

# Ensayo clínico aleatorizado para evaluar la eficacia de una intervención multifactorial para reducir las hospitalizaciones y mejorar la calidad de vida de los pacientes con insuficiencia cardíaca

C. Brotons<sup>a</sup>, M. Martínez<sup>a</sup>, E. Rayó<sup>a</sup>, C. Morralla<sup>b</sup>, E. Ballarín<sup>b</sup> y E. Pérez<sup>b</sup>,  
por los investigadores del estudio IC-DOM\*

**Objetivos.** Evaluar la eficacia de una intervención multidisciplinaria no farmacológica para reducir la mortalidad cardiovascular y los reingresos hospitalarios por insuficiencia cardíaca.

**Diseño.** Ensayo clínico prospectivo, aleatorizado, abierto, controlado, paralelo y multicéntrico.

**Emplazamiento.** Centros de atención primaria Sardenya, Les Corts y Vic Sud «El Remei», y hospitales Vall d'Hebron, Clínic, Vic y Dos de Maig.

**Participantes.** Participarán 300 pacientes con el diagnóstico de insuficiencia cardíaca.

**Intervención.** Visitas domiciliarias mensuales con llamadas telefónicas intercaladas por personal de enfermería muy bien entrenado donde se proporcionará educación sobre la enfermedad y los tratamientos, optimización del cumplimiento terapéutico, educación sobre el autocontrol y el manejo (particularmente detección precoz y tratamiento de las descompensaciones).

**Mediciones principales.** Variable combinada de mortalidad por causa cardiovascular y rehospitalizaciones por insuficiencia cardíaca (urgencias y/o ingresos) al cabo de 1 año. Calidad de vida relacionada con la salud.

**Discusión.** Estudio de carácter abierto, ya que no es posible enmascarar la intervención. La intervención domiciliaria no es excesivamente compleja y puede ser realizada con facilidad por profesionales sanitarios bien entrenados; se podría generalizar su aplicación si se demostrara un grado de eficacia clínicamente relevante.

**Palabras clave:** Insuficiencia cardíaca. Atención domiciliaria. Intervención multifactorial.

RANDOMISED CLINICAL TRIAL TO EVALUATE THE EFFICACY OF A MULTI-FACTORIAL INTERVENTION TO REDUCE HOSPITALISATION AND IMPROVE THE QUALITY OF LIFE OF PATIENTS WITH HEART FAILURE

**Objectives.** To evaluate the efficacy of a multi-disciplinary non-pharmacological intervention to reduce cardiovascular mortality and hospital re-admissions due to heart failure.

**Design.** Randomised, open, controlled, parallel, multi-centre prospective clinical trial.

**Setting.** Sardenya Primary Care Centre (PCC), les Corts PCC, "El Remei" PCC (Vic Sud), Vall d'Hebron Hospital, Hospital Clínic, Vic Hospital, Hospital Dos de Maig.

**Participants.** 300 patients diagnosed with heart failure.

**Intervention.** Monthly home visits with intercalated phone calls from very well trained nursing staff to provide education on the illness and treatments, optimise therapy compliance, and inform on self-monitoring and management (especially early detection and treatment of decompensation).

**Main measurements.** Combined variable of mortality for cardiovascular reasons and re-hospitalisation due to heart failure (via Casualty and/or Admissions) at 1 year. Health-related quality of life.

**Discussion.** Open study, as it is impossible to mask the intervention. The home intervention is not too complex and is easily performed by well-trained health professionals. Its use could be generalised, if a clinically relevant degree of efficacy was shown.

**Key words:** Heart failure. Home care. Multi-factorial intervention.

<sup>a</sup>Unidad de Investigación. Centro de Atención Primaria Sardenya. Servei Català de la Salut. Barcelona. España.

<sup>b</sup>Fundació Institut Català de Farmacologia. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. España.

\*Al final del artículo se expone la relación de los investigadores del estudio IC-DOM.

Correspondencia: Carlos Brotons. Unidad de Investigación. CAP de Sardenya. Sardenya, 466. 08025 Barcelona. España. Correo electrónico: cbrotons@eapsardenya.net

Manuscrito recibido el 1 de marzo de 2005. Manuscrito aceptado para su publicación el 4 de marzo de 2005.

El proyecto está financiado por la Agència d'Avaluació de Tecnologies i Recerca Mèdica del Departament de Salut de Catalunya (084/03/02).

Otras ayudas recibidas (para cofinanciar el seguimiento, el control de calidad de los datos y el registro informático) son: Pfizer, Almirall-Prodesfarma, Sanofi-Synthelabo, AstraZeneca y Novartis.

Proyecto registrado en el International Standard Randomised Controlled Trial Number Register, con el número ISRCTN35096435 ([www.controlled-trials.com/isrctn/trial/0/35096435.html](http://www.controlled-trials.com/isrctn/trial/0/35096435.html))

## Introducción

La insuficiencia cardíaca se ha convertido en un gran problema de salud pública en los últimos años y en la actualidad el motivo más frecuente de hospitalización en nuestro país en pacientes > 65 años<sup>1</sup>. A pesar de las mejoras en los tratamientos farmacológicos de la insuficiencia cardíaca, las tasas de los ingresos hospitalarios por esta causa siguen siendo muy altas y continúa siendo una enfermedad altamente letal<sup>2</sup>. Por otro lado, también se ha sugerido que, en parte, esta falta de mejoría del pronóstico de los pacientes con insuficiencia cardíaca puede ser debida, según se ha documentado en numerosos estudios, a una insuficiente utilización de algunos fármacos que mejoran la supervivencia de estos enfermos y a una cierta variabilidad entre especialistas y entre países en el seguimiento de las recomendaciones de tratamiento<sup>3-5</sup>.

Además, los enfermos con insuficiencia cardíaca son cada vez más mayores y presentan una mayor comorbilidad. Son pacientes que están polimedicados y tienen dificultades para el cumplimiento de la medicación. Por este motivo, muchos centros se han planteado realizar un abordaje multidisciplinario para el manejo de la insuficiencia cardíaca. En una revisión sistemática narrativa<sup>6</sup> se identificaron 16 estudios en los que se describían programas multidisciplinarios. Globalmente se observaron beneficios en términos de reducción de los reingresos hospitalarios, mejora en la satisfacción de los pacientes y en el cumplimiento de la medicación y la dieta. Con estas intervenciones multidisciplinarias también se debería conseguir una optimización en el tratamiento farmacológico de los pacientes con insuficiencia cardíaca, gracias a un seguimiento más exhaustivo de las recomendaciones del tratamiento basadas en la evidencia y por tanto, una mejora del pronóstico de los enfermos. También se ha descrito<sup>7</sup> que las enfermedades psiquiátricas, como la depresión, tienen efectos negativos persistentes sobre los síntomas, el rol físico y social, y la calidad de vida de los pacientes con insuficiencia cardíaca, lo que podría explicar el hecho de que estos pacientes tengan una mayor utilización de los servicios sanitarios relacionados con su enfermedad cardíaca. Recientemente<sup>8</sup>, en una revisión sistemática, se ha puesto de manifiesto que la falta de cumplimiento, tanto con la medicación como con las recomendaciones de estilos de vida, es un problema serio y relevante en los pacientes con insuficiencia cardíaca. La conclusión que extraen los autores es que es necesario desarrollar intervenciones que puedan mejorar este cumplimiento de los pacientes para evitar reingresos y mejorar la calidad de vida.

## Objetivos

Evaluar la eficacia de una intervención multidisciplinaria no farmacológica para reducir la mortalidad cardiovascular y los reingresos hospitalarios por insuficiencia cardíaca.

Evaluar la eficacia de una intervención multidisciplinaria no farmacológica para mejorar la calidad de vida relacionada con la salud y para reducir los costes asistenciales durante un año.

Evaluar el tratamiento farmacológico que se realiza en los pacientes con insuficiencia cardíaca para identificar el grado de concordancia con las recomendaciones basadas en la evidencia, evaluar si realizar un tratamiento de acuerdo con las recomendaciones se asocia con un mejor pronóstico, y valorar la posible influencia de la propia intervención multidisciplinaria en los cambios del tratamiento farmacológico y en el grado de concordancia con las recomendaciones publicadas.

## Método

### *Diseño*

Ensayo clínico prospectivo, aleatorizado, abierto, controlado, paralelo y multicéntrico.

### *Emplazamiento*

Tres centros de atención primaria (CAP Sardenya, CAP de les Corts, CAP Vic Sud «El Remei») y 4 centros hospitalarios (Hospital Vall d'Hebron, Hospital Clínic, Hospital de Vic, Hospital, Dos de Maig), de Cataluña.

### *Criterios de inclusión*

Pacientes de ambos sexos sin límite de edad.

Pacientes que ingresan en el hospital con el diagnóstico de sospecha de insuficiencia cardíaca y confirmado en el alta hospitalaria (como primero o segundo diagnóstico), y que cumplan los criterios diagnósticos de la Sociedad Europea de Cardiología:

– Cuadro clínico compatible (a efectos de este estudio se considerará que el cuadro clínico es compatible cuando se cumplan los criterios de Framingham).

– Demostración de disfunción cardíaca según los hallazgos de las exploraciones complementarias (ecocardiograma, ventriculografía con isótopos radiactivos o cateterismo cardíaco).

### *Criterios de exclusión*

Haber participado en un ensayo clínico aleatorizado en el transcurso de los últimos 3 meses.

Incapacidad para firmar el consentimiento informado o negación a hacerlo.

Insuficiencia cardíaca secundaria a una causa aguda reversible y sin diagnóstico previo de insuficiencia cardíaca (hipertiroidismo, sobrehidratación por insuficiencia renal o taquiarritmia reciente que revierta a ritmo sinusal).

Pacientes con insuficiencia cardíaca o edema agudo de pulmón que se considere secundario a una valvulopatía grave tributaria de cirugía.

Pacientes con insuficiencia cardíaca derecha por cor pulmonale crónico.

Pacientes que tengan una enfermedad terminal concomitante (insuficiencia renal crónica en tratamiento sustitutivo, neoplasia en tratamiento), pacientes que presenten alguna condición o circunstancia que limite razonablemente el seguimiento o la participación en el estudio.

Pacientes extranjeros a los que no se pudiera hacer un seguimiento extrahospitalario y pacientes que vivan fuera del área de referencia del hospital.

#### *Método de selección de los sujetos*

Los pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardíaca se identificarán prospectivamente desde 4 hospitales de Cataluña (Hospital Vall d'Hebron, Hospital Dos de Maig, Hospital Clínic y Hospital de Vic). Se verificará que cumplan los criterios de inclusión y exclusión, se pedirá el consentimiento informado y se aleatorizará a los pacientes al grupo intervención o al grupo control (mediante llamada telefónica a la Fundació Institut Català de Farmacologia).

#### *Cálculo del tamaño de la muestra necesario*

Si asumimos un tasa estimada de la variable principal en el grupo control del 50% al año, con 153 pacientes en cada grupo de tratamiento tendríamos un 80% de potencia para detectar una diferencia absoluta de un 15%, asumiendo que en el grupo de intervención la tasa estimada del resultado sería del 35%, con un error alfa del 5% bilateral, y asumiendo un seguimiento de un año y un porcentaje de pérdidas y abandonos del 10%. Por tanto, la muestra final del estudio será de unos 300 pacientes.

#### *Formación de los grupos*

Se formará al personal contratado para realizar la selección de los pacientes y para hacer las visitas domiciliarias. Se editará un manual de insuficiencia cardíaca específico para los pacientes asignados al grupo intervención, que se entregará en la visita hospitalaria antes de que sean dados de alta del hospital.

#### *Intervenciones*

La intervención tendrá una duración de 12 meses, se hará en el domicilio por personal de enfermería bien entrenado en esta enfermedad, y de una manera resumida presentará los siguientes componentes:

- Educación al paciente sobre la enfermedad y los tratamientos.
- Optimización del cumplimiento terapéutico.
- Educación sobre autocontrol y manejo (particularmente detección precoz y tratamiento de las descompensaciones).
- Recomendaciones dietéticas y de ejercicio físico.

Además, se editará un manual en el que se describirán con detalle los aspectos relacionados con la enfermedad y la intervención.

Además, la enfermera para enfermería también hará de intermediaria con su médico de familia o el cardiólogo realizando consultas telefónicas y/o programando visitas médicas al CAP o en consultas externas del hospital. Antes de empezar la intervención, y ante cualquier sospecha de descompensación clínica, la enfermera hablará con el médico de familia del paciente explicándole los objetivos del estudio. El paciente será visitado regu-

larmente por su médico de familia, con independencia de las visitas domiciliarias realizadas por las enfermeras contratadas para el estudio.

#### *Seguimiento de los sujetos*

El número de visitas domiciliarias programadas en el grupo de intervención será de 12 (1 mensual  $\pm$  7 días), con llamadas telefónicas intercaladas cada 15 días. Los pacientes del grupo control recibirán la atención habitual o por su médico de familia y/o cardiólogo, y una visita al final del mes 12.

#### *Definiciones y métodos de medida de las variables*

*Variables principales.* Eventos fatales atribuibles a la enfermedad cardiovascular: muerte debida a insuficiencia cardíaca congestiva, muerte súbita cardíaca, infarto de miocardio fatal, muerte durante o después de la angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) o del *bypass* aortocoronario e ictus fatal.

Eventos no fatales atribuibles a patología cardiovascular: insuficiencia cardíaca congestiva que requiera tratamiento hospitalario (ingreso/urgencias), infarto agudo de miocardio no fatal, ictus verificado por tomografía computarizada y angina inestable que requiera hospitalización.

*Variables secundarias.* Eventos fatales por cualquier causa o ingreso hospitalario por cualquier causa. Calidad de vida relacionada con la salud mediante el cuestionario autoadministrado y adaptado al castellano Minnesota Living with Heart Failure. Costes asistenciales durante un año.

#### *Estrategia de análisis*

*Análisis descriptivo:* Descripción de la distribución de cada una de las variables. Pruebas de normalidad y gráficos de dispersión.

*Análisis comparativo:* comparación entre las características sociodemográficas y clínicas del grupo intervención y el grupo control (pruebas de la *t* de Student y de la  $\chi^2$ ). En caso de no cumplirse las asunciones de las pruebas se aplicarían pruebas no paramétricas. Comprobación de la homogeneidad de los grupos de control e intervención.

*Análisis de eficacia principal:* análisis del tiempo transcurrido hasta el primer acontecimiento de morbilidad o mortalidad cardiovascular. Se considerará que la eficacia se ha conseguido cuando se llegue a una diferencia estadísticamente significativa respecto al mencionado tiempo que favorezca al grupo intervención al final del ensayo. El tiempo transcurrido hasta que se produce el acontecimiento se calculará como la diferencia entre la fecha en que tiene lugar el acontecimiento y la fecha de la aleatorización. La técnica estadística utilizada será el análisis de la supervivencia (Kaplan-Meier y modelo de regresión de Cox). *Análisis de la prescripción farmacológica:* se hará un análisis descriptivo del uso de los diferentes fármacos en los 2 grupos y del grado de concordancia con las recomendaciones basadas en la evidencia publicadas. Se valorará la asociación de estas variables con la intervención. Se valorará la influencia de ambos tipos de variable en el pronóstico de los pacientes (variables de eficacia) mediante un análisis multivariable.

*Análisis de calidad de vida:* se analizará la calidad de vida antes del alta hospitalaria, y al cabo de 1 año, en la visita 12, en los dos grupos, tanto de intervención como de control.

Todos los análisis sobre la eficacia de la intervención se basarán en la intención de tratamiento. El nivel de significación estadística se establece en el 5% bilateral. No está previsto realizar ningún tipo de análisis intermedio para proceder a la interrupción prematura del ensayo.

## Discusión

La principal dificultad de este estudio reside en su carácter abierto, ya que no es posible enmascarar la intervención y tanto los pacientes como los médicos/enfermeras conocerán la asignación a los grupos control e intervención; esto podría condicionar el grado de respuesta, sobre todo en el grupo control. Otra limitación inherente al tipo de intervención es que se trata de una intervención multifactorial y, si después realmente se observa un efecto, será difícil saber a qué intervención concreta se puede atribuir. La intervención domiciliaria no es excesivamente compleja y podrá ser realizada con facilidad por profesionales sanitarios bien entrenados; se podría generalizar su aplicación si se demostrara un grado de eficacia clínicamente relevante.

### Investigadores del estudio IC-DOM

EAP Sardenya: Carlos Brotons (coordinador), Elisabet Rayó, Mireia Martínez, Antoni Baulies. CAP Les Corts: Jacint Ortiz. EAP Vic Sud: Jordi Casanovas. Hospital Clínic: Eulàlia Roig, Josefina Orús, M. del Mar Eserverri. Hospital Vall d'Hebron: José Alegre, Jesús Recio, M. Victoria Ramos, Emma Pastó, Sandra Gelabert. Hospital General de Vic: Carles Falces, Àngels Moleiro, Josep Sadurní, Elisenda Realp, Marc Antoni Garcia. Hospital Dos de Maig: Francesc Ferrer, Teresa Catà, Anna Torres. Fundació Institut Català de Farmacologia: Claudia Morralla, Antonia Agustí, Xavier Vidal, Eulàlia Pèrez, Elena Ballarín.

## Bibliografía

1. Rodríguez-Artalejo F, Guallar-Castillón P, Banegas JR, Del Rey J. Trends in hospitalization and mortality for heart failure in Spain, 1980-1993. *Eur Heart J*. 1997;18:1771-9.
2. Ho KKL, Anderson KM, Kannel WB, Grossman W, Levy D. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study Subjects. *Circulation*. 1993;88:107-15.
3. Stafford RS, Saglam D, Blumenthal D. National patterns of angiotensin-converting enzyme inhibitor use in congestive heart failure. *Arch Intern Med*. 1997;157:2460-4.
4. Edep ME, Shah NB, Tateo IM, Massie BM. Differences between primary care physicians and cardiologists in management of congestive heart failure: relation to practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:518-26.
5. Van Veldhuisen DJ, Charlesworth A, Crijns HJGM, Lie KI, Hampton JR. Differences in drug treatment of chronic heart failure between European countries. *Eur Heart J*. 1999;20:666-72.
6. Rich MW. Heart failure disease management: a critical review. *J Card Fail*. 1999;5:64-75.
7. Sullivan MD, Newton K, Hecht J, Russo JE, Spertus JA. Depression and health status in elderly patients with heart failure: a 6-month prospective study in primary care. *J Geriatr Cardiol*. 2004;13:252-60.
8. Van der Wal MH, Jaarsma T, Van Veldhuisen DJ. Non-compliance in patients with heart failure; how can we manage it? *Eur J Heart Fail*. 2005;7:5-17.