

RESUMEN GRADE DEL ENSAYO CLÍNICO:

Intervención de farmacéuticos en atención primaria para mejorar los resultados en pacientes con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo.

Lowrie R, Mair FS, Greenlaw N, et al. Pharmacist intervention in primary care to improve outcomes in patients with left ventricular systolic dysfunction. *Eur Heart J*. 2012 Feb;33(3):314-24.

Abreviaturas: AAR: aumento absoluto del riesgo; ACV: accidente cerebrovascular; CV: cardiovascular; DE: desviación estándar; DM: diabetes mellitus; GPC: guía de práctica clínica; HR: hazard ratio; IAM: infarto agudo de miocardio; IC: intervalo de confianza; Mort: mortalidad (por todas las causas); NHS: National Health Service (Servicio Nacional de Salud Británico) NND: número necesario a tratar para dañar a 1 paciente; NNT: número necesario a tratar para evitar 1 evento; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo; RRR: reducción relativa del riesgo; VI: ventrículo izquierdo.
NOTA: Los beneficios y riesgos están calculados por "riesgos acumulados" salvo que se indique otra modalidad. Los intervalos están calculados para un 95% de confianza (IC 95%), salvo que se indique expresamente otro porcentaje.

I. INTRODUCCIÓN.

Los farmacéuticos pueden jugar un papel en la mejora del tratamiento a través de una "colaboración en la revisión de la medicación"¹, un proceso en el que el farmacéutico evalúa las medicaciones de un paciente y sugiere cambios que son aprobados con el acuerdo del paciente y del médico de familia.

Datos de un meta-análisis² de pequeños ensayos a corto plazo y de estudios observacionales³ apuntan a que esta intervención reduce el riesgo de ingreso hospitalario y posiblemente la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca estudiados en una unidad de atención secundaria. Se plantea, por tanto, la hipótesis de si una intervención colaborativa de farmacéuticos en atención primaria podría mejorar los resultados en salud de los pacientes con insuficiencia cardíaca.

II. LO PROYECTADO.

A) OBJETIVO.

Evaluar el efecto de la "colaboración en la revisión de los IECA, ARA II y betabloqueantes" por farmacéuticos en atención primaria en la reducción de eventos (mortalidad y hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca y otras causas CV) en pacientes con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo asintomática (leve o moderada).

Duración: Planificada inicialmente para 2 años de seguimiento.

B) TIPO DE ESTUDIO.

Ensayo clínico aleatorizado por clúster (médicos de AP) con dos estratificaciones por clúster, abierto, controlado con cuidado habitual. Nivel de significación 5% (2 colas) y potencia 80% para detectar una reducción en la variable principal [Mortalidad u Hospitalización por insuficiencia cardíaca] desde un 10% de eventos/año en el grupo de

¹ Se distinguen dos tipos de intervención farmacéutica: 1) atención colaborativa del farmacéutico (miembro de un equipo multidisciplinario); y 2) atención directa del farmacéutico (inicio y manejo de la intervención por el farmacéutico).

² Se trata de un metaanálisis de 12 ensayos clínicos en pacientes con insuficiencia cardíaca que mostró que los grupos de atención farmacéutica directa y colaborativa tuvieron significativamente menor número de hospitalizaciones, aunque no de muertes, que el grupo de cuidado habitual. Su referencia es: Koshman SL, Charrois TL, Simpson SH, McAlister FA, Tsuyuki RT. Pharmacist care of patients with heart failure: a systematic review of randomized trials. *Arch Intern Med* 2008 Apr 14;168(7):687-94.

³ Se refiere a un estudio de cohortes retrospectivo que mostró un significativo menor número de hospitalizaciones (con menor tiempo de estancia) en el grupo de atención farmacéutica frente al de cuidado habitual, aunque no encontró diferencia en la mortalidad. Su referencia es: Roughead EE, Barratt JD, Ramsay E, Pratt N, Ryan P, Peck R, Killer G, Gilbert AL. The effectiveness of collaborative medicine reviews in delaying time to next hospitalization for patients with heart failure in the practice setting: results of a cohort study. *Circ Heart Fail* 2009 Sep;2(5):424-8.

control hasta un 7,4% de eventos/año el grupo de intervención, durante 2,38⁴ años de seguimiento, con lo que se obtiene un tamaño de muestra de 673 pacientes por grupo. Al ser la unidad de aleatorización un clúster, el tamaño de la muestra se debe multiplicar por un factor denominado "efecto del diseño⁵", que en este caso es 1,55 (obteniéndose 673 x 1,55 = 1045 pacientes por grupo), porque: a) un pilotaje previo sugirió 12 pacientes por médico como número más adecuado; y b) los pacientes del cupo de un médico se parecen en su comportamiento más que si fuera una muestra aleatoria de individuos independientes, y estudios previos habían obtenido un "Coeficiente de correlación intraclúster" de 0,05 en su comportamiento frente a la variable principal. Este Coeficiente va de 1 (comportamiento igual => cada clúster cuenta como un único individuo) a 0 (su comportamiento es igual que el debido al azar => cada clúster cuenta como todos sus individuos). Como un pilotaje previo sugería 12 pacientes por médico, hicieron falta 87 médicos de atención primaria por grupo. Los farmacéuticos fueron 27.

CÁLCULO TAMAÑO MUESTRA PARA DIFERENCIAS DE DOS PROPORCIONES			
pA (control)	23,8%	qA	0,762
pB (intervención)	17,6%	qB	0,82388
pM (=proporción Media)	0,20706	qM	0,79294
Para un error alfa (2 colas)	5,00%	=> z α/2 =	1,960
Para un error beta	20%	=> zβ =	0,842
numerador	2,577		
denominador	0,003829134		
n (cada grupo) =	674		
2n (total) =	1.348		

Seguimiento proyectado: 2,38 años

Riesgo esperado en el grupo de control = 10%/año * 2,38 años = 23,8%

Riesgo esperado en el grupo de intervención = 23,8% * (1-0,26), = 17,6%
pues se espera reducir el riesgo del grupo de control en un 26%.

Significación estadística = 5% Si potencia estadística = 80% => error beta = 100% - 80% = 20%

CUANDO SE ALEATORIZAN LOS CLÚSTERS Y NO LOS INDIVIDUOS INDEPENDIENTES	
Se debe multiplicar el tamaño de la muestra obtenido para individuos independientes por el factor "Efecto del diseño" del clúster.	
Factor "Efecto del diseño" = 1 + [(tamaño muestra dentro del clúster - 1) * Coeficiente de correlación intraclúster].	
Tamaño muestra dentro del clúster =	12
Coeficiente de correlación intraclúster =	0,05
Factor "Efecto del diseño" =	1,55
Tamaño de la muestra n (cada grupo) =	1.045
Tamaño de la muestra total: 2n (total) =	2.089

Nuevo tamaño de muestra = 1,55 * 674 = 1045

El análisis de supervivencia se hizo mediante el modelo de regresión de Cox, con adicionales ajustes por todos los estratos y por las variables pronósticas siguientes: edad, creatinina, grado de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, fibrilación auricular, enfermedad respiratoria, número de tratamientos médicos y utilización de diuréticos. Las variables de seguridad se compararon con el test exacto de Fischer⁶, para obtener una p.

C) POBLACIÓN ESTUDIADA Y CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.

1º Criterios de inclusión: Pacientes >18 años con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (VI) sin síntomas.

2º Criterios de exclusión: Pacientes de alto riesgo con síntomas graves (registrados en el servicio de enfermería de insuficiencia cardíaca), enfermedades con expectativa de vida reducida; deterioro cognitivo; enfermedad psiquiátrica; diálisis o ingreso en residencias de larga estancia.

D) VARIABLES DE MEDIDA.

1º Variables primarias. 1) Tiempo hasta el primer evento de [Muerte por cualquier causa u Hospitalización por insuficiencia cardíaca].

2º Variables secundarias. 1) [Muerte por cualquier causa u Hospitalización por causa CV]; 2) [Muerte por cualquier causa u Hospitalización por cualquier causa]; 3) Hospitalización por insuficiencia cardíaca; 4) Hospitalización por causa CV; 5) Hospitalización por cualquier

⁴ Aunque el artículo dice que asumen un seguimiento de 2 años, bajo esas condiciones los 673 pacientes sólo se obtienen con un tiempo de 2,38 años.

⁵ El efecto de diseño = 1 + [(tamaño muestra dentro del clúster - 1) x Coeficiente de correlación intraclúster]. En nuestro caso 1 - [(12-1) * 0,05] = 1,55

⁶ Tiene la misma utilidad que la chi cuadrado y sustituye a esa prueba cuando los casos esperados son menores de 5, pero también se aplica si son mayores de 5. Es una iteración de sucesivas combinaciones, que puede hacerse a mano con una calculadora u hoja de cálculo.

causa.

III. LO CONSEGUIDO.

A) ASIGNACIÓN DE LOS SUJETOS A LOS GRUPOS.

1° ¿Se efectuó la aleatorización?: Sí. Se aleatorizó a los médicos de familia (en realidad a sus cupos ó clústers⁷) mediante un sistema de voz telefónico interactivo. Además para equilibrar los determinantes de la salud dentro de cada cupo o clúster se asignaba a los pacientes a los bloques de dos tipos de estratos: a) situación socioeconómica (rica, intermedia y pobre); y b) tipo de atención médica (única o compartida con otros médicos).

2° ¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los reclutadores?: Si (según dicen en su discusión).

3° Pacientes que fueron al grupo de intervención y de control.

a) **Intervención:** Atención farmacéutica, 87 médicos de AP con 1090 pacientes.

b) **Control:** Cuidado habitual, 87 médicos de AP con 1074 pacientes.

3° ¿Resultaron similares en el inicio los grupos de intervención y control con respecto a los factores pronósticos conocidos?: Sí. Las medias y promedios en el inicio resumidamente fueron así: Edad 70,6 años (el 55% \geq 70 años); Mujeres 30%; IMC 28 kg/m²; Presión sanguínea 127/72 mm Hg; Con disfunción del VI: leve 40,5%, moderada 42,5%; grave 17%; Principales causas de disfunción del VI: cardiopatía isquémica 78%, no cardiopatía isquémica 19,5%, desconocida 2,5%; Duración de la disfunción del VI 3,42 años.

HISTORIA CLÍNICA: Hospitalización por insuficiencia cardíaca en el pasado año 1,7%; HTA 48%; IAM 64%; Cateterismo coronario 14%; Bypass coronario 24%; Fibrilación auricular 27%; DM 21%; ACV 14%; Enf respiratoria 30%; Fumadores 25%; Filtrado glomerular estimado 62 ml/min/1,73 m²; Creatinina sérica 1,22 mg/dl.

MEDICACIONES: N° de medicamentos tomados 8,6; IECA 73% (de los cuales el 60% toman \geq 100% de la dosis recomendada); ARA II 15% (de los cuales el 21% toman \geq 100% de la dosis recomendada); Betabloqueantes 62% (de los cuales el 21% toman \geq 100% de la dosis recomendada); Antagonistas aldosterona 5%; Digitálicos 13%; Diuréticos 61%; Aspirina 67%; Antitrombóticos (anticoagulantes o antiagregantes) 90%; Amiodarona 2,5%; Hipolipemiantes 78%.

4° ¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los pacientes y los médicos que hacen el seguimiento?: No, No. ¿Y para los investigadores que asignan los eventos?: No se informa. Los investigadores obtuvieron los eventos de los registros de la División de Servicios de Información del NHS en Escocia, que cuenta con los informes al alta de los Hospitales de Escocia, y las muertes de la Oficina de Registro General de Escocia.

B) SEGUIMIENTO, ABANDONOS Y PÉRDIDAS.

1° Pauta de tratamientos y cuidados.

La intervención farmacéutica consiste en revisar y optimizar conforme a la GPC del NHS los IECA, ARA II o betabloqueantes a los pacientes que no los tienen prescritos o que toman una dosis no recomendada.

2° **Tiempo de seguimiento conseguido:** Mediana 4,7 años (rango 6 días a 6,2 años).

3° ¿Se detuvo el estudio antes de lo proyectado?: No.

4° **Abandonos del tratamiento (discontinuación) y pérdidas:** No hubo diferencias entre ambos grupos en la reducción de dosis o abandonos de los medicamentos. La proporción de pacientes que recogieron \geq 80% de las prescripciones en el grupo de intervención y en de control respectivamente fue: a) para IECA: 99% vs 99%; b) para ARA II: 98% vs 98%; y c) para betabloqueantes: 98% vs 99%.

5° **Se efectuó análisis por (intención de tratar, protocolo...):** Se hizo por intención de tratar para las variables de resultados en salud.

C) RESULTADOS.

1° Magnitud y precisión de los resultados de las variables primaria y secundarias:

⁷ No se aleatoriza a los pacientes individuales sino a los médicos (en realidad a los cupos de los médicos) para evitar la *contaminación*. A cada médico (con su cupo entero) se le asigna al grupo de intervención o al de control, pues cuando un médico tiene pacientes en los dos grupos, tiene que tratar a unos como intervención (cuidados especiales) y a otros como control (cuidados habituales). La contaminación surge porque el médico tiende inconscientemente a prestar cuidados especiales también su grupo de control.

Paciente de 71 años de edad con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo asintomática (leve o moderada) y polifarmacia de 8.6 medicamentos.						
Estudio HOOPS, Mediana seguimiento 4,7 años	nº eventos (%) Interv farmacéutica; n= 1090	nº eventos (%) Cuidado habitual; n= 1074	Cálculo por riesgos acumulados (en 4,7 años de mediana)			1-β = potencia estadística resultante
			RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	
[Mort u Hosp por InsufCard]	390/1090 (35,78%)	380/1074 (35,38%)	1,01 (0,9-1,13)	-0,4% (-4,43% a 3,63%)	-251 (28 a -23)	3,87%
[Mort u Hosp causa CV]	487/1090 (44,68%)	475/1074 (44,23%)	1,01 (0,92-1,11)	-0,45% (-4,63% a 3,73%)	-221 (27 a -22)	4,03%
[Mort u Hosp cualquier causa]	758/1090 (69,54%)	751/1074 (69,93%)	0,99 (0,94-1,05)	0,38% (-3,48% a 4,25%)	260 (24 a -29)	3,88%
Mort	337/1090 (30,92%)	331/1074 (30,82%)	1 (0,88-1,14)	-0,1% (-3,99% a 3,79%)	-1020 (26 a -25)	2,8%
Hosp por InsufCard	107/1090 (9,82%)	114/1074 (10,61%)	0,92 (0,72-1,19)	0,8% (-1,77% a 3,36%)	125 (30 a -57)	8,94%
Hosp causa CV	292/1090 (26,79%)	280/1074 (26,07%)	1,03 (0,89-1,18)	-0,72% (-4,43% a 2,99%)	-139 (33 a -23)	5,71%
Hosp cualquier causa	711/1090 (65,23%)	695/1074 (64,71%)	1,01 (0,95-1,07)	-0,52% (-4,53% a 3,5%)	-193 (29 a -22)	4,4%

Abreviaturas: Mort: muerte por cualquier causa; Hosp: hospitalización; InsufCard: insuficiencia cardíaca; CV: cardiovascular.

2º Efectos adversos: Aparte de los citados como variables primaria y secundarias, no se informan otros efectos adversos.

3º Variables intermedias y/o de laboratorio: Logros al término del 1º año:

a) IECA o ARA II: en el grupo de intervención hubo más comienzos de medicación y más incrementos de dosis que en el grupo de control.

b) Betabloqueantes: No hubo más comienzos de medicación pero sí más incrementos de dosis de betabloqueantes en el grupo de intervención que en el de control.

Paciente de 71 años de edad con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo asintomática (leve o moderada) y polifarmacia de 8.6 medicamentos.			
Estudio HOOPS. Cambios en los IECA, ARA II y betabloqueantes al final del 1º año de seguimiento.			
	Interv farmacéutica [nº cambios (%)]	Cuidado habitual [nº de cambios (%)]	Valor de p
IECAo o ARA II			
Comenzado	39/131 (29,77%)	27/149 (18,12%)	0,02
Dosis incrementada	129/376 (34,31%)	68/365 (18,63%)	<0,001
Dosis incrementada ≥ 100% del objetivo	86/376 (22,87%)	40/365 (10,96%)	<0,001
Comenzado o dosis incrementada	168/507 (33,14%)	95/514 (18,48%)	<0,001
Betabloqueantes			
Comenzado	50/388 (12,89%)	35/388 (9,02%)	0,06
Dosis incrementada	103/466 (22,1%)	60/467 (12,85%)	0,001
Dosis incrementada ≥ 100% del objetivo	38/466 (8,15%)	22/467 (4,71%)	0,05
Comenzado o dosis incrementada	153/466 (32,83%)	95/855 (11,11%)	<0,001

4º ¿Se hizo análisis de sensibilidad?: Aparte de los ajustes en la variable principal por las covariables (citadas en el diseño del estudio) mediante la regresión logística con el modelo de Cox, el artículo no lo cita, aunque no se estima necesario por no haber obtenido resultados positivos con la intervención.

IV. CONFLICTO DE INTERESES Y CALIDAD DEL ESTUDIO.

A) CONFLICTOS DE INTERESES: Ninguno. El estudio fue financiado por el NHS Gran Glasgow y Clyde y el profesor JJV McMurray de la Universidad de Glasgow.

B) CALIDAD DEL ESTUDIO (VALIDEZ DE LA EVIDENCIA):

¿Pregunta clara y precisa?: Sí

¿Se efectuó una aleatorización correcta?: Sí

¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los que hacen el reclutamiento?: Sí

¿Estaban equilibrados los factores pronósticos entre ambos grupos?: Sí

¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización para pacientes y los médicos que hacen el seguimiento? No, No ¿Y para los que asignan los eventos, y para los que obtienen los datos de laboratorio? No lo indica

¿Fue completo el seguimiento, cumpliendo con no detenerlo antes de lo previsto? Sí

¿Se contabilizaron los abandonos? Sí ¿Y las pérdidas? Sí

¿Se hicieron los cálculos por "intención de tratar"? Sí (para las variables de resultados en salud)

Sistema GRADE: Calidad de la evidencia ALTA-MODERADA. Justificamos la rebaja por: a) ser abierto para los médicos (clusters) y sus pacientes; y b) no garantizar el cegamiento para la adjudicación de eventos.

V) COMENTARIOS (DISCUSIÓN Y OPINIÓN DEL EVALUADOR).

Mediante esta intervención No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las variables de resultados en salud: 1) [Muerte por cualquier causa u Hospitalización por insuficiencia cardíaca]; 2) [Muerte por cualquier causa u Hospitalización por causa CV]; 3) [Muerte por cualquier causa u Hospitalización por cualquier causa]; 4) Hospitalización por insuficiencia cardíaca; 5) Hospitalización por causa CV; y 6) Hospitalización por cualquier causa.

Los autores comentan que, a pesar de haberse esperado resultados en salud positivos, a tenor de lo que mostró el mencionado metaanálisis de pequeños ensayos clínicos y de los datos de estudios observacionales, esta estrategia tuvo algunos elementos distintos, que suponen limitaciones: 1) el 86% de los pacientes en el inicio utilizaba IECA o ARA II⁸, porcentaje que deja menos margen de mejora que en los estudios anteriores; 2) el entrenamiento de los farmacéuticos no se dirigió a una visita clínica profunda, pudiendo haber incluido la vigilancia de signos y síntomas respiratorios y CV, así como de la "revisión" de otras medicaciones como los diuréticos y antagonistas de la aldosterona (que se indican para los de más alto riesgo); y 3) hubo dos dificultades para llevar a cabo las recomendaciones de utilización de betabloqueantes, la primera fue la resistencia de los médicos a utilizar betabloqueantes en pacientes con asma y EPOC, y la segunda el escaso entrenamiento clínico para su manejo por los farmacéuticos.

Teniendo en cuenta estas limitaciones, cualquier ulterior intervención habría de superarlas para averiguar si la colaboración en la revisión de la medicación por farmacéuticos en atención primaria tiene un balance positivo de beneficios, riesgos, inconvenientes y costes.

VI. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.

Para pacientes de 71 años de edad con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo asintomática (leve o moderada) y polifarmacia de 8.6 medicamentos, según la calidad de la evidencia y la magnitud y precisión de los resultados de este ensayo clínico, hacemos una **recomendación fuerte en contra** de esta "colaboración en la revisión de los IECA, ARA II y betabloqueantes" por farmacéuticos en atención primaria.

Justificación:

A) BENEFICIOS Y RIESGOS AÑADIDOS: No ha habido ni beneficios ni riesgos añadidos con la intervención. Como ambos tienden a cero, el balance de beneficios y riesgos no es más favorable ni más desfavorable que el cuidado habitual.

B) INCONVENIENTES: La entrevista de los farmacéuticos con los pacientes para adecuación de la medicación.

C) COSTES: Los costes salariales por las horas dedicadas por los 27 farmacéuticos más el incremento en la medicación.

⁸ Antes del inicio de este ensayo los médicos del Área del Gran Glasgow y Clyde (del NHS) tenían incentivada la utilización de IECA y/o ARA II en estos pacientes en el contrato programa.

VI. ¿PUEDO APLICAR LOS RESULTADOS EN LA ATENCIÓN A MIS PACIENTES?

1ª ¿Fueron los pacientes del estudio similares a los que yo atiendo?: Sí.

2ª ¿Se consideraron todos los resultados importantes para los pacientes?: Sí.

3ª ¿Justifican los beneficios que se esperan del tratamiento los riesgos potenciales, los inconvenientes y los costes del mismo?: No.

Paciente de 71 años de edad con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo asintomática (leve o moderada) y polifarmacia de 8.6 medicamentos.						
Estudio HOOPS, Mediana seguimiento 4,7 años	nº eventos (%) Interv farmacéutica; n= 1090	nº eventos (%) Cuidado habitual; n= 1074	Cálculo por riesgos acumulados (en 4,7 años de mediana)			1 -8 = potencia estadística resultante
			RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	
[Mort u Hosp por InsufCard]	390/1090 (35,78%)	380/1074 (35,38%)	1,01 (0,9-1,13)	-0,4% (-4,43% a 3,63%)	-251 (28 a -23)	3,87%
[Mort u Hosp causa CV]	487/1090 (44,68%)	475/1074 (44,23%)	1,01 (0,92-1,11)	-0,45% (-4,63% a 3,73%)	-221 (27 a -22)	4,03%
[Mort u Hosp cualquier causa]	758/1090 (69,54%)	751/1074 (69,93%)	0,99 (0,94-1,05)	0,38% (-3,48% a 4,25%)	260 (24 a -29)	3,88%
Mort	337/1090 (30,92%)	331/1074 (30,82%)	1 (0,88-1,14)	-0,1% (-3,99% a 3,79%)	-1020 (26 a -25)	2,8%
Hosp por InsufCard	107/1090 (9,82%)	114/1074 (10,61%)	0,92 (0,72-1,19)	0,8% (-1,77% a 3,36%)	125 (30 a -57)	8,94%
Hosp causa CV	292/1090 (26,79%)	280/1074 (26,07%)	1,03 (0,89-1,18)	-0,72% (-4,43% a 2,99%)	-139 (33 a -23)	5,71%
Hosp cualquier causa	711/1090 (65,23%)	695/1074 (64,71%)	1,01 (0,95-1,07)	-0,52% (-4,53% a 3,5%)	-193 (29 a -22)	4,4%

Abreviaturas: Mort: muerte por cualquier causa; Hosp: hospitalización; InsufCard: insuficiencia cardíaca; CV: cardiovascular.