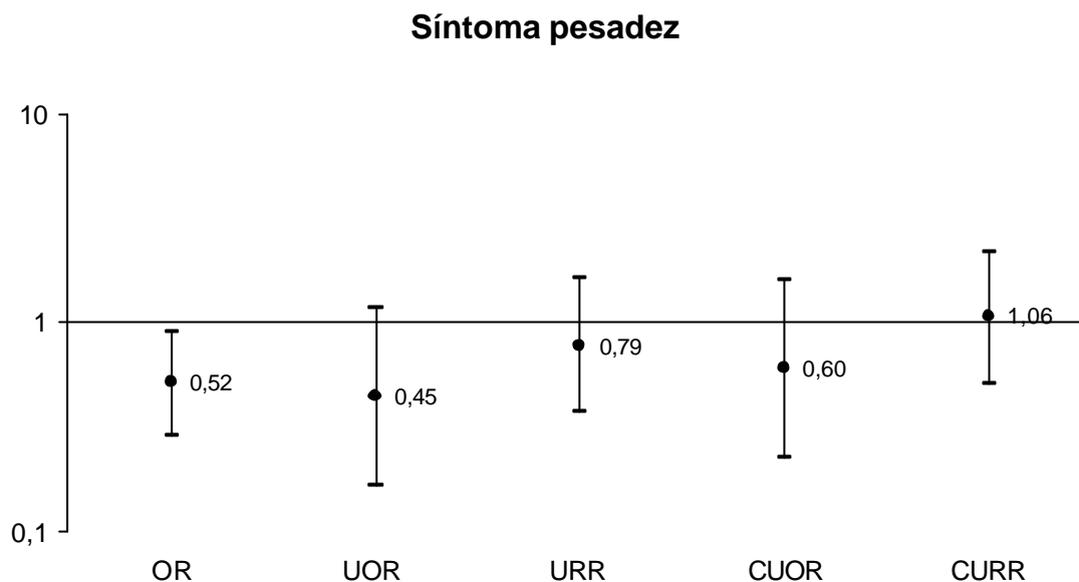


Figura 7.63. Efecto de los flavonoides en el síntoma pesadez midiendo parámetros de utilidad

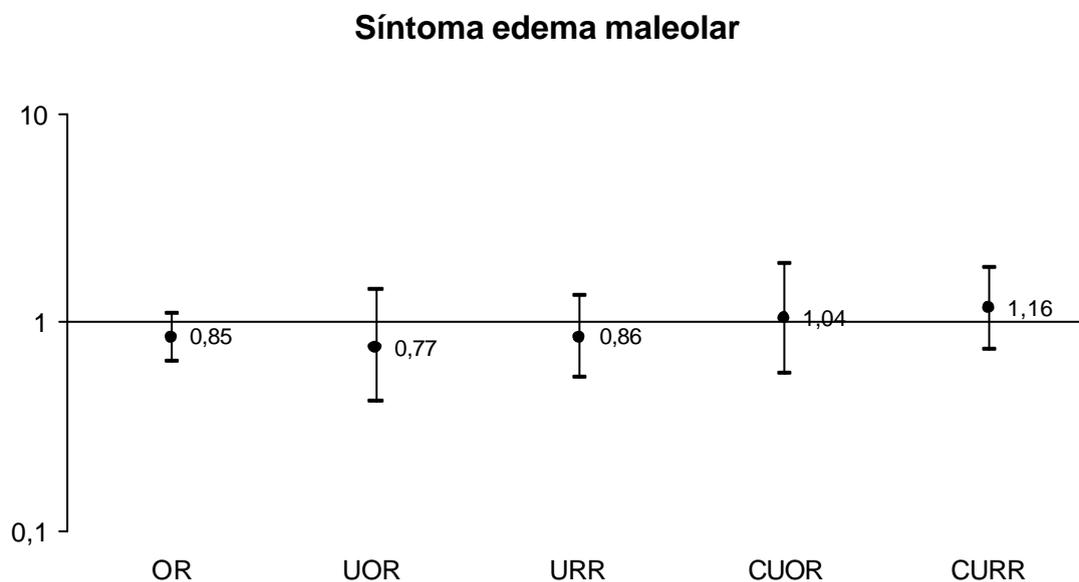


Figura 7.64. Efecto de los flavonoides en el síntoma edema maleolar midiendo parámetros de utilidad

En el caso del dolor todos los parámetros indican que no hay diferencias en relación con el placebo. De hecho la diferencia se invierte a favor del placebo cuando se introduce la variable de costo (de manera más visible en el caso del CURR).

La pesadez resulta significativamente mejorada por los flavonoides cuando no se tienen en cuenta las reacciones adversas. Sin embargo al incorporar la variable de seguridad el efecto favorable deja de ser significativo, y de nuevo se invierte al incorporar la variable de costo (véase el CURR).

El síntoma edema maleolar no fue significativamente mejorado en los trabajos utilizados en esta fase de nuestro estudio. Ello contrasta con el resultado indicado más arriba para esta misma variable, pero no puede olvidarse que en este caso el número de ensayos ha disminuido a cinco, pues no en todos se evaluó la seguridad.

Estos resultados pueden ser interpretados en el sentido de que cuando los pacientes presentan principalmente síntomas de dolor los venotónicos pueden carecer de valor terapéutico y ser poco útiles considerando el gasto que se genera. Sin embargo, cuando el síntoma principal es la pesadez parece obtenerse un cierto beneficio que tampoco se diferencia del que se puede obtener con el placebo al considerar sus reacciones adversas y sobre todo su costo. Téngase en cuenta que no es lo mismo comparar frente a placebo que comparar frente a no tratamiento. Para llevar a cabo esta comparación sería necesario disponer de datos de ensayos en que los pacientes no hubieran sido tratados. En tales condiciones es posible que la diferencia en términos de utilidad hubiese sido diferente pues esta alternativa es más barata y menos arriesgada pero probablemente menos eficaz.

Por último en la Figura 7.65 se presentan resultados relativos a pesadez de miembros evaluando el efecto de los venotónicos a partir de las frecuencias esperadas de sujetos mejorados y no dañados. Dichos datos solamente pudieron obtenerse de tres ensayos.

Como puede verse, los fármacos implicados produjeron una mejora del síntoma pesadez casi en el límite de la significación estadística. Este dato confirma que si no se tiene presente el coste, los venotónicos pueden resultar de utilidad en el tratamiento de la pesadez producida por la insuficiencia venosa crónica.

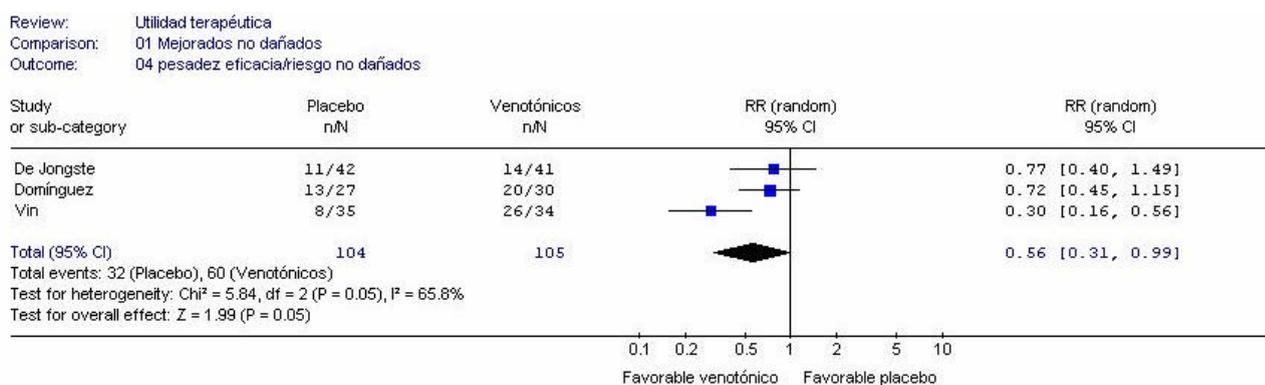


Figura 7.64. Efecto de los venotónicos sobre el síntoma pesadez evaluando solamente los pacientes que fueron mejorados y al mismo tiempo quedaron libres de efectos adversos.

**CAPITULO VIII.**

**DISCUSION.**

El presente trabajo posee dos partes bien diferenciadas que deben ser discutidas separadamente. La primera se refiere al procedimiento utilizado para medir cuantitativamente la utilidad de los medicamentos, y la segunda a los resultados del análisis de la eficacia de los venotónicos incluyendo la aplicación de dicho procedimiento.

En principio, como ya se dijo en el Capítulo II, no se conoce ningún procedimiento que mida de manera, cuantitativa, integrada y simultánea la eficacia, la seguridad y el costo de los tratamientos farmacológicos, por lo que el método propuesto en este trabajo supone una aportación de interés en el campo de la farmacología clínica y de la farmacoeconomía.

En relación con el procedimiento utilizado, la primera de sus características es la virtud de ofrecer los resultados de “visu” lo cual facilita la comparación de la utilidad de las distintas opciones de tratamiento, con su significación estadística, lo cual puede ser de utilidad para el clínico. Concedemos un especial interés al hecho de haber incorporado los intervalos de confianza, lo cual supone aportar mayor precisión a la toma de decisiones, ya que concluir que un tratamiento es más costo/efectivo cuando se desconocen los intervalos de confianza de las diferentes opciones puede conducir a errores.

En segundo lugar, mediante nuestro proceder se puede separar el análisis de la eficacia clínica (eficacia o efectividad y seguridad) del de utilidad general, es decir, analizando la influencia del costo. De esta manera es posible aportar datos para la toma de decisiones tanto en el escenario puramente de demanda terapéutica como en el de

gestión de recursos sanitarios. Dicho de otra manera, una opción terapéutica puede resultar significativamente ventajosa desde el punto de vista de su relación eficacia/riesgo, pero no serlo, o disminuir, cuando se considera su costo. En cierto modo esto representa un análisis de sensibilidad del cociente eficacia/seguridad pues cuanto más sólido sea menos sensible será a la carestía del tratamiento. En cualquier caso, es evidente, que los resultados de nuestro modelo, al menos, habrán de servir para hacer reflexionar a quienes tienen la capacidad de decidir en la gestión de los recursos.

Para que el modelo propuesto sea útil es imprescindible tener presentes ciertas condiciones para su uso. La primera es que las variables que se introducen han de estar definidas con precisión. Ello es crucial para la interpretación de los resultados. Por ejemplo, la medición de la eficacia clínica de un anticoagulante puede hacerse a través de la evaluación de los parámetros de coagulación o a través de la reducción del riesgo de padecer accidentes tromboembólicos: hay que explicitar cual de las dos se ha medido. También es necesario tener en cuenta si los datos proceden de un ensayo clínico o de un estudio observacional de cohortes o de casos y controles. De manera semejante, las reacciones adversas evaluadas deben explicitarse con precisión. Siguiendo con el ejemplo de los anticoagulantes, una heparina puede aumentar el riesgo de hemorragia pero también puede producir trombocitopenia: es imprescindible definir cual de las dos reacciones va a analizarse. Es fácil de comprender que una disminución del riesgo de padecer trombosis en un 5% de pacientes a costa de padecer un incremento de un 20% de hemorragias pulmonares es una situación distinta a disminuir el riesgo de trombosis en un 20% con un 2% de trombocitopenias.

Otra condición para la aplicación de nuestro modelo, en su actual formulación, es que solamente pueden utilizarse variables dicotómicas. Ello deja fuera de las posibilidades de análisis los estudios en que la variable se expresa en valores absolutos, al tiempo que

abre una interesante expectativa al planteamiento de otro desarrollo teórico basado en variables continuas.

Un detalle de cierto interés lo constituye la posibilidad de aplicar nuestro modelo a estudios de otras áreas de salud, al margen de las farmacoterápicas, en las que se produzcan resultados con variables dicotómicas, bien sean ensayos clínicos o estudios observacionales, de cohortes o de casos y controles, y de evaluación de otras tecnologías médicas o quirúrgicas. En tal sentido, nuestro planteamiento permite elegir la UOR o la URR según se trata de uno u otro tipo de estudios.

Una limitación sería de nuestro modelo es que la incorporación del costo de los tratamientos no permite establecer en términos absolutos cuánto representa en unidades monetarias. Es decir, el hecho de que un tratamiento cueste la mitad que otro no es igual si la cifra de partida es de 100 euros que si lo es de 10. Ello significa que una vez obtenido el CUOR o el CURR y sus intervalos de confianza el gestor habrá de discutir qué representan en términos de costes reales las diferencias detectadas en los tratamientos comparados. En tal sentido al gestor de recursos importa el número de pacientes a los que se va a aplicar el tratamiento en cuestión.

### **Características generales de las publicaciones analizadas.**

Si se tiene en cuenta el tipo de revistas utilizadas, en principio, y de acuerdo con los resultados, puede afirmarse que se trata de una documentación de calidad baja. Esta afirmación se hace sabiendo que muchos de los ensayos fueron llevados a cabo y publicados cuando no se habían introducido los factores de impacto, y en los casos en que fue posible aplicarlos no resultó fácil hallar los correspondientes a los años en que se produjeron las publicaciones. Así las cosas, se decidió usar el factor de impacto correspondiente al año 2000 únicamente a efectos orientativos, quedando claro que,

como ya se ha dicho antes, las investigaciones sobre venotónicos han sido publicadas en revistas con bajo nivel de exigencia. Por otro lado, los ensayos dados a conocer en las revistas de mayor nivel son los que aportaron datos más contravertidos sobre la eficacia de los venotónicos.

Resulta interesante observar que en la década de 1985 a 1995 se produjo la mayor parte de las publicaciones, coincidiendo lógicamente con la introducción en el mercado de algunos de los fármacos en cuestión. A partir de 1995 se produce un descenso en el número de publicaciones que aún continúa. No se dispone de datos que permitan explicar este fenómeno, aunque puede ofrecerse alguna hipótesis. En primer lugar, una vez que concluye la introducción en el mercado de nuevos principios activos también concluye la realización de nuevos ensayos clínicos, bien con fines administrativos o bien con fines promocionales. De hecho, los últimos ensayos publicados fueron llevados a cabo en países donde aún no habían sido autorizados. Además, posiblemente este descenso en el interés por este grupo de fármacos se debe a las restricciones a su financiación impuestas por las autoridades sanitarias de países, como Francia, tradicionales consumidores de este tipo de productos. Junto a ello, han surgido voces críticas a su eficacia que también han contribuido a este retroceso. En cualquier caso, contrasta esta disminución en el interés científico con un paradójico incremento en su consumo. Bouvenot (1999) ha señalado que el consumo de venotónicos en Francia durante 1997 representó un 3.8% del total de fármacos financiados, significando un 2.8% de incremento anual en el número de unidades vendidas. Lo que llama la atención es que durante este mismo período de tiempo no se incrementó la incidencia de la IVC, y por otra parte que las ventas correspondieron mayoritariamente a productos prescritos, es decir, no eran debidos a automedicación. Dicho de otro modo, se calcula que aún sigue habiendo 69.000 médicos franceses que prescriben esta medicación de manera

habitual. Por consiguiente, los fabricantes parecen haber alcanzado el techo científico sin alcanzar el techo comercial.

Un dato que resulta también paradójico es la procedencia de las publicaciones. El hecho de que la mayoría de los ensayos hayan sido realizados en Alemania, Francia e Italia, y publicados en inglés, es digno de reflexión. Desde nuestro punto de vista, esto significa, teniendo en cuenta la baja calidad de los artículos, que se ha utilizado para la publicación el idioma en el que se publica la mayor parte de la ciencia actual, sin considerar si el contenido de lo publicado era demasiado científico.

Una cuestión epidemiológica fácilmente planteable es si la IVC es una enfermedad típica de estos países productores de bibliografía y altamente consumidores de este tipo de productos. Los datos aportados por el International Task Force, ya mencionado con anterioridad, que revisó el asunto, indican que no. Sin embargo, en estos países radican las Empresas líder en el mercado de estos productos, cual es el caso de Servier. Es indudablemente llamativa la inexistencia de trabajos procedentes de USA y los escasos estudios realizados en el Reino Unido y Suecia, países con una tradicional política de restricción en las autorizaciones de comercialización.

Como contrapartida a la baja calidad de las revistas, ya indicada, la mayoría de los ensayos han sido realizados en centros con experiencia en patología venosa, lo que da una cierta garantía de calidad a las investigaciones practicadas. En el mismo sentido debe situarse el dato de que la mayoría de autores tenían experiencia acreditada en el tema objeto de estudio. Así mismo, el formato de las publicaciones se hallaba en conformidad con las recomendaciones internacionales más habitualmente seguidas para la redacción de artículos científicos.

Más problemático resultó el análisis de los objetivos de los ensayos, pues casi la mitad de éstos no los aportaron con claridad. Es decir, la formulación de la hipótesis fue

deficitaria en un buen número de ensayos, lo cual, a pesar de todo, no tuvo una influencia clara en la calidad de los datos obtenidos.

En cuanto a la validez interna de las investigaciones, no podemos dejar de llamar la atención sobre las importantes carencias que se han registrado en relación con los procedimientos de selección de pacientes, de asignación aleatoria de tratamientos, de cegamiento de los tratamientos, y de cálculo del tamaño de la muestra. De hecho solamente se contabilizaron seis ensayos en los que quedó explicitada, de manera simultánea, la manera en que se llevó a cabo el cegamiento de los tratamientos y el tipo de aleatorización (De Jongste, Diehm, Dominguez, Ihme, Kiesewieter, Rudofsky). Aunque este dato da una idea de las dificultades para obtener datos fiables a partir de nuestro análisis, no es menos importante consignar que la mayor parte de los ensayos deficitarios fueron llevados a cabo antes de 1990, es decir, existe una tendencia a mejorar la calidad a medida que los ensayos se han ido modernizando.

Otro tanto cabe decir de los criterios de selección, ya que a partir de 1990 se aprecia una mejora clara en este importante aspecto del diseño. Idéntica consideración hay que hacer en relación con los datos demográficos de los pacientes incluidos. Por consiguiente, puede establecerse que la calidad de muchos de estos trabajos está influenciada por el hecho de que las exigencias de las autoridades sanitarias y de los comités editoriales ha ido incrementándose con el tiempo. Una demostración evidente de esta afirmación es que hasta 1984 ningún trabajo menciona haber planteado el consentimiento informado a los pacientes, en tanto que prácticamente todos los publicados desde 1994 lo mencionan.

Del total de ensayos, nueve fueron cruzados (Prerovsky, Van Cauwenberge, Pfister, Pflug, Friederich, Partsch, Spano, Capelli, Duchenne-Marullaz). Ello implicaba tomar una decisión en relación con su admisión, o no, al meta-análisis. Actualmente se acepta

que los ensayos con cruzamiento de tratamientos precisan una semana de blanqueamiento antes de iniciar la segunda fase. Los ensayos arriba indicados no tuvieron en cuenta esta circunstancia, razón por la que no fueron incluidos en el análisis final.

Uno de los problemas con que se tropieza al realizar un meta-análisis con este grupo de fármacos es la heterogeneidad de principios activos sometidos a estudio. De hecho, en un trabajo previo, Boada et al (2000) intentaron llevar a cabo un análisis estratificado para cada fármaco, pero no fue posible debido al escaso número de ensayos disponibles para cada uno de ellos. En el presente estudio se intentó solucionar el problema incrementando el número de publicaciones mediante una ampliación en las fechas de búsqueda hasta 1967. De acuerdo con los datos aquí recogidos, el grupo más numeroso de ensayos correspondió a los flavonoides (40), seguido de los saponósidos esteroídicos (13) y de dobesilato (7). El resto de ensayos fueron realizados con sustancias de variada naturaleza, lo que impidió disponer de número suficiente para su análisis por separado. A pesar de que el número de ensayos más arriba indicados hacía concebir la posibilidad de estratificar el análisis, los resultados han demostrado que tales cifras disminuyeron considerablemente al seleccionar únicamente aquéllos en que fue posible obtener datos fiables y computables. En cualquier caso, se presentaron datos para cada fármaco hasta donde fue posible.

En términos generales, aunque las dosis utilizadas y la duración de los tratamientos ofrecieron cierta heterogeneidad, el hecho de que en todos los casos se superase las tres semanas de tratamiento permite asumir que los efectos fueron debidos a los tratamientos utilizados.

Asunto de gran importancia en los resultados obtenidos fue el escaso control que en muchos ensayos se hizo del uso de medias elásticas. Estos dispositivos están considerados como una de las armas esenciales en el tratamiento de esta enfermedad y el hecho de no haber controlado su empleo podría suponer un importante factor de confusión, aunque este déficit se ve compensado por la randomización, si el tamaño de la muestra es suficiente. Del mismo modo, la presencia de pacientes portadores de úlcera varicosa, dada la habitual resistencia de esta lesión a los tratamientos, cabe suponer que pueden influenciar los resultados. Esta circunstancia fue tomada en cuenta en un número escaso de estudios, pero cabe suponer que la randomización también homogeneizó este déficit.

Tal vez uno de las cuestiones de mayor trascendencia en cualquier meta-análisis es disponer de datos numéricos obtenidos de manera homogénea en todos los ensayos. En este sentido, muchas de las publicaciones manejadas tuvieron que ser desechadas por deficiencias insoslayables en la presentación de los resultados. Tal como se muestra en la Tabla 8.1, hubo una extraordinaria heterogeneidad en los procedimientos de medición, tanto de los síntomas subjetivos como de los objetivos, lo cual imposibilitó la evaluación de resultados tal como deseábamos.

En general, como ya ha tenido ocasión de comprobarse, los síntomas subjetivos fueron medidos mediante escalas tipo Lickert, cuyas categorías más frecuentes fueron curación, mejoría, no cambios y empeoramiento. A partir de estos datos se construyeron las tablas de contingencia con variables dicotómicas para hacer los cálculos de riesgo relativo como unidad meta-analítica esencial.

A pesar de todo encontramos un elevado número de ensayos en los que los autores expresaron los resultados solamente como modificaciones en la puntuación media de los síntomas subjetivos, lo cual es incorrecto. Es decir, al tratarse de variables discontinuas,

ordinales en este caso, las pruebas de inferencia estadística han de ser de tipo no paramétrico. La utilización de estimaciones de tendencia media tiene solamente un valor orientativo. Ello obligó a desechar muchos ensayos que, por otro lado, estaban correctamente diseñados (Belcaro, Brami, Cloarec, Corsi, Gilly, Kiesewieter, Parrado, Pecchi, Zuccarelli).

Cabe decir en descargo de algunos autores que en la fecha en que llevaron a cabo sus trabajos aún no se habían desarrollado suficientemente los procedimientos de investigación clínica, pero en cualquier caso las deficiencias han sido bien notorias. Lamentablemente, muchas investigaciones bien diseñadas y ejecutadas no han podido incluirse por haber presentado resultados en formas de gráficos no trasladables a cifras (Lambelet, Lange, Nikolova, Nocker, Pointel, Rudofsky, Tsouderos).

La presentación y análisis de los resultados correspondientes a variables objetivas ofreció mayores problemas. Como se indicó en su momento, las mediciones instrumentales llevadas a cabo fueron extraordinariamente heterogéneas, tanto en sus aspectos mecánicos como en la expresión de resultados. Así, solamente pudo hallarse cinco ensayos con posibilidad de agrupamiento en el caso de la perimetría obtenida mediante cinta métrica (Bergqvist, De Jongste, Gilly, Jaegger, Vin). Con esta base se decidió centrar el análisis preferentemente en las variables subjetivas, dejando la medición de la perimetría como prueba confirmatoria. La discusión de estos resultados se hará más adelante.

Lamentablemente no pudimos hallar ningún ensayo que hubiera incorporado variables relacionadas con la calidad de vida, como estaba previsto en el diseño inicial de nuestro estudio. Existen algunas investigaciones en las que de manera aislada se ha perseguido esta finalidad, pero sin que pudieran ser incorporadas al meta-análisis ni al modelo que hemos propuesto para la medición de la utilidad de los medicamentos.

Otra de las deficiencias anotadas en el análisis de las publicaciones corresponde al escaso número de ensayos en los que se hizo un control de abandonos de tratamiento y de análisis por intención de tratar (Boisseau, Cloarec, De Jongste, Diehm, Domínguez, Hermoso, Gilly, Guilhou, Ihm, Jaegger, Kiesewieter, Koscielny, Leyh, Unkauf). Y en relación con el cálculo del tamaño de la muestra solamente hubo un trabajo que mencionara este detalle (Domínguez).

Cierto interés tiene dentro de esta Discusión considerar el valor de las escalas para determinar la calidad de los ensayos sometidos a estudio, particularmente la de Jadad la de la Cochrane Collaboration. Aunque los ensayos analizados fueron clasificados de acuerdo con estas escalas, no se utilizaron para seleccionarlos pero sí para disponer de una referencia plenamente aceptada. De los resultados obtenidos se deduce que en su conjunto el material recopilado no “aprueba”, como se confirma tras aplicar el procedimiento descrito por Boada y Nazco (2000) para evaluar cuantitativamente la calidad de los ensayos.

Teniendo en cuenta las deficiencias arriba mencionadas, la conclusión de que los venotónicos resultan más eficaces que el placebo, a que llegaron la casi totalidad de los autores, es difícil de sostener. De ahí el interés de conocer los resultados del meta-análisis cuantitativo, el cual requirió antes que nada la fijación de unos criterios de selección de trabajos adecuados. En tal sentido, los criterios establecidos en el trabajo previo de Boada y Nazco (1998) se consideraron aceptables y convenientes para poder comparar ambos trabajos entre sí.

En dicho estudio se puso de manifiesto que los venotónicos podrían ser útiles en el tratamiento de la pesadez de miembros, lo cual ha vuelto a ser confirmado en el presente análisis. En aquel trabajo se hizo además un análisis de síntomas medidos

instrumentalmente a través de una transformación de la probabilidad,  $p$ , en  $z$ , procedimiento que en este trabajo no se llevó a cabo por considerarlo de escaso valor clínico.

En relación con el resultado del meta-análisis, el primer comentario que debemos de hacer es que no disponemos de datos para poder comparar. Es decir, el único trabajo que conocemos semejante al nuestro es el que está llevando a cabo la colaboración Cochrane, cuyos resultados aún no han sido publicados. Existen otros autores que han utilizado el término meta-análisis para titular sus publicaciones sobre el tema (Ferrari, 1994; Pitler y Ernst, 1998). Entendemos que la publicación de la Cochrane se considerará como un documento de referencia para quienes deben tomar decisiones sobre la contención del gasto generado por esta clase de medicamentos. Desde este punto de vista entendemos que, como el protocolo de análisis es prácticamente idéntico al que hemos seguido aquí, los resultados no deberían ser diferentes.

El primer hecho destacable de los resultados del meta-análisis es la marcada heterogeneidad de los ensayos, lo cual ha imposibilitado en la mayoría de los casos aceptar como válidos los resultados globales a pesar de que en algunas ocasiones resultaban significativamente favorables a los venotónicos.

El segundo hecho destacable fue la imposibilidad de hallar una manera fiable de evaluar de manera conjunta el resultado de los tratamientos sobre la enfermedad. Aunque los especialistas han conseguido clasificar la enfermedad en etapas evolutivas, no se ha propuesto un signo o síntoma guía que nos permita categorizar el resultado del tratamiento. Por ello se decidió analizar la modificación de cada uno de los síntomas, siempre que hubiesen sido medidos en una manera similar. Tampoco en todos los ensayos se midieron los mismos síntomas, lo que aún complicó más las cosas. Por consiguiente, los resultados de nuestro trabajo se obtuvieron de un filtrado progresivo

de la documentación terminando en el nivel que se consideró más pertinente en cada caso.

También debemos señalar que los síntomas evaluados fueron los más representativos de la enfermedad, a juzgar por las revisiones sobre el tema. Es más, dado que en muchas publicaciones los epígrafes utilizados para describirlos no son homogéneas, decidimos agruparlos por su similitud. En tal sentido, tumefacción, edema, tensión fueron considerados sinónimos; al igual que dolor, molestias, discomfort; o parestesias, disestesias, prurito, hormigueo.

Pues bien, de estos síntomas subjetivos, agrupados en torno al término más representativo, es decir, dolor, pesadez, parestesias, calambres y edema maleolar, únicamente se encontró mejoría para la pesadez y el edema. Dicho resultado fue más evidente para el caso de los flavonoides y afectaron a un 60% de los pacientes tratados, lo cual indica que podrían ser de utilidad en el tratamiento complementario de la IVC. Lamentablemente no pudo determinarse la intensidad clínica de la mejoría, por lo que no es posible conocer su trascendencia práctica, sobre todo en calidad de vida. Por otra parte, el hecho de que haya estos dos los síntomas mejorados posee plena coherencia ya que ambos se encuentran relacionados por su fisiopatología. Este hecho aporta un grado de fiabilidad a estos resultados.

También nos parece destacable el hecho de que, a pesar de su importancia en el tratamiento de la IVC, el uso o no de medias no parece influir en el resultado final. El análisis de sensibilidad practicado, comparando los resultados de los ensayos en los que se prohibió el uso de medias con los de aquellos en que se permitió, demuestra que los resultados son similares. Otro tanto cabe decir de la presencia de úlcera varicosa. Por lo tanto, puede concluirse que la randomización llevada a cabo, a pesar de no haber sido explicitado, resultó eficaz.

El resto del análisis con otros fármacos no aporta resultados que permitan concluir sobre la eficacia o no de su uso. El exiguo número de ensayos y la variabilidad de sus resultados así lo determina. En tal sentido, los resultados correspondientes a tales fármacos hablan por sí solos.

Queda claro por otro lado que estos medicamentos, a juzgar por los datos obtenidos en los ensayos clínicos, parecen poseer un perfil de seguridad aceptable. En este análisis hemos podido definir con cierta precisión qué tipos de reacciones adversas pueden ser esperadas con mayor frecuencia y, en tal sentido, no hemos podido detectar ningún ensayo en el que se haya observado algún dato relacionado con el desarrollo de trastornos hematológicos, problema que ha sido objeto de controversia a partir de las observaciones de Ibáñez et al (2001). Dado que el número total de pacientes sometidos a ensayo clínico ha sido suficientemente elevado y la duración del tratamiento suficientemente larga, las observaciones de los referidos autores no dejan de sorprender. También es verdad que el grupo de pacientes tratados con dobesilato, fármaco al que se han atribuido estos problemas, en relación al total de pacientes suponía solamente un 10%. Es posible, por lo tanto, que al incrementar la población expuesta al producto se haya podido detectar el problema.

Para obtener otra visión del valor clínico de los venotónicos se calculó el NNT y otros parámetros derivados (NNTus y NNTuf). Dichos cálculos se basaron en datos obtenidos solamente de aquellos ensayos en que fue posible la combinación. En todos los casos, incluyendo el dolor, pudo hallarse un NNT bajo y significativo, excepto en el caso de NNTuf que como era de esperar no fue significativo. El hecho de que el NNT para el dolor fuese significativo y, sin embargo, éste síntoma no mejorase significativamente en el meta-análisis indica la mayor rigurosidad del test de Mantel Haeszel en esta clase de

análisis. Por esta razón, como se verá enseguida, en el estudio farmacoeconómico preferimos no utilizar el costo por NNT con otros parámetros derivados.

La única variable objetiva en la que se pudo observar un efecto significativo fue la perimetría maleolar. En este caso, los resultados no pudieron ser atribuidos a un grupo de fármacos concreto, aunque cabe suponer que los flavonoides tuvieron un mayor peso. No cabe duda de que este resultado apoya los obtenidos en las variables subjetivas, pues forma parte del conjunto de síntomas relacionados por su fisiopatología. Por otro lado, este dato permite sugerir que en el protocolo de los futuros estudios con esta clase de fármacos las variables edema maleolar, pesadez de miembros y perimetría deberían ser de obligada medición.

### **Resultados relativos a la aplicación de nuestro modelo**

En primer lugar, conviene recordar que los datos a los que se refiere esta parte de la discusión son los obtenidos solamente de los ensayos en que fue posible obtener de manera simultánea la eficacia y la seguridad de los tratamientos. Por otro lado, la seguridad se evaluó computando todas las reacciones adversas observadas durante el tratamiento.

Hay dos hechos significativos que deben ser comentados. La única variable clínica que permitió definir como útil el tratamiento fue la pesadez de miembros, tanto cuando se consideran los resultados obtenidos directamente como cuando se obtienen de las variables derivadas a partir de frecuencias esperadas. Los venotónicos, sin embargo, no fueron mejores que el placebo en cuanto a utilidad clínica global cuando se consideran el dolor o el edema maleolar. En otras palabras el síntoma pesadez parece ser más consistentemente afectado por el tratamiento que los otros dos. Pero lo que tiene mayor

importancia es que los tratamientos no resultan útiles cuando se considera el costo, incluyendo la variable pesadez. Debemos añadir, por otro lado, que los indicadores URR y CURR son más conservadores que UOR y CUOR, por lo serían de elección siempre que el diseño de los estudios lo aconsejen o lo permitan.

De interés indudable resulta la comparación entre nuestro proceder y el programa *Pharmadecission*. Según éste, el tratamiento resulta costo/efectivo para las tres variables medidas. Según nuestro proceder el resultado es justamente el contrario. Ello se debe a que dicho programa calcula el costo/efectividad sin intervalos de confianza. De este modo, tomar decisiones en base a su uso puede conducir a errores importantes en la toma de decisiones.

Por lo tanto, teniendo en cuenta las condiciones para su uso adecuado, estimamos que la aplicación del UOR, URR, CUOR y CURR puede resultar de interés en la determinación de la utilidad clínica de los medicamentos.

## **CONCLUSIONES**

1ª. La evaluación de la utilidad global de los medicamentos es un problema complejo que requiere el desarrollo de una metodología específica, a la que la presente tesis constituye una aportación de interés general.

2ª. El modelo matemático propuesto, en el que se integran de manera simultánea variables de eficacia, seguridad y costo, puede constituir una herramienta útil en la toma de decisiones tanto en la práctica clínica como en la gestión de recursos sanitarios.

3ª. La aplicación de dicha herramienta a los fármacos venotónicos, tras la obtención de los datos necesarios mediante un meta-análisis de los ensayos clínicos publicados, refleja la utilidad de tal herramienta.

4ª. Los resultados del meta-análisis revelan que el tratamiento con venotónicos, y particularmente con flavonoides, parece producir una mejora del síntoma pesadez y del edema maleolar en una proporción de pacientes mayor que en el caso del placebo.

5ª. Así mismo el meta-análisis revela que la circunferencia maleolar es disminuida por los venotónicos.

6ª. Los resultados obtenidos mediante la aplicación de nuestro modelo indican que los flavonoides pueden resultar de utilidad clínica en relación con la pesadez de miembros cuando se considera su perfil de seguridad, pero no resultan de la misma utilidad cuando además se considera su costo en relación con el placebo.

7°. En comparación con otros procedimientos estandarizados para determinar indicadores de costo/efectividad, el propuesto en la presente Tesis ofrece mayor precisión y fiabilidad.

**BIBLIOGRAFIA**

Aellig WH. Clinical pharmacology, physiology and pathophysiology of superficial veins. 1. *Br J Clin Pharmacol* 1994; 38:181-96.

Aellig WH. Clinical pharmacology, physiology and pathophysiology of superficial veins. 2. *Br J Clin Pharmacol* 1994; 38:289-305.

Allegra C, Pollari G, Criscuolo A, Bonifacio M, Tabassi D. L'estratto de centella asiatica nelle flebopatie degli arti inferiori. *Min Med* 1986 ; 77 :1887-92.

Altenkämper H. Efficacy of antivaricotic drugs can be measured objectively. *Phlebologie in der praxis* 1987; 2:19-20.

Altman DG. Confidence intervals for the number needed to treat. *BMJ* 1998; 317:1309-12.

Arcangeli P. Pycnogenol in chronic venous insufficiency. *Fitoterapia* 2000; 71: 236-44

Avorn J. Balancing costs, efficacy, and side effects. *Pharmacoeconomics* 1994; 6 Suppl 1:63-6.

Arnould T, Michiels C, Janssens D, Berna N, Remacle J. Effect of Ginkor Fort on hypoxia-induced neutrophil adherence to human saphenous vein endothelium. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1998 Mar;31(3):456-63.

Anónimo Paroven: Not much effect in trials Drug Ther Bull 1992; 30:7-8

Araujo D, Gulati O, Osswald W. Effects of two venotropic drugs on inactivation and O-methylation of catecholamines in an isolated canine vein. Arch Int Pharmacodyn 1985; 217:193-202

Badía X, Rovira J. Evaluación económica de medicamentos. DuPont Pharma. Madrid, 1994.

Balmer A, Limoni C A double blind placebo controlled clinical trial of Venoruton on the symptoms and signs of chronic venous insufficiency. The importance of patient selection. VASA 1980; 9: 1-7.

Basellini A, Agus GB, Losa S, Corsi G, Nicora F. Experimental and clinical evaluation of Ruscus aculeatus effect of chronic venous insufficiency. Proceedings of II Congresso Italiano di Flebologia e la Reunione Italiano-Inglese di Flebologia. Firenze, 1985:170.

Belcaro G, Rulo A, Candiani C. Evaluation of the microcirculatory effects of Venoruton in patients with chronic venous hypertension by laser-Doppler flowmetry, transcutaneous PO<sub>2</sub> and PCO<sub>2</sub> measurements, leg volumetry and ambulatory venous pressure measurements. Phlebology 1989; 4: 23-9.

Bergqvist D, Hallbook T. Die Wirkung von O-( $\beta$ -Hydroxyethyl)-rutosiden auf die Symptomatik bei Patienten mit chronisch-venöser Insuffizienz in einer schwedischen Gemeinde-Ein Doppelblindversuch En "O-( $\beta$ -hydroxyethyl)-rutoside, neue ergebnisse im Experiment und Klinik". Edited by W Voelter and G Jung. Springer Verlag. New York 1983.

Berson J, Schmid-Schonbein G, Takase S. Therapeutic approach to chronic venous insufficiency and its complications: place of Daflon 500. *Angiology* 2001; 52 (Suppl 1):S43-7

Biland L, Blättler P, Scheibler P, Studer S, Widmer LK. Zur therapie sogenannt venöser beinbeschwerden. *VASA* 1982; 11: 53-8

Binaghi F, Fronteddu PF. Valutazione dei parametri ossimetrici e doppler sonografici nei pazienti con insufficienza venosa cronica. *Clin Ter.* 1994; 144:293-9.

Boada J, Alvarez I, Boada C, Gomez E, García Saiz M, Pérez Cruz M. Difficulties for a quantitative assessment of the therapeutic usefulness of drugs. The case of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) in osteoarthritis. *Meth Find Clin Pharmacol* 2001; 23: 331.

Boada J, Nazco G. Therapeutic effect of venotonics in venous chronic insufficiency. A meta-analysis. *Clin Drug Invest* 1999; 18: 413-32.

Boisseau MR, Taccoen A, Garreau C, Vergnes C, Roudaut MF, Garreau-Gomez B. Fibrinolysis and hemorheology in chronic venous insufficiency: a double-blind study of troxerutin. *J Cardiovasc Surg* 1995; 36: 369-74.

Bouaziz N, Michiels C, Janssens D, Berna N, Eliaers F, Panconi E, Remacle J. Effect of Ruscus extract and hesperidin methylchalcone on hypoxia induced activation of endothelial cells. *Int Angiol* 1999; 18:306-12.

Bouvenot G. Prescriptions and consumption of venotonic drugs in France (a propos of the report of the French National Institute for prescriptions and consumption of drugs) *Bull Acad Natl Med* 1999; 183:865-75.

Bradbury A, Evans Ch, Allan P, Lee A, Ruckley CV, Fowkes FGR What are the symptoms of varicose veins? Edinburgh vein study cross sectional population survey *BMJ* 2000; 318:353-6.

Brami C; Nguyen K; Morere M.C; Megret G; Elbaz C. Etude controlée en double aveugle du Vasobral versus placebo dans l'insuffisance veineuse chronique. *Angeiologie* 1983; 35:281-3.

Bruneton J. *Elementos de Fitoquímica y de Farmacognosia*. Ed. Acribia S.A. 1.991.

Burnand KG, Powell S, Bishop C, Stacey M, Pulvertaft T Effect of paroven on skin oxygenation in patients with varicose veins *Phlebology* 1989; 4:15-22.

Cappelli R, Nicora M, Di Perri T Use of extract of *Ruscus aculeatus* in venous disease in the lower limbs. *Drugs Exptl Clin Res* 1988; 14:277-83.

Casley-Smith JR A double blind trial of calcium dobesilate in chronic venous insufficiency. *Angiology* 1988; 39:853-7.

Cesarone M, Laurora G, De Sanctis M, Incandela R, Grimaldi R, Marelli C, Belcaro G. Attività microcircolatoria della æntella asiatica nell'insufficienza venosa. Studio doppio cieco. *Min Cardioangiol* 1994; 42: 299-304.

Chalmers T, Smith Jr H, Blackburn B, Silverman B, Schroeder B, Reitman D. A method of assessing the quality of randomized control trials. *Controlled Clin Trials* 1981; 2:31-49

Chassignole JF, Amiel M, Lanfranchi G, Barbe R Activité thérapeutique de Daflon 500 mg dan l'insuffissance veineuse fonctionelle. *JIM* 99 suppl (no hay más datos).

Cloarec M, Clement R, Griton P. A double blind clinical trial of hydroxyethylrutosides in the treatment of symptoms and signs of chronic venous insufficiency. *Phlebology* 1996; 11:76-82.

Coleridge Smith Ph Noninvansive venous investigation *Vascular Medicine Review* 1990; 1:139-66.

Cook RJ, Sackett DL. The number needed to treat: a clinically useful measure of treatment effect. *BMJ* 1995; 310:452-4.

Corsi C, Giordano S, Marrapodi E, Pollastri M. Effectiveness of sulfomucopolysaccharide in the treatment of chronic venous insufficiency. *Curr Ther Res* 1993; 54: 35-43.

Cospite M; Milio G; Ferrara F. L'azione del mesoglicano solfato nella varicosi primitiva e nella sindrome post-trombotica. *Min Med* 1986; 77:1893-8.

Danielsson G, Jungbeck C, Peterson K, Norgren L. A randomised controlled trial of micronised purified flavonoid fraction versus placebo in patients with chronic venous disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002; 23: 73-6.

De Jongste AB, Jonker JJC, Huisman MV, ten Cate JW, Azar AJ. A double-blind three center clinical trial on the short-term efficacy of o-( $\alpha$ -hydroxyethyl)rutosides in patients with post-thrombotic syndrome. *Thrombosis & Haemostasis* 1989, 62; 826-9.

de Miguel V, Vargas E. Venotónicos en el tratamiento de la insuficiencia venosa crónica: una revisión sistemática. *Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud*. Vol 21 n° 2 1997.

De Donato G, Sangiuolo, P. Valutazione strumentale degli effetti del mesoglicano in pazienti flebopatici. *Min Med*. 1986; 77:1927-31.

De Parades, Thenard AC, Demarez JP. Demonstration clinique d'activité d'un phlébotonique an double insu versus placebo. Communication au Congrès de Phlébologie de Londres. 16 au 20 Septembre 1985.

Diebschlag W, Nocker W, Lehmacher W, Rehn D. A clinical comparison of two doses of O-(beta-hydroxyethyl)-rutosides (oxerutins) in patients with chronic venous insufficiency. *J Pharm Med* 1994; 4: 7-14.

Diehm C, Trampisch H, Lange S, Schmidt C. Comparison of leg compression stocking and oral horse-chestnut seed extract therapy in patients with chronic venous insufficiency. *The Lancet* 1996; 347: 292-4.

Diehm C, Vollbrecht D, Amendt K, Comberg HU. Medical edema protection. Clinical benefit in patients with chronic deep vein incompetence. A placebo controlled blind study. *Vasa* 1992; 21:188-92.

Dominguez C, Brautigam I, Gonzalez E, Gonzalez JA, Nazco J, Valiente R, Boada J. () Therapeutic effect of hydrosmin on chronic venous insufficiency of lower limbs *Curr Med Res Opin* 1992; 12:623-30.

Duchene Marullaz P, Amiel M, Barbe R. Evaluation of the clinical pharmacological activity of a phlébotonic agent. Application to the study of Daflon 500 mg. *International Angiology* 1988; 7 (Supp 2): 25-32.

Drummond M, Stoddart G, Torrance G. Methods for the economic evaluation of health care programmes. Oxford University Press, 1987.

Elbaz G, Nebot F, Reinharez H. Insuffisance veineuse des membres inferieurs.

Etude controlee de l'action du Cyclo 3. *Phlebologie* 1976; 1:83-90.

Ernst E Herbal medicines: where is the evidence? *BMJ* 2000; 321:395-6.

Ernst E, Saradeth T, Resch KL. The powerful placebo. *Lancet* 1991; 337:611.

Evans CJ, Fowker FGR, Hajivassiliou CA , Harper DR, Ruckley CV

Epidemiology of varicose veins *Int Angiol* 1994; 13:263-70.

Fermoso J, G Legido A, del Pino J, Valiente R. Therapeutic value oh hidrosmin in the treatment of venous disorders of the bwer limbs. *Curr Ther Res* 1992; 52:124-134.

Fernando LF. Estudio clínico prospectivo aleatorizado, doble ciego, con control placebo, para evaluar la eficacia en la resolución del edema de origen linfático, del dobesilato de calcio en pacientes con enfermedad varicosa. Comunicación personal, no publicada.

Ferrari P, Follet M, Clerici G Treatment of chronic venous diseases with oral glucosaminoglycans; a meta-analysis of double blind, placebo controlled studies *Curr Ther Res* 1994; 55: 1182-91.

Fitzgerald DE. A clinical trial of troxerutin in venous insufficiency of the lower limb. *Practitioner* 1967; 198:406-7.

Friederich HC, Vogelsberg H, Neiss A. Ein Beitrag zur Bewertung von intern wirksamen Venenpharmaka. *Z Hautkr* 1978; 11: 360-74.

Freund D, Dittus R. Principles of pharmacoeconomic analysis of drug therapy. *Pharmacoeconomics* 1992; 1:20-31.

Galindo PA, Garcia R, Feo F, Encinas C, Gomez E, Fernandez. Drug fever attributable to Calcium Dobesilate. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 1996; 24:19-21.

Gilly R, Pillion G, Frileux C. Evaluation of a new micronized flavonoid fraction (S 5682) in symptomatic disturbances of the venolymphatic circulation of the lower limb: a double blind, placebo controlled study. *Phlebology* 1994, 9: 67-70

Guilhou J, Février F, Debure C, Dubeaux D, Guillet-Terver M, Guillot B, Levesque, Marzin L, Mignot, Ouvry P, Pillion G, Van Landuyt H, Zuccarrelli, Nicolaidis A. Benefit of a 2-month treatment with a micronized, purified flavonoidic fraction on venous ulcer healing. *Int J Microcirc* 1997; 17 (suppl 1): 21-6.

Griton Ph, Widmer LK Classification des varices et l'insuffisance veineuse. *J Malad Vasc* 1992 ; 17:102-8.

Haase W. Ergebnisse der Feldstudien Dehydro sanol tri aus statistischer Sicht. *Med Welt* 1978; 29: 150-6.

Hachen HJ, Lorenz P Double-blind clinical and plethysmographic study of calcium dobesilate in patients with peripheral microvascular disorders *Angiology* 1982; 33: 480-487

Hartzema A, Porta M, Tilson H, ed. *Pharmacoepidemiology*. Harvey Whitney Books. Cincinnati, 1991.

Hawkey C, Karrasch J, Szczepański L, Wañker D, Barkun A, Swannell A. Omeprazol compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1998; 338:727-734.

Ibañez L, Ballarin E, Vidal X, Laporte JR. Agranulocytosis associated with calcium dobesilate clinical course and risk estimation with the case-control and the case-population approaches *Eur J Clin Pharmacol*. 2000; 56:763-7.

Ihme N, Kieseletter H, Jung F, Hoffmann K, Birk A, Müller A, Grützner K. Leg oedema protection from a buckweat herb tea patients with chronic venous insufficiency: a single-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Eur J Clin Pharmacol* 1996; 50, 443-7.

Incandela L, De Sanctis MT, Cesarone MR, Laurora G, Belcaro M. Efficacy of troxerutin in patients with chronic venous insufficiency: a double blind, placebo controlled study. *Adv Ther* 1996; 13:161-6.

Jaeger K et al (sic). Efficacy and safety of Doxium in chronic venous insufficiency.

A double blind, placebo controlled multicentre study. Comunicación personal.

Janssens D, Michiels C, Guillaume G, Cuisinier B, Louagie Y, Remacle J. Increase in circulating endothelial cells in patients with primary chronic venous insufficiency: protective effect of Ginkor Fort in a randomized double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1999; 33:7-11.

Janssens D, Delaive E, Houbion A, Eliaers F, Remacle J, Michiels C Effect of venotropic drugs on the respiratory activity of isolated mitochondria and in endothelial cells *Brit J Pharmacol* 2000; 130:1513-24

Jenicek M Meta-analysis in Medicine *J Clin Epidemiol* 1989; 42, 35-44.

Jenicek M Meta-analyse en medecine. Maloine SA, 1987 Paris.

Kiesewetter H, Koscielny J, Kalus U, Vix JM, Peil H, Petrini O, Van Toor B, de Mey Ch.. Efficacy of orally administered extract of red vine leaf AS 195 (folia vitis viniferae) in chronic venous insufficiency (Stages I-II). *Arzneim Forsch /Drug Res* 2000; 50:109-17.

Klüken N Eine klinische doppeblindstudie zum versuch einer objektivierung der therapie mit venopharmaka *Therapiewoche* 1971; 1:72-78.

Koscielnny J, Radtke H, Hoffmann, Jung F, Müller A, Grützner KI, Kiesewetter H. Fagorutin-tee bei chronisch venöser insuffizienz. Nachweis der klinischen und

ödemprotektiven wirksamkeit randomisiert, plazebokontrollierte phase IV-doppelblindstudie. Z. für Phytotherapie 1996; 17: 147-59.

Kriner T, Braun R, Hirche H, Van Laak H Treatment of venous insufficiency. A double blind trial with phlebodril. Zeit Allgem 1985; 6:309-13.

Lambelet F. Le traitement des troubles circulatoires veineux: une étude en double-insu avec le Sandovène. Schweiz Rundschau Med 1973; 62: 925-9.

Lange A, Paul V. Wirksamkeit von Vasoc auf die Symptomatik der venösen Insuffizienz. MedWelt 1982; 33:1132-5.

Languillat N, Baillet J Effets pharmacologiques du Chromocarbe diethylamine sur la circulation veineuse des membres inferieurs apprecié par l'exploration au xénon 133. Gaz Med 1983 ; 90:3398-402.

Launois R, Reboul-Marty J, Henry B. Construction and validation of a quality of life questionnaire in chronic lower limb venous insufficiency (CIVIQ) Qual Life Res 1996; 5:539-54.

Laurent R, Gilly R, Frileux C. Clinical evaluation of a venotropic drug in man. Example of Daflon 500 mg. Int Angiol 1988; 7(2 Suppl):39-43.

Le Devehat C, Lemoine A, Roux E, Cirette B, Vimeux M, Martinaggi P Aspects clinique et hemodynamique de cyclo 3 dans l'insuffisance veineuse. *Angeiologie* 1984; 36:119-22.

Le Devehat C, Khodabandehlou T, Vimeux M, Dougny M. The effects of Cyclo 3 Fort on hemorheological disturbances during a provoked venous stasis in patients with chronic venous insufficiency. *Clin Hemorheology* 1994; 14 (suppl 1):S53-S63.

Levy, E. The 1995 French Venous Disease Survey: Epidemiology, management and patient profiles. *Angiology* 2001; 52:195-200.

Leu HJ Morphology of chronic venous insufficiency - Light and microscopic examinations *VASA* 1991 20, 330-41.

Leyh F. Treatment of venous ulcers with Ruscus extract and trimethyl hesperidin chalcone. Results of a double blind study. *Therapiewoche* 1988; 36: 2325-31.

Lorenzato M, Adnet JJ. Insuffisance veineuse: recherche fondamentale et perspectives therapeutiques. *Gazz Med* 1985 ; 23 :126-34.

Lowell R, Gloviczki P, Miller V In vitro evaluation of endothelial and smooth muscle function of primary varicose veins. *J Vasc Dis* 1992; 16:679-86.

Lozes A, Boccalon H. Double blind study of Ruscus extract: venous

plethysmographic results in man. *Internat Angiol* 1984; 3: 99-102.

MacLennan WJ, Wilson J, Rattenhuber V, Dikland WJ, Vanderdonckt J, Moriau M  
( ) Hydroxyethylrutosides in elderly patients with chronic venous insufficiency: its efficacy and tolerability. *Gerontology* 1994; 40:45-52.

Mancini J, Schulzer M Reporting risks and benefits of therapy by use of the concepts of unqualified success and unmitigated failure. Applications to highly cited trials in cardiovascular medicine. *Circulation* 1999; 99:377-83.

Martindale. The Extra Pharmacopoeia. 29th Edition. The Pharmaceutical Press. 1989.

Merlen JF. Rutines et Troxerutine. *Microcirculacion et Hemorhéologie*. John Libbey & Co. 1985.

Martinez MJ, Bonfill X, Moreno RM, Cachá A, Vargas E, Capellá D. Phlebotonics for venous insufficiency (protocol). In: *The Cochrane Library*, 3, 2001.

Mata M, Antoñanzas F, Tafalla M, Sanz P. El coste de la diabetes en España. El estudio CODE-2. *Gac Sanit* 2002; 16:511-20.

Morrison B, Christensen S, Yuan W. Analgesic efficacy of the cyclooxygenase-2-specific inhibitor rofecoxib in post-dental surgery pain: a randomized, controlled trial. *ClinTherap* 1999; 21: 943-53

Nazco GJ. Memoria de Tesis Doctoral. Universidad de La Laguna, 1994.

Nazco G, Boada J, Rodriguez I, Gomez E, Requena G. Lowering LDL-cholesterol is responsible for the prevention of cardiovascular events by pravastatin but the role of complementary mechanisms also require attention.. 4<sup>th</sup> Congress of EACPT. Florencia, 2000. BJCP: 234

Neumann HAM, van den Broek MJTB Evaluation of O-(beta-hydroxyethyl)-rutosides in chronic venous insufficiency by means of non-invasive techniques. Phlebology 1990; 5 (suppl 1): 13-21

Neumann-Mangoldt P. Erfahrungen in der behandlung venöser beileiden mit Essaven-kapseln. Ergebnisse einer doppelblind-studie. Fortschr Med 1979; 97:2117-19

Nikolova K. Treatment of post-phlebitic syndrome and venous leg ulcers with flunarizine. Meth Find Exp Clin Pharmacol 1984; 16:609-13.

Nocker W, Diebschlag W An investigation of dosage effects with drinking solutions of O-betahydroxyethyl-rutosides. VASA 1987; 16:365-9.

Nocker W, Diebschlag W, Lehmacher W Three-month, randomised, double-blind, dose-response study with O-(beta-hydroxyethyl)-rutosides drinking solution. VASA 1989; 18, 235-8.

Observatoire National des prescriptions et consommations des médicaments. Etude de la prescription et de la consommation des veinotoniques en ambulatoire. Mars 1999.

Parrado F, Buzzi A A study of the efficacy and tolerability of a preparation containing *Ruscus aculeatus* in the treatment of chronic venous insufficiency of the lower limbs. *Clin Drug Invest* 1999; 18: 255-61.

Partsch H; Mostbeck A. Constriction of varicose veins and improvement of venous pumping by dihydroergotamine. *VASA* 1985; 14:74-80.

Pathak D, Pathak K, Singla AK Flavonoids as medicinal agents. Recent advances. *Fitoterapia* 1991; 8:371-89

Paris R, Moyses H Matière médicale. 2<sup>a</sup> Edition. Ed Masson 1.981.

Paris R, Hurabiell M. Abrégé de Matière médicale Pharmacognosie.. Ed. Masson. 1.981.

Pearce K, Furberg C, Psaty C, Kirk J. Cost minimization and the number needed to treat in uncomplicated hypertension. *Am J Hypertens* 1998; 11:618-29.

Pecchi S; De Franco V; Damiani P; Guerrini M; Di Perri T. Calcium dobesilate in the treatment of primary venous insufficiency of the lower limbs. A controlled clinical study. *Clin Ter* 1990; 132:409-17.

Pedersen FM, Hamberg O, Sorensen MD, Neland K () O-(beta-hydroxyetyl)-rutosids (Venoruton) effekt pa symptomgivende kronisk venos insufficiens i underekstremiteterne Ugeskr Laeger 1992; 154:2561-3

Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, Andersen E, Andersen B (). Placebo controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complication in chronic atrial fibrillation. Lancet 1989; 28:175-179.

Petrassi C, Mastromarino A, Spartera C. Pycnogenol in chronic venous insufficiency. Phytomedicine 2000; 7: 383-8.

Pflug J.J. Medikamentose Therapie des chronisch geschwollenen Beines. Folia Angiologica 1976; 24:78-81.

Pitler MH, Ernst E Horse chestnut seed extract for chronic venous insufficiency. A criteria based systematic review. Arch Dermatol 1998; 134:1356-60.

Pointel J, Boccalon H, Cloarec M, Ledevhat M, Joubert M. Titrated extract of Centella asiatica in the treatment of venous insufficiency of the lower limbs. Angiology 1987; 38: 46-50.

Pulvertaft TB. General practice treatment of symptoms of venous insufficiency with oxerutins. VASA 1983; 12:373-6.

Pulvertaft TB. Paroven in the treatment of chronic venous insufficiency. *Practitioner* 1979; 223:838-41.

Prerovsky I, Roztocil K, Hlavova A et al. The effect of hydroxyethylrutosides after acute and chronic oral administration in patients with venous diseases. *Angiologica* 1972; 9:408-14.

Rayon de nouveautes. *Prescrire* 1992 ; 115 : 71

Rayon de nouveautes *Prescrire* 1993 ; 129 :249

Rieger H. Efficacy of a combination drug in patients with chronic venous insufficiency under orthostatic conditions. *Phlebology* 1988; 3 (Suppl. 1):127-30.

Rish L, Rodriguez JC. Effect of O-(beta-hydroxyethyl)-rutosides on oedema in chronic venous insufficiency of the lower limb. A double blind trial. *Angiologica* 1972; 9:62-6.

Roekaerts F; Vanden Bussche G. Double blind placebo-controlled studies with flunarizine in venous insufficiency. *Angiology* 1980; 31:833-45.

Roekaerts F, Morias J, Platteau K, Mertens R, Peremans W. The efficacy of flunarizine in venous insufficiency: a double blind placebo controlled study. *Curr Ther Res* 1979; 26: 363-71.

Rudofsky G, Diehm C, Gruss JD, Hartmann M, Schultz-Ehrenburg, Bisler H  
Chronic Venous insufficiency Treatment with Ruscus extract and  
trimethylhesperidin chalcone. MMW 1990; 132: 205-10.

Rudofsky G. Odemprotektive wirkung und klinische wirksamkeit von  
roßkastaniensamenextrakt im doppelblindversuch. Fortschr Med 1986; 104:47-8.

Sacristán JA, Soto J, Reviriego J, Galende I. Farmacoeconomía: el cálculo de la  
eficiencia. Med Clin 1994; 103: 143-9.

San Martín Casamada R. Ed. Científico-Médica. 1.977.

Savineau JP, Marthan R. Diosmin-induced increase in sensitivity to  $Ca^{++}$  of the  
smooth muscle contractile apparatus in the rat isolated femoral vein. Brit J  
Pharmacol 1994; 111: 978-980.

Schuller-Petrovic S, Wolzt M, Böhler K, Jilma B, Eichler HG () Studies on the  
effect of short term oral dihydroergotamine and troxerutin in patients with varicose  
veins Clin Pharmacol Ther 1994; 4:452-9.

Schulzer M, Mancini G. 'Unqualified success' and 'unmitigated failure': number-  
needed-to-treat-related concepts for assessing treatment efficacy in the presence of  
treatment-induced adverse events. Int J Epidemiol 1996; 25:704-12.

Sentou Y; Bernard-Fernier M.F; Demarez J.P; et al. Symptomatology and plethysmography: parallelism of results obtained during treatment with Cyclo 3 of patients with chronic venous insufficiency (double-blind study against placebo). *Gaz Med* 1985; 92 :73-7.

Sentou Y. Double-blind study of the activity of Cyclo 3 in man. *Int Angiol* 1984; 3:106-9.

Shakespeare A, Simeon G. Economic analysis of epilepsy treatment: a cost minimization analysis comparing carbamazepine and lamotrigine in the UK. *Seizure* 1998; 7:119-25.

Shami SK, Shields JH, Scurr J, Coleridge-Smith PD. Leg ulceration in venous disease. *Postgrad Med J* 1992; 68:779-85.

Spano V.S. Clinical study of diethylamine chromocarbide in the treatment of peripheral venous insufficiency. *Ann Cardiol Angiol* 1984 ; 33:485-7.

Spinella G; Majorana M. Tribenoside in the treatment of varicose disease of the lower limbs: controlled clinical study. *Clin Ter* 1982; 101:587-601.

Strauss AL, Rieger H. The oedema-protective action of a combination product in an orthostatic test. *Phlebologie* 1992; 21:247-51.

Takase S, Delano F, Lerond L, Bergan J, Schmid-Schonbein G. Inflammation in chronic venous insufficiency. Is the problem insurmountable? *J Vasc Res* 1999, 36 Suppl 1:3-10.

The Task Force on chronic venous disorders of the leg. The management of chronic venous disorders of the leg. *Phlebology* 1999; 14 (Suppl 1): 1-126.

Thiollet M, Frileux M, Gilly R. Evaluation of a new micronized diosmin in the treatment of chronic venous incompetence; a double blind, placebo controlled study. *J Vascular Surgery* 1992; 15:447 (communication).

Travers JP, Dalton C, Baker D, Makin G Biochemical and histological analysis of collagen and elastin content and smooth muscle density in normal and varicose veins *Phlebology* 1992; 7:97-100.

Trease E, Evans W. *Tratado de Farmacognosia*. 12<sup>a</sup> Edición.. Ed. Interamericana. 1.986.

Tsouderos Y. Are the phlebotonic properties shown in clinical pharmacology predictive of a therapeutic benefit in chronic venous insufficiency?. Our experience with Daflon 500 mg. *Int Angiol* 1989; 8 (4 Suppl):53-9.

Unkauf M, Rehn D, Klinger J. Investigation of the efficacy of oxerutins compared to placebo in patients with chronic venous insufficiency treated with compression stockings. *Arzneimittelforschung* 1996; 46:478-82.

Van Cauwenberge H. Double blind study of the efficacy of a soluble rutoside derivative in the treatment of venous disease. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1972; 196 (suppl 196): 122-5.

Vin F, Chabanel A, Tacoen A et al. Double blind trial of the efficacy of troxerutin in chronic venous insufficiency. *Phlebology* 1994; 9:71-6.

Wadworth A, Faulds D. Hydroxyethylrutosides. *Drugs* 1992, 44:1013-32

Weiss LR () Open-label, randomized comparison of the efficacy and tolerability of clarithromycin, levofloxacin and cefuroxim axetil in the treatment of adults with acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. *Clin Ther* 2002; 24:1414-25.

Widmer L, Biland L, Barras JP. Doxium 500 in chronic venous insufficiency: a double-blind placebo. Controlled multicentre study. *Int Angiol.* 1990; 9:105-10.

Zuccarelli F. Evaluation de l'efficacité de Ginkor Fort sur la symptomatologie fonctionnelle de l'insuffisance veineuse chronique. *Phlebologie* 1996; 49: 105-10.