



## Artículo especial

# Comparación del tratamiento ambulatorio frente al tratamiento hospitalario en el paciente con insuficiencia cardiaca aguda

Antonio Luis Gámez-López<sup>a,b,\*</sup>, Juan Luis Bonilla-Palomas<sup>a,b</sup>,  
 María Cristina López-Ibáñez<sup>c,b</sup>, Mirian Moreno-Conde<sup>c,b</sup>, Carlos Javier Ráez-Ruiz<sup>b</sup>,  
 Rafaela Cruz-Arándiga<sup>d,b</sup>, Juan Pedro Batres-Sicilia<sup>d,b</sup>, Rocio Ruiz-Quirós<sup>b</sup>,  
 Blanca Herrador-Fuentes<sup>e,b</sup> y Soledad Gómez-Cano<sup>e,b</sup>

<sup>a</sup> Área de Cardiología, Servicio de Medicina Interna, Hospital San Juan de la Cruz, Úbeda, Jaén, España

<sup>b</sup> Unidad de Insuficiencia Cardiaca, Hospital San Juan de la Cruz, Úbeda, Jaén, España

<sup>c</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital San Juan de la Cruz, Úbeda, Jaén, España

<sup>d</sup> Zona Básica de Salud de Úbeda, Área Sanitaria Jaén Norte, Úbeda, Jaén, España

<sup>e</sup> Cuidados Paliativos, Hospital San Juan de la Cruz, Úbeda, Jaén, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 11 de febrero de 2017

Aceptado el 3 de abril de 2017

On-line el 18 de mayo de 2017

Palabras clave:

Insuficiencia cardiaca

Tratamiento ambulatorio

Tratamiento hospitalario

## RESUMEN

**Introducción y objetivos:** La insuficiencia cardiaca representa una enfermedad de elevada prevalencia y morbimortalidad. En su historia natural los episodios de insuficiencia cardiaca aguda suponen un deterioro de la calidad de vida de estos pacientes, un empeoramiento de su pronóstico y un elevado gasto sanitario, dada la elevada frecuencia con la que estos pacientes acaban hospitalizándose. El desarrollo de unidades multidisciplinarias de insuficiencia cardiaca permite un tratamiento y un seguimiento intensivo al paciente descompensado que evita en muchos casos su ingreso. Sin embargo, ningún trabajo ha evaluado la eficacia y seguridad del manejo ambulatorio frente al hospitalario convencional. Por ello, el objetivo de este trabajo es el de comparar el tratamiento en el ámbito hospitalario de las descompensaciones por insuficiencia cardiaca frente al tratamiento ambulatorio de las mismas.

**Métodos:** Los pacientes que se van a incluir son sujetos con insuficiencia cardiaca aguda sin criterios de gravedad, aleatorizados a uno u otro tipo de manejo (hospitalario vs ambulatorio). Se trata de un estudio de no inferioridad, en el que el objetivo principal de análisis es el tiempo hasta la muerte de origen cardiovascular o reingreso por insuficiencia cardiaca en el primer mes de seguimiento. Se estima necesario un número de 54 pacientes por grupo. Los objetivos secundarios que se recogen son: tiempo hasta el evento combinado de ingresos

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [antoniol.gamez.sspa@juntadeandalucia.es](mailto:antoniol.gamez.sspa@juntadeandalucia.es) (A.L. Gámez-López).

<https://doi.org/10.1016/j.carcor.2017.04.001>

1889-898X/© 2017 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

por insuficiencia cardiaca o muerte de origen cardiovascular a los 6 meses de seguimiento, cambio en el nivel de disnea percibida y comparación de costes de una y otra estrategia. El tiempo estimado para completar el proyecto actual es de 24 meses.

**Conclusiones:** El estudio actual determinará la seguridad y eficacia del tratamiento ambulatorio de los pacientes con insuficiencia cardiaca aguda.

© 2017 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Comparison of outpatient versus inpatient treatment in acute heart failure

### A B S T R A C T

#### Keywords:

Heart failure  
Outpatient treatment  
Hospital treatment

**Introduction and objectives:** Heart failure is a highly prevalent disease with a high morbidity and mortality. Episodes of acute episodes of heart failure during its natural history leads to a deterioration in the quality of life of these patients, as well as a worsening of their prognosis and the increased health costs, given that these patients have a high frequency of hospital admissions. The development of multidisciplinary heart failure units provides an intensive treatment and follow-up of the decompensated patient that prevents them being admitted in many cases. However, there are no studies that have evaluated the efficacy and safety of outpatient management compared to conventional hospital treatment. For this reason, the aim of this work is to compare the treatment of decompensations due to heart failure in the hospital setting with that of their outpatient treatment.

**Method:** Patients with acute heart failure without severity criteria will be enrolled and then randomised to either hospital or outpatient management. This will be a non-inferiority study, in which the primary outcome of the analysis is the time until death of cardiovascular origin, or re-admission due to heart failure in the first month of follow-up. It is estimated that 54 patients per group will be needed. The secondary outcomes collected will be: time until the combined event of admissions due to heart failure or death of cardiovascular origin at 6 months follow-up, a change in the level of perceived dyspnoea, and a comparison of the costs of each strategy. The estimated time to complete the current project is 24 months.

**Conclusions:** The current study will determine the safety and efficacy of the outpatient treatment of patients with acute heart failure.

© 2017 SAC. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Justificación y pertinencia del estudio

Insuficiencia cardiaca aguda (ICA) es el término utilizado para describir el rápido inicio o cambio de los síntomas y signos de la insuficiencia cardiaca (IC). Es en muchos casos una enfermedad grave que requiere atención médica inmediata y que conlleva la hospitalización del paciente. En la mayoría de los casos, la ICA surge como consecuencia del deterioro en pacientes con IC ya diagnosticada, si bien puede ser también la primera presentación de la IC (ICA *de novo*)<sup>1</sup>.

La ICA es la causa del 5% de los ingresos hospitalarios urgentes, ocupa el 10% de las camas hospitalarias y representa aproximadamente el 2% de los gastos sanitarios nacionales, debido en gran parte al coste de las hospitalizaciones<sup>2</sup>. El ingreso por IC aumenta hasta en 15 veces el riesgo de mortalidad del paciente ambulatorio y se asocia a unas tasas de mortalidad cercanas al 20% a los 6 meses del alta<sup>3,4</sup>. A pesar del desarrollo de hospitales de día en cardiología, y de la posibilidad de atención y seguimiento domiciliario al paciente con IC, aproximadamente el 80% de pacientes que consultan en urgencias por ICA acaban ingresando, cifra que se ha mantenido constante en los últimos años<sup>5</sup>.

La ICA es una enfermedad heterogénea desde el punto de vista pronóstico. Son varios los trabajos que han ayudado a identificar factores asociados a mal pronóstico en el paciente con ICA, permitiendo la realización de *scores* para la estratificación del riesgo de estos pacientes<sup>6-8</sup>. Estas herramientas permiten definir grupos de alto riesgo, con tasas de mortalidad y/o ingreso hospitalario del 15-20% al mes del episodio y que en líneas generales precisan de ingreso hospitalario. Sin embargo, también encontramos grupos de bajo riesgo con apenas un 1% de eventos al mes, que con frecuencia acaban también ingresando y en los que se considera que al menos el 50% de sus ingresos podrían evitarse<sup>9,10</sup>. Es por tanto fundamental para mejorar el pronóstico de estos pacientes y reducir los costes derivados de su atención que no solo se optimice el diagnóstico y tratamiento de la ICA, sino que además se conozcan las alternativas disponibles al ingreso hospitalario en los grupos de pacientes de bajo riesgo.

El objetivo del presente estudio es evaluar la seguridad y eficacia del tratamiento ambulatorio del paciente con ICA. Hasta donde conocemos se trata del primer ensayo clínico que evalúa el tratamiento extrahospitalario del paciente con ICA. Sus resultados son de gran interés práctico desde diferentes puntos de vista; en primer lugar para el enfermo, que

puede ser tratado en un ámbito más familiar con la consiguiente repercusión en su calidad de vida; en segundo lugar para el clínico, al ofrecerle información útil acerca de la seguridad de tratar sin ingreso a estos pacientes; finalmente para el sistema sanitario, dada la reducción de costes derivada del manejo ambulatorio de una enfermedad muy prevalente que habitualmente determina el ingreso del paciente.

## Objetivos

### Objetivo principal

Evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento ambulatorio de pacientes con ICA sin criterios de gravedad respecto al tratamiento hospitalario habitual, en términos de tiempo hasta el evento combinado de ingreso por IC o muerte de origen cardiovascular.

### Objetivos secundarios

1. Comparar el grado de alivio sintomático (disnea) reportado por los pacientes pertenecientes a uno u otro grupo de aleatorización.
2. Realizar un análisis de costes de ambas alternativas de abordaje terapéutico.

## Hipótesis

El tratamiento ambulatorio de los pacientes con insuficiencia cardiaca aguda no es inferior al tratamiento hospitalario de estos pacientes, en lo que respecta a mortalidad cardiovascular e ingresos por IC y alivio sintomático. Además supone un ahorro significativo respecto al manejo ambulatorio convencional de estos pacientes.

## Metodología

### Población de referencia

Los resultados de este trabajo serán aplicables a todos los pacientes con ICA sin datos de mal pronóstico, tanto con función sistólica conservada como deprimida.

### Población de estudio

Pacientes atendidos en urgencias del Hospital San Juan de la Cruz de Úbeda (centro hospitalario de primer nivel con una población aproximada de referencia de 150.000 personas) o que acudan a consulta externa de cardiología de dicho centro y a los que se les diagnostique de ICA.

### Criterios de inclusión

Pacientes mayores de 18 años atendidos consecutivamente en nuestro hospital por ICA de cualquier etiología, ya sea crónica descompensada o de nueva aparición, que otorguen su consentimiento para participar. El diagnóstico de ICA se realizará por un cardiólogo experto en el manejo de estos pacientes

siguiendo los criterios de la Sociedad Europea de Cardiología. Así, se incluirán aquellos pacientes que atendidos por síntomas y signos de descompensación presenten alteraciones ecocardiográficas significativas y/o elevación de péptidos natriuréticos (NT-proBNP > 1.400 pg/ml).

### Criterios de exclusión

- Pacientes que el momento de inclusión estén participando en un ensayo clínico.
- Pacientes que presenten en el momento de su inclusión uno o más de los siguientes criterios de gravedad:
  - 1 Presión arterial sistólica inferior a 100 mm Hg.
  - 2 SatO<sub>2</sub> < 90%.
  - 3 Frecuencia respiratoria superior a 32 respiraciones/minuto.
  - 4 Creatinina sérica superior a 3 mg/dl.
  - 5 Pacientes con un síndrome coronario agudo.
  - 6 Presencia de una comorbilidad asociada con criterios de ingreso hospitalario.
- Problemas psicosociales que impidan el tratamiento ambulatorio.

### Diseño del estudio

Se trata de un ensayo clínico aleatorizado, abierto, unicéntrico y de no inferioridad en el que se aleatorizarán de manera consecutiva todos los pacientes que sean atendidos en nuestro centro por ICA. Para ello se ha establecido *a priori* una secuencia de aleatorización, depositada en el servicio de farmacia hospitalaria de nuestro centro, con la que los investigadores contactan telefónicamente. El reclutamiento se llevará a cabo desde el servicio de urgencias o desde la consulta de cardiología de nuestro centro. Los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión descritos se aleatorizarán a tratamiento hospitalario (grupo control) o a tratamiento ambulatorio (grupo intervención).

### Variables

De todos los pacientes se recogerán datos demográficos, clínicos y analíticos ([ver el anexo 1, cuaderno de recogida de datos, en el material suplementario](#)).

### Variable principal del estudio

Para la evaluación del objetivo principal, la variable principal del estudio será el tiempo hasta el evento combinado de muerte cardiovascular o reingreso por IC en el primer mes de seguimiento.

### Variables secundarias

- Tiempo hasta el evento combinado de ingresos por IC o muerte de origen cardiovascular a los 6 meses de seguimiento.
- Cambio en el nivel de disnea percibida por el paciente mediante el empleo de la escala visual analógica (escala de 0-100 mm) entre la situación basal y a los 5 días de tratamiento.

- Costes asociados a estancia hospitalaria, frecuentación de hospital de día y de consulta externa o derivados de la atención domiciliaria.

### Características de la intervención

El presente trabajo pretende definir la seguridad y eficacia del tratamiento ambulatorio del paciente con ICA frente al comúnmente empleado: el ingreso hospitalario, más costoso y traumático para el paciente. En ambos entornos, hospitalario y domiciliario, el paciente sufre la misma enfermedad, por tanto el tratamiento es esencialmente el mismo, pero administrado en tiempo y forma diferente. Así los pacientes ambulatorios recibirán el tratamiento intravenoso que precisen (diurético, inotropo, etc.) en hospital de día (días laborables) o área de observación de urgencias (festivos) para marchar a casa posteriormente y volver los días que precisen, según el cardiólogo responsable. Respecto a las modificaciones al tratamiento por vía oral se administrarán también de la misma manera en uno o en otro entorno. Finalmente, y en lo que respecta al seguimiento del paciente para valorar la respuesta clínica al tratamiento, este se ejecutará mediante visitas domiciliarias por enfermería de enlace y visitas del paciente a consulta externa de cardiología, recopilándose en estas visitas la información que se precise (constantes vitales, estatus clínico, obtención de sangre para analítica, realización de electrocardiograma, etc.). Si en estas visitas se evidenciase un empeoramiento del paciente se procederá a la evaluación del paciente por el cardiólogo responsable, indicando la actitud a seguir (reajuste de tratamiento ambulatorio o si es necesario interrupción del mismo e ingreso hospitalario). El número de estas visitas dependerá de la situación clínica inicial del paciente, así como de su evolución posterior, siendo dado de alta del tratamiento ambulatorio tras considerar el cardiólogo responsable que el paciente ha recuperado la estabilidad clínica. Es entonces cuando, con independencia del grupo de aleatorización y de la estrategia terapéutica inicial, todos los pacientes del estudio serán atendidos en el ámbito multidisciplinar de la unidad de insuficiencia cardiaca de nuestro centro, siendo sometido al seguimiento individualizado protocolizado en el funcionamiento de la misma.

### Aspectos éticos

El estudio se llevará a cabo según la Ley 14/2007 de 3 de julio de Investigaciones Biomédicas, así como siguiendo los preceptos incluidos en el informe Belmont y la Declaración de Helsinki (actualizada en la Asamblea de Brasil en 2013) para la investigación biomédica. También se tendrá en consideración la Ley de Autonomía del paciente 41/2002. Tanto el diseño como el desarrollo del trabajo se ajustarán a las normas de buena práctica clínica (CPMP/ICH/135/95, revisión de julio de 2002 de la *European Medicines Agency*). El tratamiento de los datos de carácter personal de los sujetos que participan en el estudio se ajustará a lo establecido en la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal, 15/1999 de 13 de diciembre, informando al paciente de sus derechos de acceso, rectificación, corrección y oposición. Se asegurará el anonimato de los sujetos y confidencialidad de los datos, los cuales no estarán accesibles a personas ajenas al estudio; para ello

se disociarán las muestras de los datos personales sensibles para su adecuada protección durante el análisis de los casos. Se informará a los pacientes candidatos a entrar en el proyecto a través de una hoja de información al paciente. Además, todos los pacientes que participen en el estudio prestarán previamente su consentimiento informado y voluntario para el uso de su información o muestras según el modelo aportado. Este proyecto ha sido aprobado por el Comité de Ética de la Investigación de la provincia de Jaén. No se espera de la intervención ambulatoria *per se* ningún efecto deletéreo, puesto que el tratamiento que reciben unos y otros pacientes es el mismo pero en diferente sitio, ahorrando en costes y preservando el ambiente familiar durante el tratamiento (buena relación beneficio/riesgo). En todo caso, si algún profesional que participe en la asistencia al paciente considera que algún efecto adverso que aparezca deriva del hecho de recibir un tratamiento extrahospitalario, se ha realizado una hoja de recogida de dichos efectos adversos en la que debe recogerse una descripción precisa de los mismos.

### Recogida de datos

La información necesaria relativa a las variables incluidas en el estudio procede de la historia clínica digital del paciente en la que se recogen datos clínicos, demográficos, del ingreso hospitalario, de la consulta, del hospital de día o de la atención a domicilio que precise el paciente. Se dispone de una hoja de recogida de datos con las variables incluidas ([anexo 1 en el material suplementario](#)).

### Análisis estadístico

Se realizará un análisis estadístico descriptivo donde las variables continuas se expresaran como media y desviaciones estándar o mediana, rango (valores máximos y mínimos) según su distribución y las variables categóricas mediante tabla de frecuencias y porcentajes. Se realizará estudio con test de Kolmogorov-Smirnoff para valorar la normalidad de cada variable continua.

Para el contraste de hipótesis de igualdad de medias en cuanto a las variables principales cuantitativas se utilizará el test de la «t» de Student para muestras independientes o análisis de la varianza si estas se distribuyen según una distribución normal; en caso contrario se utilizará el test de Mann-Whitney o Kruskal-Wallis. En el caso de comparación de las variables cualitativas se empleará el test de la Chi cuadrado de Pearson o test exacto de Fisher cuando sea necesario.

Se hallarán las curvas de supervivencia de Kaplan Meier para cada grupo, estas curvas se compararán mediante la prueba log-rank. Para estimar el tamaño del efecto se calcularán los *hazard ratios* y sus intervalos de confianza al 95% mediante un análisis bivariante usando el modelo de regresión de Cox no ajustado. Para finalizar, se estudiarán los factores que puedan influir en la supervivencia de ambos grupos y se estimará un modelo de regresión de Cox. Adicionalmente se evaluará el impacto clínico de la intervención mediante el cálculo del número necesario de pacientes a tratar. Tal y como se recomienda en los ensayos de no inferioridad el análisis llevado a cabo será por protocolo. El nivel de significación considerado para todos los contrastes será de 0,05. Todo el análisis

estadístico se realiza con el programa SPSS® versión 15 (SPSS INC., Chicago, EE. UU.).

#### Tamaño muestral

A partir de trabajos previos en nuestra área sanitaria llevados a cabo por nuestro grupo de trabajo estimamos una incidencia del evento primario en el grupo control (grupo de ingreso hospitalario) del 14% al mes de seguimiento. La ausencia de estudios previos similares al actual dificulta la estimación del efecto de la intervención en nuestro trabajo. Sin embargo, asumimos que los resultados de esta serán similares a los del grupo de control activo, puesto que las diferencias de manejo de los pacientes aleatorizados se centran en el modo de tratamiento de la descompensación, recibiendo luego los mismos cuidados en el seno de nuestra unidad de insuficiencia cardiaca. Lo mismo ocurre al determinar el margen delta ( $d'$ ) de no inferioridad, establecido de manera conservadora en un 4%. Así, y considerando un riesgo  $\alpha$  unilateral de 0,1 y un riesgo  $\beta$  de 0,8 son necesarios 54 pacientes por grupo considerando un 2% adicional por pérdidas de pacientes.

#### Plan de trabajo

1. Diseño del estudio: enero y febrero de 2016.
2. Inclusión de pacientes: enero de 2017 a enero de 2018.
3. Seguimiento. A efectos de análisis de resultados se realizará un seguimiento al mes y a los 6 meses del inicio del estudio. Dejamos abierta la posibilidad de actualizaciones de eventos para periodos de seguimiento más prolongados: enero de 2018 a agosto de 2018.
4. Creación de base de datos en programa de análisis estadístico SPSS® versión 15 (SPSS INC., Chicago, EE. UU.) y análisis de los datos: agosto de 2016.
5. Interpretación de resultados y redacción de conclusiones: septiembre y octubre de 2018.
6. Comunicación de resultados y conclusiones en congresos nacionales e internacionales, así como su publicación en una revista científica: noviembre de 2018.

#### Tiempo estimado de duración

Se estima un tiempo total estimado desde la inclusión de pacientes y el análisis e interpretación de los datos de aproximadamente 24 meses.

#### Definiciones útiles

- Insuficiencia cardiaca aguda: desarrollo de signos y síntomas de IC de nueva aparición o empeoramiento de los ya existentes con disnea de mínimos esfuerzos o reposo, junto con signos congestivos en la radiografía de tórax y concentraciones de NTproBNP > 1400 ng/l.
- Tratamiento hospitalario convencional (grupo control activo): consiste en la aplicación de las medidas diagnósticas y terapéuticas que cada facultativo estime oportuno para el restablecimiento del paciente.
- Tratamiento ambulatorio (grupo intervención): consiste en el tratamiento extrahospitalario del paciente englobando un

seguimiento estrecho en la unidad de IC por un cardiólogo, asistido por enfermería especializada que presta asistencia a domicilio, así como el empleo de tratamientos intravenosos en el hospital de día médico.

- Ingreso por IC: se considerará ingreso por IC a una estancia hospitalaria mayor de 24 h a criterio médico y motivada por la aparición de signos y/o síntomas de descompensación de la IC (a tal efecto también se considera ingreso hospitalario la permanencia de más de 24 h en el área de urgencias).
- Muerte de origen cardiovascular: se considera muerte de origen cardiovascular la muerte súbita, por progresión de la IC por ictus, síndrome aórtico o por síndrome coronario agudo.
- Escala VAS para la valoración de disnea: escala visual analógica (0-100 mm) en la que el paciente establece el grado de disnea, siendo el cero su ausencia y 100 el grado máximo.

#### Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

#### Financiación

El proyecto actual ha recibido una Beca de Investigación de la Sociedad Andaluza de Cardiología en el año 2016.

#### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

#### Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.carcor.2017.04.001>.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Ponikowsky P, Voors AV, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2016: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2016 of the European Society of Cardiology Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;18:891-975.

2. Stewart S, Jenkins A, Buchan S, et al. The current cost of heart failure to the National Health Service in the UK. *Eur J Heart Fail.* 2002;4:361-71.
3. Gheorghide M, Pang PS. Acute heart failure syndromes. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:557-73.
4. Solomon SD, Dobson J, Pocock S, et al. Influence of nonfatal hospitalization for heart failure on subsequent mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 2007;116:1482-7.
5. Mozaffarian D, Benjamin E, Go S, et al. Heart disease and stroke statistics-2016 update: A report from the American Heart Association. *Circulation.* 2016;133:e38-60.
6. Lee DS, Stitt A, Austin PC, et al. Prediction of heart failure mortality in emergent care: A cohort study. *Ann Intern Med.* 2012;156:767-75.
7. Collins SP, Storrow AB. Acute heart failure risk stratification: Can we define low risk? *Heart Fail Clin.* 2009;5:75-83.
8. Auble TE, Hsieh M, Gardner W, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with heart failure. *Acad Emerg Med.* 2005;12:514-21.
9. McCausland JB, Machi MS, Yealy DM. Emergency physicians' risk attitudes in acute decompensated heart failure patients. *Acad Emerg Med.* 2010;17:108-10.
10. Pang PS, Jesse R, Collins SP, Maisel A. Patients with acute heart failure in the emergency department: Do they all need to be admitted? *J Card Fail.* 2012;18:900-3.