

I Investigación

C Clínica

y

B Bioética

Boletín de la Sociedad Española de Farmacología Clínica dirigido a los Comités Éticos de Investigación Clínica

Valoración de la calidad de vida en el ensayo clínico

En los últimos años se ha concedido una atención creciente a la valoración de la calidad de vida en el cuidado de la salud. Debido en parte a que el cáncer y las enfermedades cardiovasculares son las principales causas de morbilidad y de mortalidad, la atención médica ha pasado de una finalidad tradicionalmente curativa a la prevención y al control de la enfermedad.¹ Por otra parte, el aumento del número de individuos de edad avanzada ha comportado que una mayor proporción de la población reciba tratamiento por enfermedades crónicas durante períodos más prolongados. Dado que con gran frecuencia resulta imposible conseguir la curación de estos pacientes, las medidas alternativas, cuyo objetivo consiste en mejorar su nivel de bienestar y su funcionalismo diario, están adquiriendo una importancia cada vez mayor.²

La calidad de vida se ha utilizado también de forma creciente como un parámetro para la valoración de los productos farmacéuticos. Esto es debido a diferentes motivos: la industria farmacéutica utiliza los estudios de calidad de vida como un elemento más en el proceso de autorización de un nuevo fármaco y como un argumento promocional que le permite proporcionar a médicos y autoridades sanitarias información que facilite la toma de decisiones en la selección de medicamentos.^{3,4} Los propios pacientes están interesados en verificar las ventajas de un tratamiento en cuanto a su capacidad funcional y su estado general, aparte de la posibilidad de que prolongue su vida durante meses o años. La *Food and Drug Administration* no solicita en la actualidad estudios sobre calidad de vida, pero esta actitud puede cambiar en un futuro próximo.⁵ De hecho, aunque la calidad de vida raramente es un pará-

metro primario de eficacia, constituye virtualmente una parte importante de la documentación que se presenta con cada nueva solicitud de registro.⁶ Además, en algunas áreas terapéuticas, la calidad de vida puede ser considerada como el parámetro de eficacia de mayor importancia. En los Estados Unidos, el *National Heart Lung and Blood Institute* ha recomendado que la valoración de la calidad de vida forme parte de los ensayos clínicos con medicamentos cardiovasculares.

Aplicación de la valoración de la calidad de vida en la enfermedad cardíaca

La valoración de la calidad de vida ha sido aplicada en la mayor parte de las enfermedades cardiovasculares. Así, por ejemplo, este parámetro se ha utilizado en varios estudios para describir las limitaciones que impone la enfermedad a los pacientes que han sufrido un infarto de miocardio⁷ o a los pacientes afectados de angina de pecho.⁸ Otra aplicación importante consiste en la valoración de la eficacia de diferentes intervenciones terapéuticas a lo largo del tiempo, como antes y después de efectuar una derivación coronaria.⁹ Una utilización cada vez más frecuente de la valoración de la calidad de vida se encuentra en el ámbito de los ensayos clínicos.⁶ El primer estudio de importancia en este campo se refirió al impacto del tratamiento antihipertensivo en la calidad de vida. Desde entonces se han publicado numerosos ensayos con resultados congruentes, que indican que con los fármacos antihipertensores actualmente disponibles se consigue una calidad de vida satisfactoria, sin que existan diferencias importantes entre ellos.¹⁰ De forma similar, la valora-

ción de la calidad de vida ha adquirido una atención creciente en los ensayos clínicos en insuficiencia cardíaca.¹¹ En esta situación patológica, con pacientes de edad avanzada que sufren una enfermedad lenta y progresiva y cuyo desenlace es casi siempre fatal, el objetivo de estudiar la calidad de vida consiste en asegurar que el tratamiento no afecte de forma desfavorable la situación del paciente durante sus restantes años de vida. En la angina de pecho, la valoración de la calidad de vida se halla dificultada por la gran incidencia de acontecimientos adversos, es especial al principio del tratamiento;¹² una vez que el paciente se ha adaptado a la medicación, los problemas generalmente desaparecen. No obstante, para poder deducir el verdadero valor del tratamiento es preciso efectuar comparaciones en las que se tenga en cuenta la duración del mismo. Debido al impacto psicológico de la angina de pecho, generalmente existe un efecto placebo importante, lo que resalta la necesidad de períodos de seguimiento prolongados.¹²

En los estudios en insuficiencia cardíaca congestiva se deben tomar precauciones a fin de no perder el seguimiento de los pacientes, lo que puede constituir un factor de confusión importante.¹³ De manera semejante, el sesgo de selección de pacientes que resulta de la elevada mortalidad de este proceso patológico es otro problema que debe ser analizado seriamente. En un estudio se obtuvo un resultado más favorable para el fármaco experimental cuando se compararon los resultados considerando el sesgo de selección de pacientes.¹³

Procedimientos para valorar la calidad de vida

Dado que la información acerca de la calidad de vida procede del propio paciente, la forma mejor y más fácil de obtener información acerca de cómo siente y actúa es preguntándose. Aunque los clínicos expresan con frecuencia su preocupación por molestar a sus pacientes con valoraciones de la calidad de vida, la experiencia demuestra que la mayoría de pacientes celebran tener la oportunidad de explicar como su enfermedad y el tratamiento de la misma afectan la calidad de su vida. En los ensayos clínicos en los que se valora la calidad de vida, es necesario incluir un gran número de pacientes. En estas circunstancias, el uso de cuestionarios normalizados y bien documentados, aptos para ser completados por el propio sujeto, constituye una solución muy atractiva.¹⁴ Los cuestionarios pueden aplicarse de manera uniforme y permiten una evaluación y

cuantificación libre de sesgos. Además, los cuestionarios internacionales normalizados proporcionan datos válidos y reproducibles. Si se dispone de una serie básica de cuestionarios, es posible comparar los resultados de diferentes estudios y de diferentes poblaciones de pacientes.

¿Qué valor tienen las entrevistas? Una de sus ventajas es que permiten evaluar a la mayor parte de pacientes; otra es que aseguran que los datos sean completos. En casos especiales, como cuando se desea establecer el nivel de función intelectual de un sujeto, su memoria, su estado de vigilancia o su capacidad de concentración, resulta imprescindible efectuar una entrevista. No obstante, sus desventajas son importantes. Las personas que efectúan estas entrevistas deben tener una formación específica, a fin de asegurar que la calidad de los datos sea uniforme. Se pueden introducir sesgos relacionados con la edad, el sexo o la raza, y la ponderación puede estar sometida a un sesgo de interpretación. En realidad, en los grandes ensayos multicéntricos destinados a valorar la calidad de vida, la utilización de cuestionarios constituye un método eficaz y económico para obtener información por parte del paciente.

Existen dos tipos básicos de cuestionarios: los genéricos y los específicos, estos últimos referidos a determinadas enfermedades o determinados tratamientos.¹⁴ Las mediciones de carácter genérico pueden aplicarse a una amplia variedad de problemas sanitarios y proporcionan información completa que permite comparar diferentes estudios y diferentes poblaciones. No obstante, su sensibilidad a los cambios es limitada. Recientemente se ha publicado una descripción detallada de las ventajas y desventajas de estos métodos.¹⁵ A fin de evaluar las limitaciones derivadas de la enfermedad se deben utilizar cuestionarios de carácter genérico, pues proporcionan una descripción amplia y completa de la forma en que los pacientes perciben la enfermedad coronaria y como les afecta el sufrimiento derivado de la misma. Métodos como el *Short form 36* (cuestionario abreviado) o el «Perfil de salud de Nottingham» proporcionan información valiosa en este sentido. No obstante, en ensayos clínicos en una determinada enfermedad o en un determinado síntoma, se deben utilizar instrumentos específicos que tengan mayor precisión y cuya capacidad para detectar pequeños cambios provocados por el tratamiento a lo largo del tiempo esté bien documentada. Se dispone de instrumentos de este tipo para valorar cambios en insuficiencia cardíaca, angina de pecho o hipertensión.

En los ensayos clínicos no se recomienda utilizar instrumentos de medida desarrollados *ad hoc* o que no estén bien documentados. La selección de los métodos de medida utilizados en un ensayo clínico se debe basar en criterios bien establecidos de especificidad y de practicabilidad. La sensibilidad, es decir, la capacidad de detectar pequeños cambios provocados por la medicación a lo largo del tiempo, y la relevancia clínica son exigencias cruciales en un ensayo clínico.^{14,15}

Consideraciones logísticas y prácticas

Se debe indicar que en el protocolo es necesario exigir la misma calidad metodológica para la valoración de la calidad de vida que para la de otras variables. De hecho, la utilización de determinaciones de calidad de vida en el ensayo clínico merece el mismo cuidado y atención que lo exigido por las restantes mediciones.¹⁶ A lo largo del ensayo se deben aplicar procedimientos normalizados. A fin de facilitar la garantía de calidad y de asegurar que los cuestionarios sean completados de forma adecuada, estas actividades se deben desarrollar en la clínica, con tiempo suficiente y con tranquilidad. Para evitar sesgos, los cuestionarios se deben completar antes del examen físico y antes de las pruebas de esfuerzo o de otras exploraciones, pues los resultados de las mismas pueden interferir con la respuesta al cuestionario. Una sesión de entrenamiento antes de la asignación aleatoria sirve para instruir al paciente acerca de la forma de completar el cuestionario y proporciona información sobre su capacidad de comprender las preguntas planteadas.

Muchos estudios de calidad de vida no han tenido éxito debido a que la inclusión de pacientes ha resultado insuficiente o debido a un exceso de datos faltantes. La causa de ello parece que se encuentra en la falta de motivación y de cooperación entre el equipo clínico y el equipo de investigación. A fin de evitar sesgos en la inclusión de pacientes, las determinaciones de la calidad de vida debieran ser una parte obligada en el desarrollo del ensayo. Con frecuencia, las valoraciones de la calidad de vida son optativas y sólo se realizan en hospitales universitarios o en centros que han participado previamente en estudios de calidad de vida.

El diseño del ensayo debe ser sencillo. De forma semejante, una serie de datos poco exigentes y una serie de cuestionarios de calidad de vida autoadministrados son factores que facilitan el desarrollo del estudio. Por

lo general, es suficiente efectuar una valoración en el momento de la asignación aleatoria y otra al finalizar el ensayo. Las exigencias mínimas consisten en una medida antes y una medida al final del tratamiento. Se debe procurar valorar a todos los pacientes incluidos en el ensayo, independientemente de que hayan completado o no el período de tratamiento. Los pacientes que abandonan prematuramente debieran completar la valoración en el momento de abandonar o de discontinuar el tratamiento.

El entrenamiento y la monitorización son una parte vital de todo ensayo clínico, en particular cuando se trata de estudios de calidad de vida. Es importante que la relevancia clínica y la credibilidad científica que amparan la valoración de la calidad de vida se presenten en una reunión de investigadores. Generalmente no es difícil conseguir que los pacientes completen los cuestionarios; por lo contrario, suelen estar dispuestos a proporcionar información que incluso no está considerada en los formularios. Muchas veces, el mayor problema consiste en convencer al médico o al monitor clínico.

Resumen

Actualmente se dispone de una serie de cuestionarios normalizados. Es importante escoger métodos de evaluación de la calidad de vida que estén correctamente validados a fin de poder efectuar comparaciones de ensayos en los que hayan considerado diferentes alternativas terapéuticas. Más que elaborar nuevos instrumentos de medición, debe prestarse atención a la respuesta a los cambios y a la documentación psicométrica adicional de los métodos disponibles de valoración de la calidad de vida. La elección de un método adecuado se debe basar en una consideración cuidadosa del problema en estudio, la relevancia de los objetivos planteados, la facilidad de aplicar el método escogido y las características especiales de los pacientes que se estudien. Las consideraciones de carácter práctico y logística precisan de una atención particular. Dado que en los ensayos clínicos la valoración de la calidad de vida es cada vez más importante, los procedimientos escogidos se deben utilizar con la misma precaución y cuidado que lo exigido para cuantificar las variables tradicionales de eficacia. A fin de que pueda ser considerada como un indicador adecuado de la eficacia de un tratamiento, la calidad de vida se debe medir de forma rápida, científica y normalizada.

Referencias

1. Kaplan RM. Health-related quality of life in cardiovascular disease. *J Consult Clin Psychol* 1988;56:382-92.
2. Revicki DA. Quality of life research and the health care industry. *J Res Pharmaceut Econ* 1990;2:41-53.
3. Patrick DL. Health-related quality of life in pharmaceutical evaluation. Forging progress and avoiding pitfalls. *PharmacoEconomics* 1992;1: 76-8.
4. Revicki DA, Rothman M, Luce B. Health-related quality of life assessments and the pharmaceutical industry. *PharmacoEconomics* 1992;1:394-408.
5. Coons SJ, Kaplan RM. Assessing health-related quality of life: application to drug therapy. *Clin Therapeutics* 1992; 14:850-8.
6. Smith NC. Quality of life studies from the perspective of an FDA reviewing statistician. *Drug Inf J* 1993;27:617-23.
7. Maeland JG, Havik OP. Self-assessment of health before and after a myocardial infarction. *Soc Sci Med* 1988;27:597-605.
8. Mayou R. The patient with angina: symptoms and disability. *Postgrad Med J* 1973;49:250-4.
9. Sjöland H, Wiklund I, Caidahl K, Haglid M, Westberg S, Herlitz J. Improvement in quality of life and exercise capacity after coronary bypass surgery. *Arch Intern Med* 1996;156:265-71.
10. Hjemdahl P, Wiklund I. Quality of life on antihypertensive drug therapy - scientific end-point or marketing exercise?. *J Hypertens* 1992;10:1437-46.
11. Rogers WJ, Johnstone DE, Yusuf S, et al. Quality of life among 5,025 patients with left ventricular dysfunction randomized between placebo and enalapril: the studies of left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:393-400.
12. Wiklund I. Quality of life assessments in clinical trials of angina pectoris. En: Ardissino D, Oppie LH, Savonitto S (eds). *Drug evaluation in angina pectoris*. Norwell, Mass: Kluwer, 1994.
13. Wiklund I, Waagstein F, Swedberg K, Hjalmarsson A. Quality of life on treatment with metoprolol in dilated cardiomyopathy: results from the MDC trial. *Cardiovasc Drugs Ther* 1996;10:361-8.
14. Guyatt G, Veldhuyzen Van Zanten S, Feeny D, Patrick D. Measuring quality of life in clinical trials: a taxonomy and review. *Can Med Assoc J* 1989;140:1441-8.
15. Wiklund I, Dimenäs E, Wahl M. Factors of importance when evaluating quality of life in clinical trials. *Contr Clin Trials* 1990;11:169-79.
16. Cella DF, Wiklund I, Shumaker SA, Aaronson NK. Integrating health-related quality of life into cross-national clinical trials. *Qual Life Res* 1993;2:433-40.

Ingela Wicklund. Astra Hässle Research Laboratories. Mölndal, Suecia.

Traducción: Carles Vallvé

Consejo editorial: Diego Gracia (Director), Pau Salvà (Jefe de Redacción), Carles Vallvé (Secretario), Olav Bakke, José Nicolás Boada, Antonio Carcas, Xavier Carné, Inés Galende, Juan A. García Vicente, Angela Idoipe, Jordi Llinares, Antonio Portolés, Carlos Rodríguez, Carlos Romeo Casabona, M^a Antonia Serrano.

Comité de redacción: Olav Bakke, Inés Galende, Pau Salvà, M^a Antonia Serrano, Carles Vallvé.

© Sociedad Española de Farmacología Clínica
ISSN 1131-8910
Dep. Legal B-4772-1997

Servicio de Farmacología Clínica
CSU Vall d'Hebron
08035 Barcelona

Tel.: 934 28 3029
Fax: 934 89 4109
Suscripción: 1.300 ptas. al año

El Boletín *ICB* es editado trimestralmente por la Sociedad Española de Farmacología Clínica gracias a una ayuda del Ministerio de Sanidad y Consumo. Además, las siguientes instituciones contribuyen a su publicación: Alcon-Cusí, Almirall-Prodesfarma, Asta, Boehringer Ingelheim, Byk-Elmu, Ciba-Geigy, Esteve, Faes, Ferrer, Glaxo Wellcome, Grifols, ICN-Ibérica, Janssen-Cilag, Knoll, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Otsuka, Rhône-Poulenc, Rorer, Roche, Rovi, Sanofi, Schering España, Schering-Plough, Searle, Serono, SmithKline Beecham, Tedec-Meiji, Uriach, Vita, Zambon y Zeneca. Los artículos y notas publicados en *ICB* no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin permiso escrito.