

Randomized clinical trial of a postdischarge pharmaceutical care program vs. regular follow-up in patients with heart failure

C. López Cabezas, C. Falces Salvador¹, D. Cubí Quadrada, A. Arnau Bartés², M. Ylla Boré, N. Muro Perea³, E. Homs Peipoch

Pharmacy Department. ¹Cardiology Unit. ²Clinical Epidemiology Unit.
General Hospital of Vic. Barcelona
³Pharmacy Department. Municipal Hospital of Badalona. Barcelona

Summary

Objective: To assess the efficacy of a multifactorial educational intervention carried out by a pharmacist in patients with heart failure (HF).

Method: A randomized, prospective, open clinical trial in patients admitted for HF. The patients assigned to the intervention group received information about the disease, drug therapy, diet education, and active telephone follow-up. Visits were completed at 2, 6, and 12 months. Hospital re-admissions, days of hospital stay, treatment compliance, satisfaction with the care received, and quality of life (EuroQol) were evaluated; a financial study was conducted in order to assess the possible impact of the program. The intervention was performed by the pharmacy department in coordination with the cardiology unit.

Results: 134 patients were included, with a mean age of 75 years and a low educational level. The patients of the intervention group had a higher level of treatment compliance than the patients in the control group. At 12 months of follow-up, 32.9%

fewer patients in the intervention group were admitted again vs. the control group. The mean days of hospital stay per patient in the control group were 9.6 (SD = 18.5) vs. 5.9 (SD = 14.1) in the intervention group. No differences were recorded in quality of life, but the intervention group had a higher score in the satisfaction scale at two months [9.0 (SD = 1.3) versus 8.2 (SD = 1.8) $p = 0.026$]. Upon adjusting a Cox survival model with the ejection fraction, the patients in the intervention group had a lower risk of re-admission (Hazard ratio 0.56; 95% CI: 0.32-0.97). The financial analysis evidenced savings in hospital costs of € 578 per patient that were favorable to the intervention group.

Conclusions: Postdischarge pharmaceutical care allows for reducing the number of new admissions in patients with heart failure, the total days of hospital stay, and improves treatment compliance without increasing the costs of care.

Key words: Randomized clinical trial. Heart failure. Pharmaceutical care. Treatment compliance. Re-admission. Hospital discharge.

López Cabezas C, Falces Salvador C, Cubí Quadrada D, Arnau Bartés A, Ylla Boré M, Muro Perea N, Homs Peipoch E. Randomized clinical trial of a postdischarge pharmaceutical care program vs. regular follow-up in patients with heart failure. *Farm Hosp* 2006; 30: 328-342.

This study (PI00/0665) was cofinanced with a grant from the Health Research Fund (*Fondo de Investigación Sanitaria*, FIS) and the European Regional Development Fund (ERDF). It received the Award to the Best Research Project on Hospital Pharmacy 1999 from the Spanish Foundation of Hospital Pharmacy.

The pilot study was reported as a paper in the 46th National Congress of the SEFH, in Valencia.

Preliminary results were reported in the 31st European Symposium on Clinical Pharmacy, Florence, where it received the Award to the best poster.

Received: 04-04-2006

Accepted: 03-11-2006

Correspondence: Carmen López Cabezas. C/ Francesc Pla, 1. 08500 Vic (Barcelona). Fax: 93 702 77 75. e-mail: mclopez@hgv.es

INTRODUCTION

Although drugs of proven efficacy are available, such as angiotensin-converting-enzyme inhibitors (ACEIs)¹ or beta 2-antagonists², heart failure is still the major cause of morbidity and mortality and of healthcare demand. In Spain, congestive heart failure affects 10% of the population older than 70 years, and has become the leading cause of hospital admission^{3,4}.

In addition, heart failure involves a significant economic burden for society. In Spain, 80,000 admissions occur every year for this cause, and 50% of these patients are re-admitted the next year⁵.

One of the leading causes of re-admission is non-compliance with the treatment regimen, either diet or drugs⁶. In the case of heart failure, as in other chronic conditions, this exceeds 50%^{7,8}.

Non-compliance with the drug therapy has been associated with poor clinical outcomes, even when the treatment was a placebo⁹. Walma¹⁰ and Chui¹¹, in their respective studies, demonstrated that the withdrawal of diuretic therapy in patients over 65 years of age leads to the occurrence of heart failure symptoms and is associated with an increase in the number of hospital admissions.

In this context, it can be considered that all interventions designed to improve patient compliance must have a positive effect on the health of the patients and, consequently, on the efficiency of healthcare.

In order to demonstrate their efficacy, this type of interventions, as assured by Haynes in an extensive review of clinical trials to improve compliance⁹, should be assessed for their clinical benefits, and not only for their effects on compliance rate.

In the case of heart failure, since Rich and its group of collaborators demonstrated that a multidisciplinary intervention to improve compliance could significantly reduce the number of re-admissions¹², different authors have studied the multidisciplinary management of heart failure, using various interventions and obtaining different results¹³⁻²¹. The results of these studies were recently compiled in a meta-analysis published in JAMA²².

In most approaches used to improve treatment compliance, one of the key points is the education of the patients and their caregivers. However, though the information to the patient about drugs is one of the basic functions of the pharmacist, very few studies have been published where the professional responsible for educational intervention is a pharmacist. The most extensive of them is the PHARM study¹³, where the investigators demonstrated that the action of a pharmacist, as a member of a multidisciplinary team, can significantly improve the results of the healthcare, though in this case they do not evaluate the efficacy of the intervention.

Based on the evidence available, and from the hypothesis that active, customized information to the patients improves treatment compliance and, accordingly, reduces hospital re-admissions and days of hospital stay in patients with heart failure, we underwent to perform a randomized study in our setting, with the aim of assessing the efficacy of an active information program, led by a pharmacist, in this type of patients.

METHOD

Design

A randomized, prospective, open clinical trial in a hospital setting in patients admitted to the General Hospital of Vic and the Municipal Hospital of Badalona for heart failure (HF). The patients were randomized into two groups: intervention group and control group. The follow-up time was one year.

Study subjects

Patients in the Cardiology Department of the General Hospital of Vic and the Internal Medicine Department of the Municipal Hospital of Badalona, admitted for heart failure. In order to establish the definitive diagnosis of HF, the Framingham criteria were applied, and two major criteria or one major and two minor criteria should be met simultaneously (Table I).

Table I. Framingham criteria for the diagnosis of heart failure

<i>Major criteria</i>
– Paroxysmal nocturnal dyspnea or orthopnea
– Jugular ingurgitation
– Crepitant rales on auscultation
– Cardiomegaly in the chest X-ray
– Acute lung edema
– Auscultation of third noise or gallop rate
– Venous pressure increase > 16 cm H ₂ O
– Hepatojugular reflux
<i>Minor criteria</i>
– Malleolar edema
– Night cough
– Dyspnea on effort
– Hepatomegaly
– Pleural effusion
– Reduction of pleural capacity to a third of the maximum
– Tachycardia (heart rate > 120 beats/min)
<i>Major or minor criterion</i>
– Weight loss > 4.5 kg on 5 days in response to HF treatment

Two major criteria or 1 major and 2 minor criteria not attributable to another cause should be met.

The study exclusion criteria were: regularly living out of the area of influence of the hospital, regularly living in an old people home, moved to a social-health center or to other centers for acute patients, suffering any type of dementia or disabling psychiatric disease, or refusing to participate in the study.

The study was approved by the clinical research ethics committee of both hospitals and all the patients included signed an informed consent.

For the determination of the sample size, a reduction of 0.5 units or higher was assumed in the mean of admissions in the intervention group. Assuming a common standard deviation (SD) of 1.0, with 60 subjects in each group the statistical power available was 80% in order to obtain a statistically significant result, with a bilateral alpha error of 5%. Assuming a loss rate during the follow-up of 10%, the size of the sample was of 67 patients in each group.

Randomization

The patients were randomized to one of the two groups through a randomization software. Lists were generated in blocks of 4 to assure a consistent patient distribution in both groups. The patients assigned to the intervention group were included in the active information program, while the patients in the control group received the standard care of the center. The generation of the randomization sequence was the responsibility of the clinical epidemiology unit. The control of allocation to each group was performed by the admission department and patient recruitment was carried out by the cardiology department. Neither the physician nor the nurse responsible for the patient knew the allocation until the educational intervention, the day of discharge. The patient recruitment period comprised the months of September 2000 to August 2002.

Description of the intervention

The patients in the intervention group were included in the *active information program*, carried out by a pharmacist of the research team. The program activities focused two different issues:

1. *Information*: the day of hospital discharge, a *personal interview* was performed, aimed at the patient and his caregiver, particularly dealing with the following:

—*Information on the disease*: explaining with a simple language, adapted to the social and cultural level of the patient, and supported by audiovisual and written educational material (Fig. 1), designed for this purpose, the main characteristics of heart failure (pathogenesis and symptoms).

—*Diet education*: explaining the need for reducing the sodium supply of diet, and giving graphical, easily assimilable information to the patient on food that should be avoided or its consumption reduced.

—*Information on drug therapy*: the patient information form provided in the Infowin® program was the basis to explain to the patient the value of the prescribed drugs and the need for following the prescriptions detailed in the treatment sheet.

2. *Telephone strengthening*:

—*Contact telephone*: a phone number and the name of the pharmacist were given to the patients, to whom they could ask any doubt arising during the treatment or the disease.

—Monthly during the first 6 months of follow-up, and subsequently, every 2 months, a *telephone call* was made to the home of the patient, as a strengthen to the intervention and to solve any doubts or problems that could have arisen.

Data collection and follow-up

In all the patients included in the study, the cardiologist registered the sociodemographic and clinical variables during the hospital stays, as well as in the follow-up visits.

CONSEJOS PARA EL PACIENTE CON INSUFICIENCIA CARDÍACA



Servicio de Farmacia
Hospital General de Vic



Algunos
Consejos
Más....

- Es muy importante que usted aprenda a **reconocer los síntomas** de la insuficiencia cardíaca para poder actuar rápidamente.
- Visite a su médico de cabecera con regularidad, y no olvide comentarle sobre la conveniencia de vacunarse contra la gripe cuando llegue el otoño.

.....Y RECUERDE:

1. Aunque usted se encuentre bien, debe seguir el tratamiento; piense que es gracias al tratamiento que se encuentra bien.
2. Con este folleto pretendemos ayudarle a comprender su enfermedad y a enseñarle lo que está en sus propias manos para lograr que el tratamiento tenga éxito.

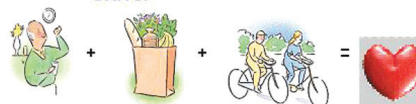


Fig. 1.- Information brochure used for the intervention.
Folleto informativo utilizado para la intervención.

During the study, both in the control group and in the intervention group, the regular follow-up visits were performed at 2, 6 and 12 months after the admissions. In all of them, the cardiologist carried out a conventional clinical assessment according to the standard practice, while the pharmacist evaluated the following parameters:

—*Treatment compliance.* It was registered in the follow-up controls during the first year after the admission. For measuring compliance, we used the tablet accountability method, classifying the patients in three categories:

- Reliable: taking 95-100% of the prescribed doses.
- Partially reliable: taking 85-95% of the prescribed doses.
- Non-reliable: taking less than 85% of the prescribed doses.

Was also included as criterion for non-reliable not completing the follow-up visits, following the recommendations of Gil et al.²³.

—*Quality of life measurement.* The EuroQol scale was used, validated in Spanish and Catalan^{24,25}.

—*Patient satisfaction with the care received.* For this purpose, the satisfaction survey used by the Catalan Health Department was applied, asking the patient about the care and the information received and asking him to provide a global scoring from 0 to 10 in an analogical scale.

Study variables

The primary dependent variables were the evaluation of the time to the first re-admission for heart failure or for another cause, percentage of patients with re-admission, total number of re-admissions and total of hospital stay days during the study period. The secondary dependent variables evaluated were treatment compliance, quality of life (EuroQol), patient satisfaction with the care received and death during the follow-up.

The independent variables collected were belonging to the intervention or control group, age, sex, New York Heart Association (NYHA) functional class, ejection fraction, comorbidity, number of admissions in the past year and drug therapy on hospital discharge.

Statistical analysis

For the statistical analysis the SPSS 12.0 software was used. The statistical tests used were the χ^2 for categorical variables (or the exact Fisher test in 2 x 2 tables where the expected frequencies were lower than 5) and the Student t for quantitative variables; if the relevant assumptions were not met for each test, non-parametric tests were used. In order to establish if the independent variable allocation group was a variable predicting readmission, a multivariate analysis was performed using a Cox

odds ratio where the dependent variable was the time to the first hospital re-admission. The deaths occurring without hospitalization were considered as censored data. The model was adjusted with the significant covariables in the univariate analysis or clinically significant. The appropriate hazard ratios were obtained together with their 95% confidence intervals. The statistical significance level used was bilateral 5%.

Financial study

Although it was not the main study objective to make a financial evaluation, it was considered interesting to analyze the difference of costs attributable to the active information program, as this characteristic had not been analyzed in some of the main studies reviewed in the literature, such as the PHARM study¹³; in addition, the evidence shows that this type of interventions are not always economically profitable¹⁹. For this purpose, the hospitalization costs were calculated for both groups during the follow-up time, adding in the intervention group the direct costs attributed to the active information program: delivered material and time spent by the pharmacist in the interview on discharge and in the telephone calls.

RESULTS

Between September 2000 and August 2002, 339 patients were admitted to the hospital with the main diagnosis of heart failure (GRD 428.0). Of them, following the inclusion and exclusion criteria, a total of 134 patients were selected for randomization; 70 (52.2%) were allocated to the intervention group and 64 (47.8%) to the control group.

The baseline socio-demographic and clinical characteristics are shown in table II. Both study groups were comparable with regard to the primary clinical variables, such as functional class, previous admissions or underlying heart disease, though the intervention group had globally a slightly higher ejection fraction than the control group ($p < 0.05$).

With regard to drug therapy, as shown in table III, no significant differences were seen either: 69% of the patients in the control group and 74% of the patients in the intervention group received treatment with an ACEI or an ARA-II on hospital discharge.

Table IV shows the results on compliance, hospital re-admissions, days of hospital stay, death, quality of life and satisfaction with the care received for the two groups, simultaneously with the follow-up visits of 2, 6 and 12 months.

The patients in the intervention group had a greater compliance degree than the patients in the control group; specifically, compliance was 88.2 vs. 60.5% at 2 months, 91.1 vs. 69.0% at 6 months and 85.0 vs. 73.9% at the end of the follow-up time.

Table II. Baseline characteristics (sociodemographic and clinical variables) between the control and the intervention group

	Control (n = 64)	Intervention (n = 70)
Age	76.1 (SD = 9.4)	75.3 (SD = 8.4)
Sex		
Men	30 (46.9%)	29 (41.4%)
Women	34 (53.1%)	41 (58.6%)
Education		
Illiterate	9 (15.0%)	15 (21.7%)
Primary	47 (78.3%)	48 (69.6%)
Secondary/University	4 (6.7%)	6 (8.7%)
Caregivers		
Wife/husband	28 (44.9%)	33 (47.8%)
Children	19 (31.1%)	19 (27.5%)
Lives alone	7 (11.5%)	11 (15.9%)
Other	7 (12.7%)	6 (8.7%)
Hypertension	42 (65.6%)	40 (71.4%)
Arrhythmia	30 (46.9%)	34 (48.6%)
Diabetes	24 (37.5%)	21 (30.0%)
Renal failure	20 (31.3%)	23 (32.9%)
Myocardial infarction	13 (20.3%)	14 (20.0%)
Ejection fraction*	47.4 (SD = 17.3)	54.5 (SD = 14.4)
NYHA functional class		
NYHA I-II	54 (87.1%)	58 (84.1%)
NYHA III-IV	8 (12.9%)	11 (15.9%)
Number of admissions in previous year	2.2 (SD = 2.9)	1.2 (SD = 1.6)
Hospital stay (days)	9.1 (SD = 6.4)	8.3 (SD = 4.5)
Number of drugs	7.1 (SD = 2.5)	7.1 (SD = 3.0)

NYHA: New York Heart Association; *p < 0.05.

Table III. Drug therapy on hospital discharge

	Control (n = 64)	Intervention (n = 70)
Loop diuretics	64 (100%)	68 (97.1%)
ACEIs	39 (60.9%)	43 (61.4%)
Digoxin	26 (40.6%)	27 (38.6%)
Spironolactone	19 (29.7%)	27 (38.6%)
ARA-II	5 (7.8%)	9 (12.9%)
Beta-blockers	4 (6.3%)	6 (8.6%)
Nitrites + hydralazine	3 (4.7%)	3 (4.3%)

ACEIs: angiotensin converting enzyme inhibitors; ARA-II: angiotensin II receptor antagonists.

The patients in the intervention group were re-admitted less than those in the control group; specifically, a reduction of 54% is seen at 2 months, of 42.4% at 6 months of follow-up and of 32% at 12 months. Therefore, one re-admission a year would be prevented per every 6.5 patients with HF receiving pharmaceutical care. Accordingly, the patients in the control group used more hospital resources, with a total of 611 total days of hospital stay vs. 410 in the intervention group. At 12 months of follow-up, the mean of hospital stay days by patient in the control group was 9.6 (SD = 18.5) vs. 5.9 (SD = 14.1) in the intervention group.

No significant differences were seen between the two groups with regard to the measurement of quality of life throughout the follow-up, though the satisfaction with the care and the information received was greater in the patients of the intervention group (p = 0.026 at visit 2).

Table IV. Treatment compliance, hospital re-admissions, hospital stay days, death, quality of life (EUROQOL) and satisfaction with the information received between Control (n = 64) and Intervention Group (n = 70) in the different follow-up visits

	At 2 months			At 6 months			At 12 months		
	Control	Intervention	p-value	Control	Intervention	p-value	Control	Intervention	p-value
Reliable patients	26 (60.5%)	45 (88.2%)	0.002	20 (69.0%)	41 (91.1%)	0.015	17 (73.9%)	34 (85.0%)	NS
Patients re-admitted	16 (25.0%)	8 (11.4%)	0.041	27 (42.2%)	17 (24.3%)	0.028	31 (48.4%)	23 (32.9%)	NS
Number of re-admissions									
Totals	26	9		54	25		72	39	
Per patient	0.41 (SD = 0.89)	0.13 ± 0.38	0.034	0.84 (SD = 1.45)	0.36 (SD = 0.72)	0.023	1.13 (SD = 1.94)	0.56 (SD = 0.93)	NS
Hospital stay days									
Totals	223	117		435	299		611	410	
Per patient	3.5 (SD = 7.8)	1.7 (SD = 7.7)	0.034	6.8 (SD = 12.5)	4.3 (SD = 13.1)	0.020	9.6 (SD = 18.5)	5.9 (SD = 14.1)	NS
Death	6 (9.4%)	1 (1.4%)	NS	12 (18.8%)	6 (8.6%)	NS	19 (29.7%)	9 (12.9%)	0.017
At the hospital	5 (83.3%)	-	NS	11 (91.7%)	3 (50.0%)	NS	15 (78.9%)	6 (66.7%)	NS
Without re-admission	1 (16.7%)	1 (100%)		1 (8.3%)	3 (50.0%)		4 (21.1%)	3 (33.3%)	
EUROQOL	65.0 (SD = 17.6)	62.3 (SD = 17.3)	NS	62.8 (SD = 14.1)	62.9 (SD = 14.9)	NS	60.6 (SD = 17.8)	64.0 (SD = 15.4)	NS
Satisfaction with the information	8.2 (SD = 1.8)	9.0 (SD = 1.3)	0.026	8.8 (SD = 1.5)	9.0 (SD = 1.4)	NS	8.8 (SD = 1.5)	8.9 (SD = 1.3)	NS

NS: non-significant; At 2 months information was available on compliance for 43 and 51 patients, at 6 months for 29 and 45 patients, and at 12 months for 23 and 40 patients in the control and the intervention groups respectively.

The number of deaths was significantly higher in the control group. At 12 months of follow-up the percentage of deaths in the control group was 29.7 vs. 12.9% in the intervention group ($p < 0.05$).

Figure 2 shows the curves of survival free from re-admissions, defined as the time to the first re-admission. The raw Kaplan-Meier analysis shows that the probability of re-admission was lower in the patients in the intervention group ($p = 0.0095$). As the ejection fraction is a prognostic factor of the outcome of heart failure, and since this variable was not distributed uniformly between the two groups, a multivariate analysis was performed. Adjusting the model for this variable, and for age and sex, it was seen that the probability of hospital re-admission was still lower in the intervention group (HR: 0.56; 95% CI: 0.32-0.97) (Table V).

The financial analysis is shown in table VI, providing in the intervention group the added costs derived from

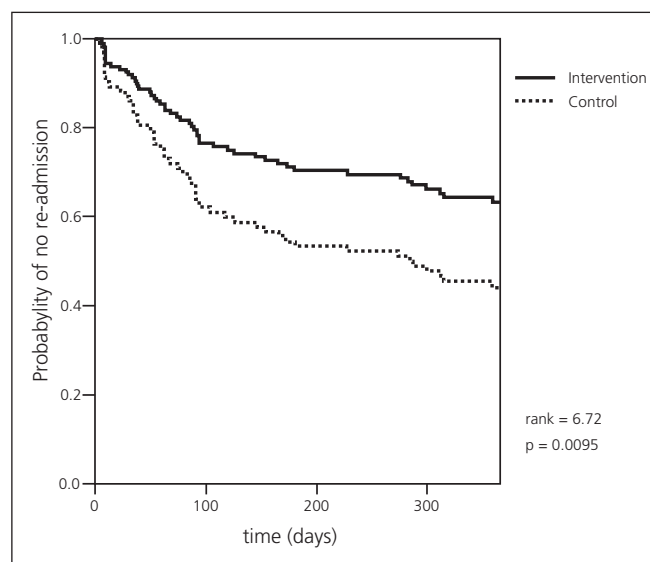


Fig. 2.- Kaplan-Meier survival curves for the probability of no re-admission during the 12 months of follow-up by group allocation.

Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para la probabilidad de no ser reingresado durante los 12 meses de seguimiento según grupo de asignación.

Table V. Cox's proportional hazard model for the probability of re-admission during the 12 months of follow-up adjusted with the variables allocation group, age, sex, and ejection fraction

	HR	95% CI
Group		
Intervention	0.56	0.32-0.97
Control	1 ^c	
Age	1.00	0.97-1.03
Sex		
Man	1 ^c	
Woman	0.9	0.48-1.69
Ejection fraction	1.00	0.98-1.02

^cReference category; HR: Hazard Ratio; 95%CI: 95% confidence interval.

Table VI. Financial study

	Control (n = 64)	Intervention (n = 70)	Difference
Hospital stay costs	€ 100,815	€ 67,650	
Intervention costs	Not applicable	€ 2,170	
Total costs	€ 100,815	€ 69,820	€ 30,995
Cost per patient	€ 1,575	€ 997	€ 578

the application of the active information program, added to the costs inherent to the use of hospital resources, in both groups represented by the total days of hospital admission. The cost per day in our hospital for the GRD 428.0 is of € 165.

The pharmacist invested a mean of 50 minutes by patient, while the costs attributable to the material used in the intervention were estimated at € 4 per patient. The global cost of the intervention amounted to € 31 per patient.

As shown in table VI, the costs derived from greater use of health resources in the control group (611 vs. 410 total days of hospital stay) are greater than the costs derived from the educational intervention, generating a difference of € 30,995 favorable to the intervention group.

DISCUSSION

As shown by the results obtained, the patients included in the active information program had less re-admissions than the patients in the control group, were hospitalized for less days and were more satisfied with the care received. Treatment compliance was higher in the patients receiving the educational intervention, while the quality of life was comparable in both groups during the follow-up time.

The re-admission rate for heart failure is about 50% at one year³. 48.4% of the patients in the control group had been re-admitted at the end of the follow-up, with a similar behavior to that reported in the literature. On the other hand, the re-admission rate in patients in the intervention group was 32.9%. Considering that the care received was comparable in all the patients, the reduction in the number of re-admissions can be attributed to the *active information program*.

Our study population as compared to that of others previously published is characterized by a very low cultural level: 92.2% with primary studies or lower. With this regard, we consider that the involvement of the caregivers in the active information program was essential.

This characteristic is one of the contributions of our study to the evidence available, since it demonstrates that educational interventions are also useful in this population group. However, it also involved a limitation, as it determined the difficulty in administering the EuroQol questionnaire and the satisfaction survey, since both contained some abstract elements difficult to interpret by people older than 75 years and with low cultural level. Questionnaires specif-

ically designed to assess quality of life in heart failure, such as the *Chronic Heart Failure Questionnaire* or the *Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire*, would have been maybe more appropriate²⁶; however, these questionnaires have not been validated in Spanish yet.

Considering that most studies focus on patients with systolic dysfunction, we think that another contribution of our study is that the inclusion and exclusion criteria were very general, so that our study population is very close to the population treated by any hospital of our characteristics in the daily clinical practice. This would explain the high prevalence of diastolic heart failure, with most patients with preserved ejection fraction (> 40%).

The number of deaths during the follow-up period was higher in the control group. However, despite the fact that is a finding referenced in the main studies on the subject, like that of Stewart et al.¹⁴ or that of Gattis et al.¹³, we should interpret this with much caution. In order to associate the reduction of mortality with the educational intervention, we would have probably required a larger sample, and to carry out a multivariate analysis adjusted for baseline variables associated with mortality, such as the ejection fraction or the functional class.

The multifactorial nature of the intervention can make it difficult to judge which is the most effective of the elements used. However, following the conclusions of the meta-analysis by Phillips et al.²², the personal contact is much more effective than the telephone follow-up, and the most effective interventions are those performed on discharge or shortly after it. Based on these findings, it can be considered that the interview on discharge is mainly responsible for the beneficial effects of the active information program.

The results obtained for treatment compliance support this hypothesis, as the difference between the two groups decreases as the time of the interview gets more distant.

The compliance level seen in both groups is higher than than reported in the literature for patients with heart failure^{7,8}. In addition to the already recognized Hawthorne effect from the simple fact of participating in a clinical trial, it must be considered that conducting the surveys and particularly tablet accountability during the successive follow-up visits had by themselves a positive effect on compliance in the control group patients.

In a recent review of studies on treatment compliance, McDonald et al. conclude that most interventions used in the studies published are very complex for the benefits provided and highlights the need for continuing investigating new approaches that help patients to follow their treatments²⁷.

In our case, the approach devised affects different issues: Improving the horizontal integration of the different healthcare levels involved in the care of the patient, improving the patient information and satisfaction, with a customized care, and attempting to promote the active involvement of the patient in his treatment.

The intervention we propose in this study is simple and effective. We use non-expensive materials and do

not make home visits, that increase costs substantially. Furthermore, the active information program includes the factors that are considered critical for an intervention of these characteristics to be successful²⁸: Personal contact, at the time of the discharge, and using a clear verbal information, reinforced by written support.

The financial analysis shows a difference of € 30,995 favorable to the intervention group. This involves a savings of € 578 per patient. Considering that in a hospital of our characteristics an average of 350 annual discharges occur due to heart failure, the application of the *active information program* could generate savings of € 202,300 per year.

Except for some exceptions^{18,19}, most published educational interventions show a favorable cost-efficacy ratio, even higher than that found in significant clinical trials with drugs²⁹.

Hospitalization is the leading cause of the expenses generated by the management of heart failure. The cost per stay applied in the different studies varies significantly among the authors, since it depends on many factors, such as the country where the study was conducted, the hospital level, or the concepts included in the global calculation. In our case we have considered the health staff costs, pharmaceutical costs, and those derived of basic supplemental tests.

Although the saving is modest as compared to that one found by other authors^{16,20,21}, it must be noted that there are other approaches as effective –or more– as reducing pharmaceutical costs to rationalize health costs. The study by Sokol et al. is in this line, that demonstrates the potential impact of compliance in health resources³⁰.

Finally, it must be stressed that the study is based on an educational intervention carried out by a pharmacist. As it is not usual in this type of studies, in our opinion it is appropriate to defend the role of the pharmacist, as a professional of medicines, in the information that the patient should receive about his treatment.

The follow-up (12 months) is long as compared to other studies^{13,14,16,20,21}, the differences between the two groups are statistically significant at 2 and 6 months, while at 12 months of follow-up, though they are still marked, they are no more statistically significant. This can be due to a problem of lack of potency of the sample at the end of the follow-up. While the percentage of loss during the follow-up was 9.7% (including the sample calculation), the percentage of deaths in the control and the intervention groups at 12 months was 29.7 and 12.9% respectively, leading to a significant loss of patients in both groups. In addition, the reduction of the efficacy during the follow-up can also suggest that, perhaps, a reinforcing interview at 6 months could prolong the effect of the intervention.

Another limitation is the open design of the study. The pharmacist responsible for the active information program knew the allocation group of the patient and this could have generated contamination problems with the information provided to the control group. Therefore, patients of the

control group could receive information additional to that provided in the daily practice.

In conclusion, this study demonstrates that a postdischarge educational intervention in patients with heart failure, carried out by a pharmacist, in coordination with the rest of the staff, reduces hospital re-admissions and the total days of hospital stay, improving treatment compliance without increasing healthcare costs.

ACKNOWLEDGEMENTS

This study (PI00/0665) was cofinanced with a grant from the Health Research Fund (*Fondo de Investigación*

Sanitaria, FIS) and the European Regional Development Fund (ERDF).

It received the Award to the Best Research Project on Hospital Pharmacy 1999 from the Spanish Foundation of Hospital Pharmacy, to whom we thank for their trust in our team, which we consider an incentive for research activities in regional hospitals.

We thank to the Pharmacy and Cardiology Departments of the General Hospital of Vic, and to the Pharmacy and Internal Medicine Departments of the Municipal Hospital of Badalona, their selfless collaboration in the study, and particular to all patients participating in it, their gratifying reception and how much they taught to us.

References

1. The Consensus Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987; 316: 1429-35.
2. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. US Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334: 1349-55.
3. Panadero Cajaravilla FJ. Insuficiencia cardiaca. *Panorama Actual del Medicamento* 1997; 21: 88-94.
4. Jessup M, Brozena S. Heart failure. *N Engl J Med* 2003; 348: 2007-19.
5. II Reunión Anual de la Sección de Insuficiencia Cardiaca de la Sociedad Española de Cardiología. La Coruña, junio 2005.
6. Miller NH. Compliance with treatment regimens in chronic asymptomatic diseases. *Am J Med* 1997; 102: 43-9.
7. Monane M, Bohn RL, Gurwitz JH, Glynn RJ, Avorn J. Noncompliance with congestive heart failure therapy in the elderly. *Arch Intern Med* 1994; 154: 433-7.
8. Adherence to long-term therapies. Evidence for action. WHO 2003.
9. Haynes RB, McKibbon KA, Kanani R. Systematic review of randomised trials of interventions to assist patients to follow prescriptions for medications. *Lancet* 1996; 348: 383-6.
10. Walma EP, Hols AW, van Doren C, Prins A, van der Does E. Withdrawal of long-term diuretic medication in elderly patients: a double blind randomised trial. *BMJ* 1997; 315: 464-8.
11. Chui MA, Deer M, Bennett SJ, Tu W, Oury S, Brater DC, Murray M. Association between adherence to diuretic therapy and health care utilization in patients with heart failure. *Pharmacotherapy* 2003; 23: 326-32.
12. Rich MW, Beckham V, Wittenberg C, Leven CL, Freeland KE, Carney RM. A multidisciplinary intervention to prevent the readmission of elderly patients with congestive heart failure. *N Engl J Med* 1995; 333: 1190-5.
13. Gattis W, Hasselblad V, Whellan D, O'Connor C. Reduction in heart failure events by the addition of a clinical pharmacist to the heart failure management team (PHARM Study). *Arch Intern Med* 1999; 159: 1939-45.
14. Stewart S, Marley JE, Horowitz JD. Effects of a multidisciplinary, home-based intervention on planned readmissions and survival among patients with chronic congestive heart failure: A randomised controlled study. *Lancet* 1999; 354: 1077-83.
15. Blue L, Lang E, McMurray J, Davie AP, McDonagh TA, Murdoch DR, et al. Randomised controlled trial of specialist nurse intervention in heart failure. *BMJ* 2001; 323: 715-8.
16. Riegel B, Carlson B, Kopp Z, LePetri B, Glaser D, Unger A. Effect of a standardized nurse-case management telephone intervention on resource use in patients with chronic heart failure. *Arch Intern Med* 2002; 162: 705-12.
17. Atienza F, Anguita M, Martínez-Alzamora N, Osca J, Ojeda S, Almenar L, et al. PRICE Study Group. Multicentre randomized trial of a comprehensive hospital discharge and outpatient heart failure management program. *Eur J Heart Fail* 2004; 6: 643-52.
18. DeBusk RF, Miller NH, Parker KM, Bandura A, Kraemer HC, Cher DJ, et al. Care management for low-risk patients with heart failure. *Ann Intern Med* 2004; 141: 606-13.
19. Galbreath AD, Krasuski RA, Smith B, Stajduhar KC, Kwan MD, Ellis R, et al. Long-term healthcare and cost outcomes of disease management in a large, randomized, community-based population with heart failure. *Circulation* 2004; 110: 3518-26.
20. Koelling TM, Johnson ML, Cody RJ, Aaronson KD. Discharge education improves clinical outcomes in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2005; 111: 179-85.
21. Morcillo C, Valderas JM, Aguado O, Delás J, Dort D, Pujadas R, et al. Evaluación de una intervención domiciliaria en pacientes con insuficiencia cardiaca. Resultados de un estudio aleatorizado. *Rev Esp Cardiol* 2005; 58: 618-25.
22. Phillips CO, Wright SM, Kern DE, Singa RM, Shepperd S, Rubin HR. Comprehensive discharge planning with postdischarge support for older patients with congestive heart failure. A meta-analysis. *JAMA* 2004; 291: 1358-67.
23. Gil V, Pineda M, Martínez JL, Belda J, Santos ML, Merino J. Validez de 6 métodos indirectos para valorar el cumplimiento terapéutico en hipertensión arterial. *Med Clin (Barc)* 1994; 102: 532-6.
24. Badia X, Roset M, Montserrat S, Herdman M, Segura A. La versión española de EuroQol: descripción y aplicaciones. *Med Clin (Barc)* 1999; 112 (Supl. 1): 79-85.
25. Badia X, Schiaffino A, Alonso J, Herdman M. Using the EuroQol 5-D in the Catalan general population: feasibility and construct validity. *Qual Life Res* 1998; 7: 311-22.
26. Guyatt GH. Measurement of health-related quality of life in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22 (Supl. A): 185-91.
27. McDonald HP, Garg AX, Haynes B. Interventions to enhance patient adherence to medication prescriptions. *JAMA* 2002; 288: 2868-79.
28. Wagner EH. Deconstructing heart failure disease management. *Ann Intern Med* 2004; 141: 644-6.
29. Anguita M, Ojeda S, Atienza F, Ridocci F, Almenar L, Vallés F, et al. Análisis de coste-beneficio de los programas de prevención de reingresos en pacientes hospitalizados por insuficiencia cardiaca. *Rev Esp Cardiol* 2005; 58 (Supl. 2): 32-6.
30. Sokol M, McGuigan K, Verbrugge R, Epstein R. Impact of medication adherence on hospitalization risk and health cost. *Med Care* 2005; 43: 21-30.

Ensayo clínico aleatorizado de un programa de atención farmacéutica al alta frente a seguimiento habitual en pacientes con insuficiencia cardiaca

C. López Cabezas, C. Falces Salvador¹, D. Cubí Quadrada, A. Arnau Bartés², M. Ylla Boré, N. Muro Perea³, E. Homs Peipoch

Servicio de Farmacia. ¹Unidad de Cardiología. ²Unidad de Epidemiología Clínica. Hospital General de Vic.

³Servicio de Farmacia. Hospital Municipal de Badalona. Barcelona

Resumen

Objetivo: Valorar la eficacia de una intervención educativa multifactorial realizada por un farmacéutico en pacientes con insuficiencia cardiaca (IC).

Método: Ensayo clínico aleatorizado, prospectivo, abierto, en pacientes ingresados por IC. Los pacientes asignados al grupo intervención recibieron información sobre la enfermedad, el tratamiento farmacológico, educación dietética y seguimiento telefónico activo. Se realizaron visitas a los 2, 6 y 12 meses. Se evaluaron los reingresos hospitalarios, días de hospitalización, cumplimiento terapéutico, satisfacción con la atención recibida y calidad de vida (EuroQol); se realizó un estudio económico para valorar el posible impacto del programa. La intervención la efectuó el servicio de farmacia en coordinación con la unidad de cardiología.

Resultados: Se han incluido 134 pacientes, de edad media 75 años, nivel de estudios bajo. Los pacientes del grupo intervención presentaron un mayor nivel de adherencia al tratamiento que los pacientes del grupo control. A los 12 meses de seguimiento, los pacientes del grupo intervención reingresaron un 32,9% menos que los del grupo control. El promedio de días de hospitalización por paciente en el grupo control fue de 9,6 (DE = 18,5) frente a 5,9 (DE = 14,1) del grupo intervención. No se registraron diferencias en la calidad de vida, pero el grupo intervención presentó mayor puntuación en la escala de satisfacción a los dos meses [9,0 (DE = 1,3) vs. 8,2 (DE = 1,8) $p = 0,026$]. Al ajustar un modelo de supervivencia de Cox con la fracción de eyección, los pacientes del grupo intervención presentaron un menor riesgo de reingreso (Hazard ratio 0,56; IC95%: 0,32-0,97). El análisis económico evidenció un ahorro en gastos hospitalarios de 578 € por paciente favorable al grupo intervención.

Conclusiones: La atención farmacéutica al alta hospitalaria permite reducir el número de reingresos en pacientes con insuficiencia cardiaca, los días totales de hospitalización y mejora la adherencia al tratamiento sin aumentar los costes de la atención.

Palabras clave: Ensayo clínico aleatorizado. Insuficiencia cardiaca. Atención farmacéutica. Cumplimiento terapéutico. Reingreso. Alta hospitalaria.

INTRODUCCIÓN

Pese a disponer de fármacos de eficacia demostrada, como los IECA¹ o los antagonistas beta², la insuficiencia cardiaca continúa siendo una importante causa de morbimortalidad y de demanda asistencial. En España, la insuficiencia cardiaca afecta a un 10% de la población mayor de 70 años, y ha pasado a ser la primera causa de ingreso hospitalario^{3,4}.

Por otro lado, la insuficiencia cardiaca supone una importante carga económica para la sociedad. En España, se producen 80.000 ingresos al año por esta causa, y un 50% de estos pacientes reingresa al año siguiente⁵.

Una de las principales causas de reingreso es el incumplimiento de las pautas terapéuticas, ya sean dietéticas o farmacológicas⁶. En el caso de la insuficiencia cardiaca, como ocurre en otras patologías crónicas, este supera el 50%^{7,8}.

La falta de adherencia al tratamiento farmacológico se ha asociado con malos resultados clínicos, incluso cuando el tratamiento era un placebo⁹. Walma¹⁰ y Chui¹¹, en sus respectivos estudios, demostraron que la retirada del tratamiento diurético en pacientes mayores de 65 años conduce a la aparición de síntomas de insuficiencia cardiaca y se asocia a un incremento en el número de hospitalizaciones.

En este contexto, cabe pensar que todas aquellas intervenciones encaminadas a mejorar la adherencia de los pacientes a su tratamiento han de tener un efecto positivo sobre la salud de los pacientes y, como consecuencia, sobre la eficiencia de la asistencia.

Para demostrar su eficacia, este tipo de intervenciones, tal como afirma Haynes en una extensa revisión sobre ensayos clínicos para mejorar el cumplimiento⁹, deben ser valoradas por sus beneficios clínicos, y no sólo por sus efectos sobre el índice de cumplimiento.

En el caso de la insuficiencia cardiaca, desde que Rich y su grupo de colaboradores demostraron que una inter-

Este estudio (PI00/0665) ha sido cofinanciado mediante una ayuda del Fondo de Investigación Sanitaria (FIS) y de los Fondos Europeos de Desarrollo Regional (FEDER). Recibió el Premio al Mejor Proyecto de Investigación en Farmacia Hospitalaria 1999 de la Fundación Española de Farmacia Hospitalaria.

La prueba piloto fue presentada en forma de ponencia en el XLVI Congreso Nacional de la SEFH, en Valencia.

Resultados preliminares fueron presentados en el 31^{er} European Symposium on Clinical Pharmacy, Florencia, donde recibió el Premio a la mejor presentación póster.

vención multidisciplinar para mejorar el cumplimiento conseguía reducir significativamente el número de reingresos¹², diferentes autores han estudiado el manejo pluridisciplinar de la insuficiencia cardiaca, utilizando distintas intervenciones con resultados diversos¹³⁻²¹. Los resultados de estos estudios aparecen recogidos en un metanálisis publicado recientemente en JAMA²².

En la mayoría de estrategias utilizadas para mejorar la adherencia al tratamiento, uno de los puntos clave es la educación del paciente y sus cuidadores. Sin embargo, pese a que la información de medicamentos al paciente es una de las funciones básicas del farmacéutico, hay muy pocos estudios publicados en que el profesional responsable de la intervención educativa sea un farmacéutico. De ellos, el más extenso es el estudio PHARM¹³, en el que los investigadores demuestran que la actuación de un farmacéutico, como miembro de un equipo multidisciplinar, puede mejorar significativamente los resultados de la asistencia, aunque en este caso no realizan una valoración de la eficiencia de la intervención.

Basándonos en la evidencia disponible, y partiendo de la hipótesis de que la información activa y personalizada del paciente mejora el cumplimiento terapéutico y, en consecuencia, disminuye los reingresos hospitalarios y los días de hospitalización de los pacientes con insuficiencia cardiaca, nos propusimos realizar un estudio aleatorizado en nuestro medio, con el objetivo de valorar la eficacia de un programa de información activa, liderado por un farmacéutico, en este tipo de pacientes.

MÉTODO

Diseño

Ensayo clínico aleatorizado, prospectivo, abierto, de ámbito hospitalario en pacientes ingresados en el Hospital General de Vic y el Hospital Municipal de Badalona por insuficiencia cardiaca (IC). Se realizó una asignación aleatoria de los pacientes en dos grupos: grupo intervención y grupo control. El periodo de seguimiento fue de un año.

Sujetos de estudio

Pacientes ingresados en el Servicio de Cardiología del Hospital General de Vic y en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Municipal de Badalona, cuyo motivo de ingreso fuera insuficiencia cardiaca. Para establecer el diagnóstico definitivo de IC se aplicaron los criterios de Framingham, debiendo estar presentes dos criterios mayores o uno mayor y dos menores de manera simultánea (Tabla I).

Los criterios de exclusión del estudio fueron: domicilio habitual fuera del área de influencia del hospital, domicilio habitual en una residencia geriátrica, traslado a un centro

Tabla I. Criterios de Framingham para el diagnóstico de la insuficiencia cardiaca

Criterios mayores

- Disnea nocturna paroxística u ortopnea
- Ingurgitación yugular
- Estertores crepitantes en la auscultación
- Cardiomegalia en la radiografía de tórax
- Edema pulmonar agudo
- Auscultación de tercer ruido o ritmo de galope
- Aumento de la presión venosa > 16 cm H₂O
- Reflujo hepatoyugular

Criterios menores

- Edema maleolar
- Tos nocturna
- Disnea de esfuerzo
- Hepatomegalia
- Derrame pleural
- Disminución de la capacidad pleural a un tercio de la máxima
- Taquicardia (frecuencia cardiaca > 120 latidos/min)

Criterio mayor o menor

- Pérdida de peso > 4,5 kg en 5 días en respuesta al tratamiento IC

Se requiere la existencia de 2 criterios mayores o 1 mayor y 2 menores que no sean atribuibles a otra causa.

sociosanitario o a otros centros de agudos, padecer algún tipo de demencia o enfermedad psiquiátrica incapacitante, o bien, rechazo a participar en el estudio.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de ambos hospitales y todos los pacientes incluidos firmaron un consentimiento informado.

Para el cálculo del tamaño de la muestra se asumió una disminución en la media de ingresos igual o superior a 0,5 unidades para el grupo intervención. Asumiendo una desviación estándar (DE) común de 1,0, con 60 sujetos en cada grupo se disponía de un poder estadístico del 80% para obtener un resultado estadísticamente significativo, con un error alfa del 5% bilateral. Asumiendo una tasa de pérdidas durante el seguimiento del 10%, el tamaño de la muestra fue de 67 pacientes en cada grupo.

Aleatorización

La aleatorización de los pacientes a uno de los dos grupos se realizó mediante un programa informático de asignación aleatoria. Se generaron listas en bloques de 4 para garantizar una distribución homogénea de los pacientes en ambos grupos. Los pacientes asignados al grupo intervención se incluyeron en el programa de información activa, mientras que los pacientes del grupo control recibían la atención habitual del centro. La generación de la secuencia de aleatorización fue responsabilidad de la unidad de epidemiología clínica. El control de la asignación a cada grupo corrió a cargo del servicio de admisiones y el reclutamiento de pacientes fue realizado por el servicio

de cardiología. Ni el médico ni la enfermera responsable del paciente conocían la asignación hasta el momento de la intervención educativa, el día del alta. El periodo de reclutamiento de los pacientes abarcó los meses de septiembre de 2000 a agosto de 2002.

Descripción de la intervención

Los pacientes del grupo intervención se incluyeron en el programa de información activa, llevado a cabo por un farmacéutico del equipo investigador. Las actividades del programa incidían en dos aspectos diferentes:

1. *Información*: el día del alta hospitalaria se realizaba una entrevista personal, dirigida al paciente y su cuidador, insistiendo especialmente en los siguientes puntos:

—*Información sobre la enfermedad*: explicando con lenguaje sencillo, adaptado al nivel social y cultural del paciente, y con apoyo de material didáctico audiovisual y escrito (Fig. 1), diseñado para tal fin, las características fundamentales de la insuficiencia cardiaca (etiopatogenia y síntomas).

—*Educación dietética*: explicando la necesidad de disminuir el aporte de sodio en la dieta, y dando información gráfica y fácilmente asimilable por el paciente de aquellos alimentos que conviene evitar o reducir su consumo.

—*Información sobre el tratamiento farmacológico*: el impreso de información al paciente que proporciona el programa Infowin® servía de base para explicar al paciente la utilidad de los medicamentos prescritos y la necesidad de seguir las indicaciones detalladas en la hoja de tratamiento.

2. *Refuerzo telefónico*:

—*Teléfono de contacto*: se facilitó a los pacientes un número de teléfono y el nombre del farmacéutico, a quien poder consultar cualquier duda que se presentase sobre el tratamiento o su enfermedad.

—Mensualmente durante los primeros 6 meses de seguimiento, y posteriormente, cada 2 meses, se realizó una llamada telefónica al domicilio del paciente, como refuerzo a la intervención y para solventar dudas o problemas que hubieran podido surgir.

Recogida de datos y seguimiento

En todos los pacientes incluidos en el estudio, el cardiólogo registró las variables socio-demográficas y clínicas durante el ingreso, así como en las visitas de seguimiento.

Durante el ensayo se realizaron, tanto en el grupo control como en el grupo intervención, las visitas de seguimiento habituales, a los 2, 6 y 12 meses posteriores al ingreso. En todas ellas, el cardiólogo realizó una valoración clínica convencional según la práctica habitual, mientras que el farmacéutico evaluó los siguientes parámetros:

—*Adherencia al tratamiento*. Se registró en los controles de seguimiento durante el primer año posterior al ingreso. Para medir la adherencia utilizamos el método de recuento de comprimidos, clasificando los pacientes en tres categorías:

- Cumplidor: haber consumido entre el 95-100% de las dosis prescritas.
- Parcialmente cumplidor: haber consumido entre el 85-95% de las dosis prescritas.
- No cumplidor: consumo inferior al 85% de las dosis prescritas.

También se incluyó como criterio de no cumplidor la no asistencia a las visitas de seguimiento, siguiendo las recomendaciones de Gil y cols.²³.

—*Medida de la calidad de vida*. Se utilizó la escala EuroQol, validada en castellano y catalán^{24,25}.

—*Satisfacción del paciente de la asistencia recibida*. Para ello, se aplicó la encuesta de satisfacción utilizada por el Servei Català de la Salut, en la que se interroga al paciente acerca de la asistencia y la información recibidas y se le invita a dar una puntuación global de 0 a 10 en una escala analógica.

Variables del estudio

Como variables dependientes principales se evaluaron el tiempo transcurrido hasta el primer reingreso por insuficiencia cardiaca o por otra causa, porcentaje de pacientes que reingresaron, el número total de reingresos que realizaron y días totales de hospitalización durante el periodo de estudio. Como variables dependientes secundarias se evaluaron la adherencia al tratamiento, la calidad de vida (EuroQol), la satisfacción del paciente con la atención recibida y los *exitus* durante el seguimiento.

Como variables independientes se recogieron la pertenencia al grupo intervención o control, la edad, el sexo, la clase funcional de la *New York Heart Association* (NYHA), la fracción de eyección, la comorbilidad, el número de ingresos durante el último año y el tratamiento farmacológico en el momento del alta hospitalaria.

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS 12.0. Las pruebas estadísticas utilizadas fueron la χ^2 para las variables categóricas (o la prueba exacta de Fisher en las tablas 2 x 2 donde las frecuencias esperadas fuesen inferiores a 5) y la t de Student para las variables cuantitativas; en el caso de no cumplirse las asunciones pertinentes para cada test se utilizaron pruebas no paramétricas. Para determinar si la variable independiente grupo de asignación era una variable predictora de reingreso, se realizó un análisis multivariable mediante un modelo de riesgos proporcionales de Cox donde la variable depen-

diente fue el tiempo transcurrido hasta el primer reingreso hospitalario. Las muertes ocurridas sin hospitalización se consideraron como datos censurados. Se ajustó el modelo con las covariables significativas en el análisis univariado o clínicamente relevantes. Se obtuvieron los correspondientes *hazard ratios* junto con sus intervalos de confianza del 95%. El nivel de significación estadístico utilizado fue del 5% bilateral.

Estudio económico

Aunque no era objetivo principal del estudio realizar una evaluación económica, se consideró interesante analizar la diferencia de costes atribuible al programa de información activa, ya que esta característica no había sido analizada en algunos de los principales estudios revisados en la bibliografía, como el estudio PHARM¹³; por otro lado, la evidencia muestra que no siempre este tipo de intervenciones son económicamente rentables¹⁹. Para ello, se calcularon para ambos grupos los costes derivados de la hospitalización durante el periodo de seguimiento, y se añadieron en el grupo intervención los costes directos atribuibles al programa de información activa: material entregado y tiempo empleado por el farmacéutico en la entrevista al alta y en las llamadas telefónicas.

RESULTADOS

Entre septiembre de 2000 y agosto de 2002, ingresaron en el hospital 339 pacientes con diagnóstico principal de insuficiencia cardiaca (GRD 428.0). De ellos, siguiendo los criterios de inclusión y exclusión, fueron seleccionados para la aleatorización un total de 134 pacientes; 70 (52,2%) fueron asignados al grupo intervención y 64 (47,8%) al grupo control.

Las características socio-demográficas y clínicas basales se reflejan en la tabla II. Ambos grupos de estudio resultaron comparables en cuanto a las principales variables clínicas, como clase funcional, ingresos previos o cardiopatía de base, si bien el grupo intervención presentó globalmente una fracción de eyección ligeramente superior al grupo control ($p < 0,05$).

Respecto al tratamiento farmacológico, que aparece reflejado en la tabla III, tampoco se apreciaron diferencias significativas: un 69% de los pacientes del grupo control y un 74% de los pacientes del grupo intervención recibían tratamiento con un IECA o un ARA-II en el momento del alta hospitalaria.

La tabla IV recoge los resultados sobre cumplimiento, reingresos hospitalarios, días de hospitalización, *exitus*, calidad de vida y satisfacción con la atención recibida para los dos grupos, coincidiendo con las visitas de seguimiento de los 2, 6 y 12 meses.

Los pacientes del grupo intervención presentaron un mayor nivel de adherencia al tratamiento que los pacien-

Tabla II. Características basales (variables sociodemográficas y clínicas) entre grupo control e intervención

	Control (n = 64)	Intervención (n = 70)
Edad	76,1 (DE = 9,4)	75,3 (DE = 8,4)
Sexo		
Hombres	30 (46,9%)	29 (41,4%)
Mujeres	34 (53,1%)	41 (58,6%)
Estudios		
Analfabetos	9 (15,0%)	15 (21,7%)
Primarios	47 (78,3%)	48 (69,6%)
Secundarios/universitarios	4 (6,7%)	6 (8,7%)
Cuidadores		
Cónyuge	28 (44,9%)	33 (47,8%)
Hijos	19 (31,1%)	19 (27,5%)
Vive solo	7 (11,5%)	11 (15,9%)
Otros	7 (12,7%)	6 (8,7%)
Hipertensión	42 (65,6%)	40 (71,4%)
Arritmia	30 (46,9%)	34 (48,6%)
Diabetes	24 (37,5%)	21 (30,0%)
Insuficiencia renal	20 (31,3%)	23 (32,9%)
Infarto de miocardio	13 (20,3%)	14 (20,0%)
Fracción de eyección*	47,4 (DE = 17,3)	54,5 (DE = 14,4)
Clase funcional NYHA		
NYHA I-II	54 (87,1%)	58 (84,1%)
NYHA III-IV	8 (12,9%)	11 (15,9%)
Número de ingresos en el último año	2,2 (DE = 2,9)	1,2 (DE = 1,6)
Estancia hospitalaria (días)	9,1 (DE = 6,4)	8,3 (DE = 4,5)
Número de fármacos	7,1 (DE = 2,5)	7,1 (DE = 3,0)

NYHA: New York Heart Association; * $p < 0,05$.

Tabla III. Tratamiento farmacológico en el momento del alta hospitalaria

	Control (n = 64)	Intervención (n = 70)
Diuréticos de asa	64 (100%)	68 (97,1%)
IECA	39 (60,9%)	43 (61,4%)
Digoxina	26 (40,6%)	27 (38,6%)
Espironolactona	19 (29,7%)	27 (38,6%)
ARA-II	5 (7,8%)	9 (12,9%)
Beta-bloqueantes	4 (6,3%)	6 (8,6%)
Nitritos + hidralazina	3 (4,7%)	3 (4,3%)

IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II.

tes del grupo control; concretamente, el cumplimiento fue del 88,2 vs. el 60,5% a los 2 meses, del 91,1 vs. 69,0% a los 6 meses y del 85,0 vs. 73,9% al finalizar el periodo de seguimiento.

Los pacientes del grupo intervención reingresaron menos que los del grupo control; concretamente, se observa una disminución del 54% a los 2 meses, del 42,4% a los 6 meses de seguimiento y del 32% a los 12 meses. Es decir, se evitaría un reingreso al año por cada 6,5 pacientes con IC que recibiesen atención farmacéutica al alta.

Como consecuencia de ello, los pacientes del grupo control realizaron un mayor consumo de recursos hospita-

Tabla IV. Cumplimiento farmacológico, reingresos hospitalarios, días de hospitalización, *exitus*, calidad de vida (EUROQOL) y satisfacción con la información recibida entre grupo control (n = 64) e intervención (n = 70) en las distintas visitas de seguimiento

	A los 2 meses			A los 6 meses			A los 12 meses		
	Control	Intervención	p-valor	Control	Intervención	p-valor	Control	Intervención	p-valor
Pacientes cumplidores	26 (60,5%)	45 (88,2%)	0,002	20 (69,0%)	41 (91,1%)	0,015	17 (73,9%)	34 (85,0%)	NS
Pacientes que reingresaron	16 (25,0%)	8 (11,4%)	0,041	27 (42,2%)	17 (24,3%)	0,028	31 (48,4%)	23 (32,9%)	NS
Número de reingresos									
Totales	26	9		54	25		72	39	
Por paciente	0,41 (DE = 0,89)	0,13 ± 0,38	0,034	0,84 (DE = 1,45)	0,36 (DE = 0,72)	0,023	1,13 (DE = 1,94)	0,56 (DE = 0,93)	NS
Días de hospitalización									
Totales	223	117		435	299		611	410	
Por paciente	3,5 (DE = 7,8)	1,7 (DE = 7,7)	0,034	6,8 (DE = 12,5)	4,3 (DE = 13,1)	0,020	9,6 (DE = 18,5)	5,9 (DE = 14,1)	NS
Exitus	6 (9,4%)	1 (1,4%)	NS	12 (18,8%)	6 (8,6%)	NS	19 (29,7%)	9 (12,9%)	0,017
En el hospital	5 (83,3%)	-	NS	11 (91,7%)	3 (50,0%)	NS	15 (78,9%)	6 (66,7%)	NS
Sin reingreso	1 (16,7%)	1 (100%)		1 (8,3%)	3 (50,0%)		4 (21,1%)	3 (33,3%)	
EUROQOL	65,0 (DE = 17,6)	62,3 (DE = 17,3)	NS	62,8 (DE = 14,1)	62,9 (DE = 14,9)	NS	60,6 (DE = 17,8)	64,0 (DE = 15,4)	NS
Satisfacción con la información	8,2 (DE = 1,8)	9,0 (DE = 1,3)	0,026	8,8 (DE = 1,5)	9,0 (DE = 1,4)	NS	8,8 (DE = 1,5)	8,9 (DE = 1,3)	NS

NS: no significativo; A los 2 meses se disponía de información sobre el cumplimiento de 43 y 51 pacientes, a los 6 meses de 29 y 45 pacientes, y a los 12 meses de 23 y 40 pacientes para el grupo control e intervención respectivamente.

larios, con un total de 611 días totales de hospitalización, respecto a 410 en el grupo intervención. A los 12 meses de seguimiento, el promedio de días de hospitalización por paciente en el grupo control fue de 9,6 (DE = 18,5) frente a 5,9 (DE = 14,1) del grupo intervención.

No se observaron diferencias relevantes entre los dos grupos respecto a la medida de la calidad de vida a lo largo del seguimiento, aunque la satisfacción respecto a la atención y la información recibida fue superior en los pacientes del grupo intervención ($p = 0,026$ en la visita 2).

El número de muertes fue significativamente mayor en el grupo control. A los 12 meses de seguimiento el porcentaje de *exitus* en el grupo control fue del 29,7% frente al 12,9% del grupo intervención ($p < 0,05$).

La figura 2 muestra las curvas de supervivencia libre de reingresos, definida como el tiempo transcurrido hasta el primer reingreso. El análisis crudo de Kaplan-Meier muestra que la probabilidad de reingresar fue menor para los pacientes del grupo intervención ($p = 0,0095$). Ya que la fracción de eyección es factor pronóstico de la evolución de la insuficiencia cardíaca, y puesto que esta variable no se distribuyó homogéneamente entre los dos grupos, se realizó un análisis multivariante. Al ajustar el modelo por esta variable, y por edad y sexo, se observó que la probabilidad de reingreso hospitalario continuaba siendo inferior para el grupo intervención (HR: 0,56; IC95%: 0,32-0,97) (Tabla V).

El análisis económico se representa en la tabla VI, mostrando en el grupo intervención los costes añadidos

Tabla V. Modelo de riesgos proporcionales de COX para la probabilidad de ser reingresado durante los 12 meses de seguimiento ajustado con las variables grupo de asignación, edad, sexo y fracción de eyección

	HR	IC 95%
Grupo		
Intervención	0,56	0,32-0,97
Control	1*	
Edad	1,00	0,97-1,03
Sexo		
Hombre	1*	
Mujer	0,9	0,48-1,69
Fracción de la eyección	1,00	0,98-1,02

*Categoría de referencia; HR: Hazard ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95%.

Tabla VI. Estudio económico

	Control (n = 64)	Intervención (n = 70)	Diferencia
Costes de hospitalización	100.815 €	67.650 €	
Costes de intervención	No aplicable	2.170 €	
Coste total	100.815 €	69.820 €	30.995 €
Costes por paciente	1.575 €	997 €	578 €

derivados de la aplicación del programa de información activa, sumados a los costes propios del consumo de recursos hospitalarios, representado en ambos grupos por los días totales de hospitalización. El coste por día en nuestro hospital para el GRD 428.0 es de 165 €.

El fármaco invirtió una media de 50 minutos por paciente, mientras que los costes atribuibles al material empleado en la intervención se estimaron en 4 por paciente. El coste global de la intervención ascendió a 31 por paciente.

Tal como refleja la tabla VI los costes derivados de un mayor consumo de recursos sanitarios en el grupo control (611 vs. 410 días totales de hospitalización) superan los costes derivados de la intervención educativa, generando una diferencia de 30.995 a favor del grupo intervención.

DISCUSIÓN

Según demuestran los resultados obtenidos, los pacientes incluidos en el programa de información activa reingresaron menos que los pacientes del grupo control, estuvieron menos días hospitalizados, y se mostraron más satisfechos con la atención recibida. La adherencia al tratamiento fue superior en los pacientes que recibieron la intervención educativa, mientras que la calidad de vida fue equiparable en ambos grupos durante el periodo de seguimiento.

La tasa de reingresos por insuficiencia cardiaca se sitúa alrededor del 50% al cabo de un año⁵. El 48,4% de los pacientes del grupo control había reingresado al acabar el periodo de seguimiento, mostrando un comportamiento similar al citado en la bibliografía. En cambio, la tasa de reingresos en los pacientes del grupo intervención fue del 32,9%. Teniendo en cuenta que la atención recibida fue equiparable en todos los pacientes, podemos atribuir la reducción en el número de reingresos al programa de información activa.

La población de nuestro estudio, respecto a la de otros publicados previamente, se caracteriza por tener un nivel cultural muy bajo: el 92,2% con estudios primarios o inferior. En este sentido, pensamos que fue clave la implicación de los cuidadores en el programa de información activa.

Esta característica constituye una de las aportaciones de nuestro estudio a la evidencia disponible, ya que demuestra que las intervenciones educativas también son útiles en este grupo de población. Sin embargo, también supuso una limitación, en cuanto determinó la dificultad para administrar el cuestionario EuroQol y la encuesta de satisfacción, ya que ambos incorporaban algunos elementos abstractos difíciles de interpretar por personas mayores de 75 años y con bajo nivel cultural. Quizás hubieran sido más adecuados cuestionarios diseñados específicamente para valorar la calidad de vida en insuficiencia cardiaca, como el *Chronic Heart Failure Questionnaire* o el *Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire*²⁶; sin embargo, estos cuestionarios no han sido todavía validados en castellano.

Teniendo en cuenta que la mayoría de estudios se centran en pacientes con disfunción sistólica, pensamos que otra aportación de nuestro estudio radica en que los criterios de inclusión y exclusión fueron muy generales, de manera que nuestra población de estudio se acerca mucho a la población que cualquier hospital de nuestras

características trataría en su práctica clínica diaria. Ello explicaría la elevada prevalencia de insuficiencia cardiaca diastólica, con una mayoría de pacientes con fracción de eyección conservada (> 40%).

El número de muertes durante el periodo de seguimiento fue superior en el grupo control. Sin embargo, y pese a que es un hallazgo referenciado en los principales estudios sobre el tema, como el de Stewart y cols.¹⁴ o el de Gattis y cols.¹³, debemos interpretar este dato con mucha cautela. Para asociar la disminución de mortalidad con la intervención educativa, probablemente hubiéramos necesitado una muestra de mayor tamaño, y realizar un análisis multivariante ajustado por aquellas variables basales asociadas a la mortalidad, como puede ser la fracción de eyección o la clase funcional.

La naturaleza multifactorial de la intervención puede hacer difícil discernir cuál de los elementos utilizados es el más eficaz. Sin embargo, si nos guiamos por las conclusiones del metanálisis de Phillips y cols.²², el contacto personal es mucho más efectivo que el seguimiento telefónico, y las intervenciones más eficaces son aquellas realizadas en el momento del alta o poco después. En base a estos hallazgos, cabe pensar que es la entrevista al alta el principal responsable de los efectos beneficiosos del programa de información activa.

Los resultados obtenidos en el nivel de adherencia al tratamiento apoyan esta hipótesis, ya que la diferencia entre los dos grupos va disminuyendo a medida que nos alejamos del momento de la entrevista.

El grado de cumplimiento observado en los dos grupos es superior al citado en la bibliografía para los pacientes con insuficiencia cardiaca^{7,8}. Además del ya reconocido efecto Hawthorne por el solo hecho de participar en un ensayo clínico, cabe pensar que el realizar las encuestas y, especialmente, el recuento de comprimidos durante las sucesivas visitas de seguimiento, ejercieron por sí solos un efecto positivo sobre el cumplimiento en los pacientes del grupo control.

En una reciente revisión de estudios sobre cumplimiento terapéutico, McDonald y cols. concluyen que la mayoría de intervenciones utilizadas en los estudios publicados son muy complejas para los beneficios que aportan y subraya la necesidad de seguir investigando en nuevas estrategias para ayudar a los pacientes a seguir sus tratamientos²⁷.

En nuestro caso, la estrategia pensada incide en diferentes aspectos: mejorar la integración horizontal de los diferentes niveles asistenciales que intervienen en la atención al paciente, mejorar la información y satisfacción del paciente, con una atención personalizada e intentar promover la participación activa del paciente en su tratamiento.

La intervención que proponemos en este estudio es sencilla y efectiva. Utilizamos materiales baratos y no hacemos desplazamientos a domicilio, que encarecen considerablemente los costes. Por otra parte, el programa de información activa incorpora los factores que se consideran críticos para que una intervención de estas características tenga éxito²⁸: contacto personal, en el momento

del alta, y utilizar una información oral clara, reforzada con soporte escrito.

El análisis económico muestra una diferencia de 30.995 a favor del grupo intervención. Ello supone un ahorro de 578 por paciente. Teniendo en cuenta que en un hospital de nuestras características, se produce una media de 350 altas anuales por insuficiencia cardiaca, la aplicación del programa de información activa podría generar un ahorro de 202.300 al año.

Salvo algunas excepciones^{18,19}, la mayoría de intervenciones educativas publicadas presentan una favorable relación coste-efectividad, superior incluso a las halladas en importantes ensayos clínicos farmacológicos²⁹.

La hospitalización es la principal causa del gasto generado por el manejo de la insuficiencia cardiaca. El coste por estancia aplicado en los diferentes estudios varía considerablemente de unos autores a otros, ya que depende de muchos factores, como el país en que se ha realizado el estudio, el nivel del hospital, o los conceptos que se incluyan dentro del cálculo global. En nuestro caso hemos tenido en cuenta el gasto en personal sanitario, el gasto farmacéutico y el derivado de exploraciones complementarias básicas.

Aunque el ahorro es modesto en comparación con el hallado por otros autores^{16,20,21}, nos parece importante resaltar que existen otras estrategias tanto o más eficaces que disminuir el gasto farmacéutico para racionalizar el gasto sanitario. En esta línea está el trabajo de Sokol y cols., que demuestran el impacto que puede tener la adherencia sobre el consumo de recursos sanitarios³⁰.

Por último, destacar que el estudio se basa en una intervención educativa realizada por un farmacéutico. Dado que no es lo habitual en este tipo de estudios, nos parece oportuno defender el rol del farmacéutico, como profesional del medicamento, en la información que debe recibir el paciente sobre su tratamiento.

El periodo de seguimiento (12 meses) es prolongado comparado con otros estudios^{13,14,16,20,21}. Las diferencias entre ambos grupos son estadísticamente significativas a los 2 y 6 meses, mientras que a los 12 meses de seguimiento, aunque continúan siendo acusadas, han perdido la significación estadística. Ello puede ser debido a un problema de falta de potencia de la muestra al final del seguimiento. Mientras que el porcentaje de pérdidas

durante el seguimiento fue del 9,7% (contemplado en el cálculo muestral), el porcentaje de *exitus* en el grupo control e intervención a los 12 meses fue del 29,7% y del 12,9% respectivamente, hecho que ocasionó la pérdida considerable de efectivos en ambos grupos. Por otro lado, la disminución de la eficacia durante el seguimiento también puede sugerir que, tal vez, una entrevista de refuerzo a los 6 meses podría prolongar el efecto de la intervención.

Otra limitación radica en el carácter abierto del estudio. El farmacéutico responsable del programa de información activa conocía el grupo de asignación del paciente, y ello pudo haber generado problemas de contaminación con la información facilitada al grupo control. Es decir, pacientes del grupo control pudieron recibir información adicional a la que se hubiese dado en la práctica habitual.

En conclusión, este estudio demuestra que una intervención educativa al alta hospitalaria en pacientes con insuficiencia cardiaca, realizada por un farmacéutico, en coordinación con el resto del equipo, disminuye los ingresos hospitalarios y los días totales de hospitalización, mejorando la adherencia al tratamiento sin incrementar los costes de la asistencia.

AGRADECIMIENTOS

Este estudio (PI00/0665) ha sido cofinanciado mediante una ayuda del Fondo de Investigación Sanitaria (FIS) y de los Fondos Europeos de Desarrollo Regional (FEDER).

Recibió el Premio al mejor proyecto de investigación en Farmacia Hospitalaria 1999 de la Fundación Española de Farmacia Hospitalaria, a quien queremos agradecer la confianza depositada en nuestro equipo, que pensamos constituye un incentivo para las actividades de investigación en los hospitales comarcales.

Agradecemos a los Servicios de Farmacia y Cardiología del Hospital General de Vic, y al Servicio de Farmacia y de Medicina Interna del Hospital Municipal de Badalona, su colaboración desinteresada en el estudio, y especialmente, a todos los pacientes que participaron en él, su gratificante acogida y lo mucho que nos enseñaron.