

Artículo original

Diferencias de género en la titulación de fármacos de pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección reducida del ensayo ETIFIC



Juana Oyanguren^{a,b,*}, Beatriz Díaz-Molina^c, Iñaki Lekuona^a, José González-Costello^d, Silvia López-Fernández^e, José M. García-Pinilla^f, Lluís García-Garrido^g, Gracia López-Moyano^h, Nicolás Manito^d, Marta Cobo-Marcosⁱ, Magdalena Nebot-Margalef^d, Pedro Latorre-García^b, Eunáte Arana-Arri^b, Silvia Pérez-Fernández^b y Jesús Torcal-Laguna^b, en representación de los componentes del grupo de investigaciones del ensayo ETIFIC[◇]

^a Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Galdakao, Usansolo, OSI Barrualde-Galdakao, Osakidetza, Servicio Vasco de Salud, Galdakao, Bizkaia, España

^b BIOCRUCES, Instituto de Investigación Sanitaria, Barakaldo, Bizkaia, España

^c Unidad de Insuficiencia Cardiaca Avanzada y Trasplante Cardíaco, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Asturias, España

^d Unidad de Insuficiencia Cardiaca Avanzada y Trasplante Cardíaco, Servicio de Cardiología, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^e Unidad de Insuficiencia Cardiaca, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España

^f Unidad de Insuficiencia Cardiaca, Servicio de Cardiología, Hospital Virgen de la Victoria, Málaga, España

^g Unidad de Insuficiencia Cardiaca, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Dr. Josep Trueta, Girona, España

^h Unidad de Insuficiencia Cardiaca, Hospital Alto del Guadalquivir, Andújar, Jaén, España

ⁱ Unidad de Insuficiencia Cardiaca Avanzada y Trasplante Cardíaco, Servicio de Cardiología, Hospital Puerta de Hierro Majadahonda, Majadahonda, Madrid, España

Historia del artículo:

Recibido el 1 de julio de 2021

Aceptado el 20 de octubre de 2021

On-line el 25 de febrero de 2022

Palabras clave:

Titulación

Fármaco

Insuficiencia cardiaca

Mujer

Género

Sexo

Diferencias

RESUMEN

Introducción y objetivos: El tratamiento óptimo disminuye la mortalidad y hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca (IC) en pacientes con IC y fracción de eyección reducida. En los ensayos clínicos las mujeres estuvieron infrarrepresentadas y no fueron evaluadas específicamente. Este estudio buscó comparar la seguridad y efectividad de titulación (ajuste de dosis) de fármacos en mujeres y varones.

Métodos: Estudio *post hoc* de género del ensayo aleatorizado multicéntrico ETIFIC. Se incluyeron pacientes hospitalizados con IC de *novo* y fracción de eyección reducida. Proceso estructurado de titulación en unidades de IC. Objetivo principal: la dosis relativa media de bloqueadores beta (% de la dosis objetivo) alcanzada por mujeres frente a varones. Objetivos secundarios: dosis relativas medias de otros fármacos de IC, eventos adversos y resultados clínicos a 6 meses.

Resultados: Se incluyeron 320 pacientes, 83 (25,93%) mujeres y 237 (74,06%) varones. (76 frente a 213 analizados). Media $\pm$ desviación estándar de dosis relativa de bloqueadores beta mujeres frente a varones: $62,08 \pm 30,72\%$ frente a $64,4 \pm 32,77\%$; diferencia $-2,32\%$; IC95%, $-10,58-5,94$; $p = 0,580$, antagonistas del receptor de mineralocorticoides $79,85 \pm 27,72\%$ comparado con $67,29 \pm 31,43\%$; $p = 0,003$, sin diferencias significativas en dosificación de otros fármacos. El análisis multivariante no encontró diferencias significativas. Mortalidad cardiovascular 1 (1,20%) frente a 3 (1,26%), $p = 1$ y 0 hospitalizaciones por IC (0,00%) frente a 10 (4,22%), $p = 0,125$.

Conclusiones: En un análisis *post hoc* del ensayo ETIFIC de titulación en IC no encontramos diferencias de género significativas en dosificación, mortalidad cardiovascular y hospitalizaciones por IC.

Número de registro: NCT02546856.

© 2021 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Gender differences in drug titration among heart failure patients with reduced ejection fraction in the ETIFIC trial

ABSTRACT

Introduction and objectives: Optimal medical therapy decreases mortality and heart failure (HF) hospitalizations in HF patients with reduced left ventricular ejection fraction. Women have been underrepresented in clinical trials and not specifically evaluated. This study aimed to compare the safety and effectiveness of drug titration in women vs men.

Methods: This *post hoc* gender study of the ETIFIC multicenter randomized trial included hospitalized patients with new-onset HF with reduced ejection fraction and New York Heart Association II-III and no contraindications to beta-blockers. A structured 4-month titration process was implemented in HF clinics. The primary endpoint was the mean relative dose (% of target dose) of beta-blockers achieved by

Keywords:

Titration

Drug

Heart failure

Women

Female

Gender

Sex

Differences

* Autor para correspondencia: Labeaga Auzoa, 48960 Galdakao, Bizkaia, España.

Correo electrónico: juanaoy@hotmail.com (J. Oyanguren).

◇ El grupo de investigadores del ensayo ETIFIC se muestra en el [material adicional](#).

women vs men. Secondary endpoints included the mean relative doses of angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers, and mineralocorticoid receptor antagonists, adverse events, and other clinical outcomes at 6 months.

Results: A total of 320 patients were included, 83 (25.93%) women and 237 (74.06%) men (76 vs 213 analyzed). The mean $\pm$ standard deviation of the relative doses achieved by women vs men were as follows: beta-blockers $62.08\% \pm 30.72\%$ vs $64.4\% \pm 32.77\%$, with a difference of -2.32% (95%CI, $-10.58-5.94$), $P = .580$; and mineralocorticoid receptor antagonists $79.85\% \pm 27.72\%$ vs $67.29\% \pm 31.43\%$, $P = .003$. No other differences in drug dosage were found. Multivariate analysis showed nonsignificant differences. CV mortality was 1 (1.20%) vs 3 (1.26%), $P = 1$, and HF hospitalizations 0 (0.00%) vs 10 (4.22%), $P = .125$.

Conclusions: In a post hoc analysis from the HF-titration ETIFIC trial, we found nonsignificant gender differences in drug dosage, cardiovascular mortality, and HF hospitalizations.

Trial registry number: NCT02546856.

© 2021 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Abreviaturas

ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II
 ARM: antagonistas del receptor de mineralocorticoides
 BB: bloqueadores beta
 IC: insuficiencia cardiaca
 IC-FER: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida
 IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardiaca (IC) presenta altas prevalencia, mortalidad y hospitalización con un gran impacto social y en el sistema sanitario. Para mejorar el pronóstico y reducir la mortalidad y las hospitalizaciones por IC, las guías de práctica clínica recomiendan para los pacientes con IC y fracción de eyección reducida (IC-FER) administrar bloqueadores beta (BB), inhibidores del sistema renina-angiotensina, antagonistas del receptor de mineralocorticoides (ARM) y los programas de educación y seguimiento con equipos multidisciplinares formados por enfermeras y cardiólogos especializados. Se recomienda una titulación cuidadosa de los fármacos^{1–3}. Sin embargo, la optimización de dosis es deficiente en la práctica clínica. En la mayoría de los ensayos originales de IC-FER, las mujeres han estado infrarrepresentadas. No se han analizado de un modo específico sus características clínicas, la prescripción, la dosis alcanzada y los eventos adversos asociados a la titulación. Pocos ensayos han evaluado los efectos en la mortalidad y la hospitalización según el sexo^{4–10} (véase las referencias 1–42 del material adicional).

Hay evidencia limitada sobre las diferencias entre mujeres y varones proveniente de metanálisis, revisiones sistemáticas y estudios observacionales^{4,11–23}. Se recomienda llevar a cabo un análisis según el sexo y el género para profundizar en el conocimiento de las posibles diferencias, evitar los perjuicios debidos a la generalización inadecuada de los resultados y aumentar la aplicabilidad de los tratamientos a las mujeres^{4,12,16}. Hasta donde conocemos, no se han publicado resultados de los procesos de titulación para mujeres frente a varones en el marco de un ensayo clínico, con un protocolo de titulación estructurado. La escasa evidencia disponible plantea la necesidad de profundizar en el estudio de este tema.

ETIFIC es un ensayo aleatorizado y multicéntrico que demostró la no inferioridad en la seguridad y la efectividad de la titulación por enfermeras especializadas en IC comparadas con los cardiólogos especializados en IC en pacientes con IC-FER *de novo*^{24,25}. El objetivo de este análisis *post hoc* es comparar las diferencias de

género en la titulación (ajuste de dosis) de fármacos, el proceso de selección, las características, la prescripción, la dosis alcanzada, los eventos adversos y los resultados clínicos en las mujeres comparadas con los varones.

MÉTODOS

Diseño del estudio y participantes

El ETIFIC es un ensayo abierto aleatorizado que se llevó a cabo en 20 hospitales españoles con unidades de IC (2015–2018) para comparar la seguridad y la efectividad de la titulación de IC entre enfermeras y cardiólogos, especializados ambos en IC. Su diseño y sus resultados se han publicado con anterioridad^{24,25}.

Se incluyó a pacientes con IC-FER *de novo* en clase II–III de la *New York Heart Association* (NYHA) tras hospitalización en una sala de cardiología. Los criterios de exclusión fueron la cirugía planificada, la contraindicación a los BB o estar recibiendo la dosis objetivo o la dosis máxima tolerada, recibir atención a domicilio o cuidados paliativos o la incapacidad de autocuidado.

Se estableció un sistema de supervisión activa para la selección, con aleatorización centralizada, un periodo de titulación de 4 meses y un seguimiento de 6 meses tras la inclusión en el ensayo. Un comité de seguridad y adjudicación clínica, ciego al grupo de asignación, supervisó la seguridad de la investigación y evaluó todos los eventos adversos. Se firmaron los consentimientos informados. El estudio fue aprobado por el comité de ética de investigación clínica del País Vasco y se cumplió la Declaración de Helsinki.

El estudio ETIFIC confirmó la no inferioridad en seguridad y efectividad de la titulación de fármacos realizada por enfermeras especializadas en IC frente a cardiólogos de IC.

Protocolo del estudio

El protocolo del estudio publicado anteriormente²⁴ se basó en guías de práctica clínica¹². El profesional responsable de la titulación fue la enfermera especializada en IC frente al cardiólogo de IC. En ambos casos, la prescripción de fármacos fue responsabilidad del cardiólogo. Entre las tareas de la enfermera especializada en IC también se incluían la evaluación clínica, la formación en autocuidado, el apoyo psicosocial y la coordinación asistencial. Todas las enfermeras especializadas en IC y la mitad de los cardiólogos eran mujeres.

El objetivo principal de este subestudio *post hoc* fue comparar la seguridad y la efectividad de la titulación de fármacos entre las mujeres y los varones del estudio ETIFIC y evaluar los posibles factores asociados a cualquier diferencia.

Objetivo principal

Comparar la dosis relativa media de BB alcanzada (porcentaje relativo a la dosis objetivo) a los 4 meses de titulación entre mujeres y varones. El porcentaje de la dosis objetivo se definió según las guías de IC de la *European Society of Cardiology* (ESC)²⁴.

Objetivos secundarios

Comparar lo siguiente entre mujeres y varones: a) procesos de selección de los pacientes y características basales; b) dosis relativas medias de inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II) y ARM a los 4 meses; c) porcentaje de pacientes con el 100% y $\geq 50\%$ de la dosis objetivo; d) dosis relativas medias y número de visitas según género y tipo de profesional; e) porcentaje de eventos adversos asociados a titulación; f) variables que influyen en el logro de la dosis objetivo; g) tasas de mortalidad cardiovascular y reingresos a los 6 meses, y h) cambios en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), la clase de la NYHA, la distancia en la prueba de 6 min de marcha, la fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral (NT-proBNP) y los valores de calidad de vida a lo largo del estudio. Las variables se muestran en el artículo del diseño². Las definiciones de sexo y género se muestran en el material adicional.

Análisis estadístico

El análisis se hizo por intención de tratar. Se utilizaron la prueba de la t de Student (o la prueba no paramétrica de Wilcoxon cuando los datos continuos no tenían una distribución normal) y la prueba de la χ^2 (o prueba exacta de Fisher) para comparar las características clínicas y sociodemográficas basales de los pacientes en los 2 grupos (mujeres frente a varones). Se estimó el efecto atribuible a la intervención comparando las diferencias en la dosis relativa de BB, IECA, ARA-II y ARM alcanzada entre los grupos, evaluada a los 4 meses del inicio de la titulación, y se calculó el intervalo de confianza del 95% (IC95%). Se realizó un análisis multivariante para los objetivos principal y secundarios predefinidos en el diseño original del estudio²⁴. Se ajustó el modelo por las variables establecidas como factores relevantes relacionados, con

un posible efecto en la dosificación con base en una revisión de la literatura (tabla 1 del material adicional). Todos los análisis se hicieron teniendo en cuenta las 2 poblaciones objetivo (mujeres y varones). Todas las variables con un valor de $p < 0,20$ se incluyeron como variables explicativas en el modelo multivariante, con la dosis relativa como variable de respuesta. El análisis multivariante se hizo con ANCOVA en el marco de un análisis de regresión lineal mixto. Para tener en cuenta la diferencia entre el inicio y el final del periodo de titulación a los 4 meses, se utilizaron modelos de regresión lineal mixtos con efectos fijos y efectos aleatorios (efecto específico de cada participante y centro y el efecto del tiempo expresado como visita 1 [inicial] y visita 2 [a los 4 meses]). Los modelos se ajustaron para mujeres, varones y el número total de pacientes. Estos modelos tuvieron en cuenta la estructura longitudinal de las 2 mediciones repetidas, así como la estructura jerárquica de los datos. Todos los análisis estadísticos se hicieron con R (versión 4.0.4; R Foundation for Statistical Computing, Austria). Se estableció la significación estadística en un valor $p < 0,05$.

RESULTADOS

Población de pacientes

Se evaluó a un total de 824 pacientes con IC-FEr *de novo*, 221 mujeres y 603 varones, y se incluyó a 320 pacientes, 83 mujeres y 237 varones. Finalmente, se analizó a 289 pacientes (76 mujeres y 213 varones) a los 4 meses y a 274 (74 mujeres y 200 varones) a los 6 meses. El proceso de selección y las causas de exclusión se muestran en la figura 1 y las tablas 2 y 3 del material adicional.

Las características de los pacientes estaban en general bien equilibradas entre los 2 grupos, sin diferencias significativas en FEVI, cardiopatía isquémica o NT-proBNP (tabla 1). Sin embargo, las mujeres eran mayores (4 años), presentaban en mayor proporción presión arterial sistólica (PAS) ≤ 100 mmHg, menor concentración de hemoglobina, menor distancia recorrida en la prueba de 6 min de marcha y peor calidad de vida. Por el contrario, entre los varones había mayor proporción de fumadores, abuso de alcohol y fibrilación auricular/aleteo auricular y peores valores en la escala de Lawton de actividades instrumentales de la vida diaria y el índice de Charlson ajustado por edad.

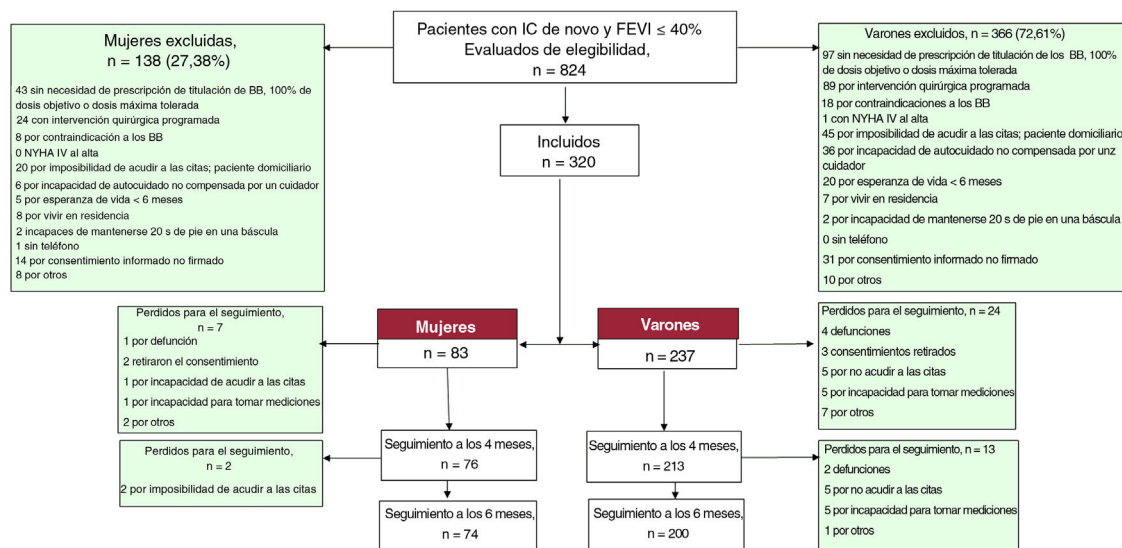


Figura 1. Diagrama de flujo de los pacientes. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC: insuficiencia cardiaca; NYHA: clase funcional de la New York Heart Association.

Tabla 1
Características basales de los pacientes

Variables (al alta hospitalaria)	Mujeres, n = 83	Varones, n = 237	p
Demografía	83 (25,93)	237 (74,06)	< 0,001
Edad (años)	64,83 ± 12,27	60,04 ± 11,95	0,002
Nivel de estudios ≤ 10 años	31 (37,25)	77 (32,63)	0,434
Pacientes ≥ 70 años	30 (36,14)	53 (22,36)	0,0137
Memory Impairment Screen ≤ 4	4 (14,29)	8 (17,02)	0,755
Test de Lawton: incapacidad para administrar la medicación	10 (38,46)	23 (46,94)	0,482
Factores de riesgo cardiovascular			
Hipertensión	41 (49,4)	125 (52,74)	0,600
Fumador	14 (16,87)	83 (35,02)	0,002
Consumo de alcohol > 2 unidades/día	7 (8,43)	87 (36,71)	0,001
Diabetes	19 (22,89)	76 (32,07)	0,115
Cardiopatía			
Cardiopatía isquémica	18 (21,69)	70 (29,54)	0,168
Fibrilación auricular/aleteo auricular	14 (18,42)	78 (34,98)	0,007
NYHA			
II	64 (77,11)	203 (85,65)	0,071
III	19 (22,89)	34 (14,35)	0,071
Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (%)	28,02 ± 7,05	27,59 ± 6,9	0,6232
Comorbilidad			
Enfermedad arterial periférica	2 (2,41)	20 (8,44)	0,062
Ictus	6 (3,66)	10 (6,41)	0,259
Enfermedad respiratoria crónica	9 (10,84)	301 (13,5)	0,533
Índice de Charlson ajustado por edad	5,11 ± 1,65	4,69 ± 2,03	0,048
Constantes vitales			
PAS (mmHg)	112,95 ± 18,65	116,39 ± 18,48	0,147
PAS ≤ 100 mmHg	24 (28,92)	44 (18,64)	0,049
Frecuencia cardíaca (lpm)	72,41 ± 14,4	72,75 ± 13,84	0,851
Pruebas analíticas			
NT-proBNP (pg/ml)	75; 1.901 [1.042; 4.642]	207; 1.590 [860; 3.196]	0,231
BNP (pg/ml)	5; 358 [126; 404]	24; 352,5 [193,8; 835,2]	0,544
Creatinina (mg/dl)	0,91 ± 0,39	1,14 ± 0,52	0,001
TFGe (ml/min/1,73 m ²)	72,21 ± 22,75	75,55 ± 21,71	0,234
TFGe < 60 ml/min/1,73 m ²	16 (19,28)	49 (20,68)	0,735
Potasio > 5 mEq/l	7 (8,43)	29 (12,24)	0,345
Hemoglobina (g/dl)	13,52 ± 1,99	14,3 ± 2,03	0,0025
Anemia	22 (26,51)	60 (25,32)	0,831
Test de 6 min de marcha (m)	318,29 ± 96,82	383,28 ± 102,85	0,001
Distancia ≤ 300 m	38 (46,34)	37 (16,23)	0,001
Escala europea de autocuidado en IC (12-60)	37,6 ± 11,98	35,78 ± 11,68	0,229
Pregunta 10. Toma irregular de medicación (3-5 puntos)	18 (21,95)	26 (11,06)	0,014
Calidad de vida			
Minnesota Living with HF Questionnaire (0-105)	52,76 ± 21,14	46,76 ± 22,83	0,038
Dimensión física (0-40)	25,68 ± 10,32	20,77 ± 11,11	0,001
Dimensión emocional (0-25)	11,49 ± 7,35	9,49 ± 6,77	0,025
Índice EQ-5D	0,66 ± 0,24	0,76 ± 0,23	0,001
Actividades básicas de la vida diaria, puntuación 2-3	43 (51,80)	75 (31,64)	0,040
Puntuación de ansiedad y depresión 2-3	52 (62,65)	109 (45,99)	0,002
EVA EQ-5D (0-100)	53,89 ± 17,73	58,94 ± 20,21	0,047
Fármacos			
BB	78 (93,98)	232 (97,89)	0,078
IECA	70 (84,34)	196 (82,7)	0,732
ARA-II	9 (10,84)	23 (9,7)	0,766
ARM	63 (75,9)	186 (78,48)	0,627
Psicofármacos	32 (38,55)	43 (18,14)	0,001
Antidepresivos	17 (20,48)	21 (8,86)	0,005
Ansiolíticos	19 (22,89)	24 (10,13)	0,003

Tabla 1 (Continuación)

Características basales de los pacientes

Variables (al alta hospitalaria)	Mujeres, n=83	Varones, n=237	p
Hipnóticos	6 (7,23)	4 (1,69)	0,013
Neurolépticos	3 (3,61)	2 (0,84)	0,080

ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; ARM: antagonistas del receptor de mineralocorticoides; BB: bloqueadores beta; BNP: péptido natriurético cerebral; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; EQ-5D: EuroQol-5 dimensiones; EVA: escala visual analógica; IC: insuficiencia cardiaca; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada; NT-proBNP: fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral; NYHA: New York Heart Association; PAS: presión arterial sistólica. Los valores expresan n (%) o media $\pm$ desviación estándar.

La prescripción inicial de fármacos recomendados en guías de IC no difirió de manera significativa. Entre las mujeres era más habitual tomar psicofármacos (en a [tabla 4 del material adicional](#) se muestran otras características basales).

Objetivo principal

Dosis de BB

No se observaron diferencias significativas entre mujeres y varones en cuanto a las dosis relativas medias de BB a los 4 meses o en el porcentaje de pacientes con el 100% y $\geq$ 50% de la dosis

objetivo ([tabla 2](#)). Tampoco hubo diferencias entre las mujeres y los varones de cada grupo de profesionales responsables de la titulación ([tabla 3](#)) o en el número de visitas de las mujeres frente a los varones ([tabla 4](#)).

No obstante, las dosis de BB alcanzadas por las mujeres fueron significativamente mayores cuando de la titulación se encargó una cardióloga especializada en IC comparada con un cardiólogo también especializado ($p=0,037$), y cuando se comparó a las enfermeras especializadas en IC con cardiólogos también especializados se alcanzaron mayores dosis de BB, con un resultado casi significativo ($p=0,057$). Esto se asoció a un mayor número de visitas ([tablas 5 y 6 del material adicional](#)).

Tabla 2

Dosificación: de basal a 4 meses (periodo de titulación)

	Mujeres, n=76	Varones, n=213	Dif. (IC95%)	p*
BB				
Basal	76	213		
Dosis relativa (%)	34,54 $\pm$ 17,95	34,90 $\pm$ 19,89	–0,36 (–5,46 a 4,75)	0,890
A los 4 meses	76	213		
Dosis relativa %	62,08 (30,72)	64,4 (32,77)	–2,32 (–10,58 a 5,94)	0,580
Pacientes con el 100% de la dosis objetivo	24 (31,57)	83 (38,96)	–7,38 (–19,7 a 4,94)	0,252
Pacientes con $\geq$ 50% de la dosis objetivo	54 (71,05)	149 (69,95)	1,09 (–10,8 a 13,01)	0,857
IECA				
Basal	63	176		
Dosis relativa (%)	40,58 $\pm$ 27,61	43,93 $\pm$ 27,91	–3,35 (–11,40 a 4,70)	0,413
A los 4 meses	57	173		
Dosis relativa (%)	57,67 $\pm$ 48,81	66,21 $\pm$ 62,05	–8,54 (–18,42 a 1,35)	0,089
Pacientes con el 100% de la dosis objetivo	19 (33,33)	64 (36,99)	–3,66 (–17,85 a 10,53)	0,617
Pacientes con $\geq$ 50% de la dosis objetivo	37 (64,91)	138 (79,76)	–14,85 (–28,61 a –1,09)	0,023
ARA-II				
Basal	8	16		
Dosis relativa (%)	30,70 $\pm$ 19,55	35,39 $\pm$ 17,55	–4,69 (–13,03 a 22,40)	0,577
A los 4 meses	13	23		
Dosis relativa (%)	34,11 $\pm$ 24,46	49,62 $\pm$ 35,62	–15,51 (–36,80 a 5,78)	0,147
Pacientes con el 100% de la dosis objetivo	1 (7,69)	6 (26,08)	–18,39 (–41,45 a 4,66)	0,180
Pacientes con $\geq$ 50% de la dosis objetivo	3 (23,07)	12 (52,17)	–29,09 (–59,77 a 1,58)	0,089
ARM				
Al inicio	67	185		
Dosis relativa (%)	72,01 $\pm$ 36,55	59,10 $\pm$ 31,50	12,91 (3,66–22,16)	0,006
A los 4 meses	67	185		
Eplerenona	30/67 (44,77)	131/185 (70,81)	–26,03 (–40,64 a 11,43)	<0,001
Dosis relativa (%)	79,85 $\pm$ 27,72	67,29 $\pm$ 31,43	12,55 (4,46–26,65)	0,003
Pacientes con el 100% de la dosis objetivo	42 (62,68)	81 (43,78)	18,90 (4,28–33,53)	0,012
Pacientes con $\geq$ 50% de la dosis objetivo	65 (97,01)	161 (87,02)	9,9 (2,64 a 17,33)	0,039

ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; ARM: antagonistas del receptor de mineralocorticoides; BB: bloqueadores beta; Dif.: diferencia; IC95%: intervalo de confianza del 95%; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

Los valores expresan n (%) o media $\pm$ desviación estándar.

* Valor de p de la interacción entre el tratamiento y cada subgrupo.

Tabla 3

Dosis relativa media por grupo de intervención

Fármaco Número Profesional que ajusta Dosis relativa (%) a los 4 meses Media $\pm$ desviación estándar	Mujeres n = 76	Varones n = 213	Dif. (IC95%)	p*
BB				
<i>n</i>	76	213		
<i>Grupo de enfermeras de IC (todas mujeres)</i>	40	104		
<i>Dosis relativa (%)</i>	68,44 $\pm$ 30,7	72,48 $\pm$ 31,7	–4,03 (–15,54 a 7,46)	0,486
<i>Grupo de cardiólogos de IC</i>	36	109		
<i>Dosis relativa (%)</i>	55,03 $\pm$ 29,5	56,71 $\pm$ 32	–1,67 (–13,25 a 9,91)	0,774
<i>Cardióloga (mujer)</i>	18	47		
<i>Dosis relativa (%)</i>	65,28 $\pm$ 33,09	62,37 $\pm$ 33,34	2,91 (–15,83 a 21,65)	0,754
<i>Cardiólogo (varón)</i>	18	62		
<i>Dosis relativa (%)</i>	44,79 $\pm$ 17,53	52,42 $\pm$ 30,52	–7,63 (–20,69 a 5,43)	0,244
IECA				
<i>n</i>	57	173		
<i>Grupo de enfermeras de IC (todas mujeres)</i>	30	85		
<i>Dosis relativa (%)</i>	68,75 $\pm$ 32,3	73,2 $\pm$ 28,7	–4,45 (–17,90 a 8,93)	0,504
<i>Grupo de cardiólogos de en IC</i>	27	88		
<i>Dosis relativa (%)</i>	45,37 $\pm$ 30,6	59,43 $\pm$ 29,7	–14,06 (–27,57 a –0,55)	0,042
<i>Cardióloga (mujer)</i>	14	39		
<i>Dosis relativa (%)</i>	48,21 $\pm$ 32,84	61,35 $\pm$ 29,20	–13,14 (–33,82 a 7,56)	0,201
<i>Cardiólogo (varón)</i>	13	49		
<i>Dosis relativa (%)</i>	42,31 $\pm$ 30,17	57,91 $\pm$ 30,27	–15,6 (–34,74 a 3,54)	0,104
ARA-II				
<i>n</i>	13	23		
<i>Grupo de enfermeras de IC (todas mujeres)</i>	7	12		
<i>Dosis relativa (%)</i>	36,85 $\pm$ 30,8	48,93 $\pm$ 35,5	–12,08 (–45,26 a 21,09)	0,448
<i>Grupo de cardiólogos de IC</i>	6	11		
<i>Dosis relativa (%)</i>	30,92 $\pm$ 22,8	50,38 $\pm$ 37,5	–19,46 (–50,78 a 11,85)	0,205
<i>Cardióloga (mujer)</i>	2	2		
<i>Dosis relativa (%)</i>	22,75 $\pm$ 14,50	43,75 $\pm$ 44,19	–21 (–299,93 a 257,92)	0,622
<i>Cardiólogo (varón)</i>	4	9		
<i>Dosis relativa (%)</i>	35 $\pm$ 27,1	51,85 $\pm$ 38,76	–16,85 (–59,69 a 25,99)	0,393
ARM				
<i>n</i>	67	185		
<i>Grupo de enfermeras de IC (todas mujeres)</i>	34	91		
<i>Dosis relativa (%)</i>	83,82 $\pm$ 26,7	66,21 $\pm$ 32,8	17,61 (6,19–29,04)	0,003
<i>Grupo de cardiólogos de IC</i>	33	94		
<i>Dosis relativa (%)</i>	75,76 $\pm$ 28,3	68,35 $\pm$ 30,5	7,41 (–4,28 a 19,1)	0,210
<i>Cardióloga (mujer)</i>	17	38		
<i>Dosis relativa (%)</i>	70,59 $\pm$ 30,92	63,82 $\pm$ 39,50	6,77 (–12,10 a 25,65)	0,471
<i>Cardiólogo (varón)</i>	16	56		
<i>Dosis relativa (%)</i>	81,25 $\pm$ 25,00	71,43 $\pm$ 34,04	9,82 (–5,13 a 24,77)	0,189

ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; ARM: antagonistas del receptor de mineralocorticoides; BB: bloqueadores beta; Dif.: diferencia; IC: insuficiencia cardíaca; IC95%: intervalo de confianza del 95%; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

Salvo otra indicación, los valores expresan n o media $\pm$ desviación estándar.

* Valor de p de la interacción entre tratamiento y cada subgrupo.

Tabla 4

Visitas según el profesional que realizó la titulación

Visitas/profesional (mujeres/varones)	Mujeres, n = 76	Varones, n = 213	Dif. (IC95%)	p
Enfermeras y cardiólogos de IC (n = 75*/211*)	4,57 ± 2,97	4,63 ± 2,91	–0,05 (–0,84 a 0,73)	0,895
Enfermeras de IC (todas mujeres) (n = 39*/103*)	6,28 ± 2,95	6,50 ± 2,80	–0,21 (–1,30 a 0,88)	0,698
Cardiólogo de IC (n = 36/108*)	2,72 ± 1,56	2,84 ± 1,60	–0,12 (–0,72 a 0,48)	0,692
Cardiólogo (varón) (n = 18/47)	3,22 ± 1,77	3,43 ± 1,65	–0,20 (–1,17 a 0,77)	0,670
Cardióloga (mujer) (n = 18/61*)	2,22 ± 1,17	2,30 ± 1,33	–0,07 (–0,73 a 0,59)	0,823
Pacientes con ≤ 2 visitas según el profesional responsable de la titulación				
Enfermeras y cardiólogos de IC	23*/75 (30,67)	62*/211 (29,38)	1,28 (–11,73 a 14,30)	0,950
Enfermera de IC	3*/39 (7,69)	4*/103 (3,88)	3,81 (–7,12 a 14,73)	0,616
Cardiólogo de IC	20/36 (55,55)	58*/108 (53,70)	1,85 (–18,76 a 22,46)	0,999
Cardiólogo (hombre)	8/18 (44,44)	18/47 (38,30)	6,15 (–24,53 a 36,82)	0,865
Cardióloga (mujer)	12/18 (66,67)	40*/61 (65,57)	1,09 (–24,83 a 27,01)	0,999

Dif.: diferencia; IC: insuficiencia cardiaca.

Salvo otra indicación, los valores expresan n (%) o media ± desviación estándar.

* Falta el número de visitas de 3 pacientes (1 mujer y 2 varones).

Objetivos secundarios

Dosis de IECA/ARA-II

No hubo diferencias significativas entre mujeres y varones con respecto a las dosis relativas de IECA y ARA-II alcanzadas a los 4 meses (tabla 2). No obstante, las dosis relativas de IECA fueron considerablemente inferiores en las mujeres que en los varones ($p = 0,042$) cuando los cardiólogos especializados en IC llevaron a cabo la titulación, pero no fue así cuando la realizaron las enfermeras especializadas en IC (tabla 3).

Las mujeres alcanzaron dosis de IECA significativamente mayores cuando se comparó la titulación entre enfermeras especializadas en IC y cardiólogos de IC ($p = 0,007$) (tabla 5 del material adicional).

El porcentaje de pacientes que recibió $\geq 50\%$ de la dosis objetivo de IECA fue significativamente mayor entre los varones ($p = 0,0226$) (tabla 2).

Dosis de ARM

Las dosis relativas de ARM, el porcentaje de pacientes con el 100% y $\geq 50\%$ de la dosis objetivo a los 4 meses fueron significativamente mayores en las mujeres que en los varones (tabla 2). En las mujeres fueron mayores que en los varones las dosis de ARM alcanzadas cuando realizaron la titulación enfermeras especializadas en IC ($p = 0,003$) (tabla 3).

Variables potencialmente asociadas a mayores dosis de fármacos al final del periodo de titulación

Se observaron diferencias significativas entre mujeres y varones. Las mujeres mostraron un autocuidado ligeramente mejor, mientras que los varones mostraron inferior clase de la NYHA y menor proporción de pacientes con un índice de masa corporal ≤ 19 .

Por otro lado, el tipo y el género del profesional que titulaba, asociado al número respectivo de visitas, influyó en la consecución de dosis mayores, tanto en mujeres como en varones.

Aunque la creatinina basal y a los 4 meses fue significativamente menor en las mujeres, no se observaron diferencias significativas en la tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe). Tampoco hubo diferencias en otras variables clínicas o en la prescripción (tablas 5–10 del material adicional).

Análisis multivariante

Se realizó un análisis multivariante desglosado por sexos mediante modelos de regresión lineal mixtos con efectos fijos y siguiendo las recomendaciones sobre equidad de sexo y género en investigación (SAGER)¹². En la tabla 5 se muestran los factores relacionados con la dosis relativa de BB, IECA y ARM alcanzadas en mujeres, varones y el total de pacientes.

Eventos adversos

No hubo diferencias significativas entre grupos con respecto a la aparición de eventos adversos totales o individuales (figura 2).

Eventos adversos graves a los 6 meses

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre mujeres y varones en cuanto a la mortalidad cardiovascular y la mortalidad por cualquier causa o la hospitalización por causas cardiovasculares. No se observaron ingresos por IC en mujeres, pero esta diferencia con los varones no tuvo significación estadística. Sin embargo, los ingresos no planificados por causas no cardiovasculares fueron significativamente más frecuentes entre las mujeres (figura 3).

Resultados clínicos a los 6 meses

Hubo mejoras considerables en todos los resultados clínicos a los 6 meses, pero sin diferencias significativas en el cambio entre el inicio y 6 meses después entre los 2 grupos, excepto en la clase de la NYHA, donde los varones presentaron una clase funcional mejor (tabla 6).

Tabla 5

Modelos de regresión lineal mixtos multivariantes

	Estimación	(IC95%)	p
<i>Bloqueadores beta, todos los pacientes (n = 289)</i>			
Intercepto	–53,02	(–146,97 a 40,92)	0,269
Sexo mujer	2,01	(–10,16 a 14,19)	0,746
Tiempo (basal frente a 4 meses)	29,29	(–29,71 a 88,28)	0,331
Tiempo (basal frente a 4 meses), sexo mujer*	–1,87	(–9,55 a 5,81)	0,634
Dosis relativas de BB al inicio	0,83	(0,73 a 0,93)	< 0,001
Frecuencia cardiaca inicial	0,29	(0,16 a 0,41)	< 0,001
Visitas con el profesional que titula	1,23	(0,42 a 2,04)	0,003
Enfermera de IC frente a cardiólogos de IC	4,63	(0,61 a 8,65)	0,024
<i>Bloqueadores beta, mujeres (n = 76)</i>			
Intercepto	–59,23	(–163,61 a 45,15)	0,268
Dosis relativa basal de BB	0,83	(0,64 a 1,02)	< 0,001
Frecuencia cardiaca basal	0,35	(0,12 a 0,58)	0,004
Visitas con el profesional que titula	2,4	(1,15 a 3,66)	< 0,001
Tiempo (basal frente a 4 meses)	27,42	(–37,29 a 92,12)	0,408
<i>Bloqueadores beta, varones (n = 213)</i>			
Intercepto	–45,76	(–151,84 a 60,32)	0,398
Dosis relativa basal de BB	0,82	(0,71 a 0,92)	< 0,001
Frecuencia cardiaca basal	0,29	(0,14 a 0,44)	< 0,001
Enfermera de IC frente a cardiólogo de IC	7,78	(3,72 a 11,85)	< 0,001
Fibrilación auricular	–5,44	(–9,99 a –0,88)	0,02
Tiempo (basal frente a 4 meses)	29,13	(–37,51 a 95,76)	0,392
<i>IECA, todos los pacientes (n = 239)</i>			
Intercepto	–31,77	(–119,52 a 55,98)	0,478
Sexo mujer	4,09	(–8,5 a 16,68)	0,525
Tiempo (basal frente a 4 meses)	22,83	(–31,98 a 77,65)	0,415
Tiempo (basal frente a 4 meses), sexo mujer*	–4,26	(–12,34 a 3,81)	0,301
Dosis relativa basal de IECA	0,7	(0,64 a 0,77)	< 0,001
PAS (basal)	0,26	(0,16 a 0,36)	< 0,001
TFGe < 60 (no frente a sí)	–6,56	(–11,31 a –1,81)	0,007
Enfermera de IC frente a cardiólogo de IC	7,1	(3,52-10,68)	< 0,001
Edad	–0,18	(–0,33 a –0,02)	0,025
<i>IECA, mujeres (n = 63)</i>			
Intercepto	–46,71	(–130,67 a 37,26)	0,278
Dosis relativa basal de IECA	0,72	(0,58-0,86)	< 0,001
PAS (basal)	0,31	(0,1-0,52)	0,004
Enfermera de IC frente a cardiólogo de IC	11,14	(3,69-18,58)	0,004
Diabetes mellitus	–12,08	(–22,15 a –2,02)	0,02
Tiempo (basal frente a 4 meses)	18,37	(–35,59 a 69,32)	0,481
<i>IECA, varones, n = 176</i>			
Intercepto	–27,17	(–105,39 a 51,04)	0,999
Dosis relativa basal de IECA	0,71	(0,64-0,78)	< 0,001
PAS (basal)	0,25	(0,14-0,36)	< 0,001
TFGe < 60 (no frente a sí)	–5,65	(–10,95 a –0,34)	0,038
Enfermera de IC frente a cardiólogo de IC	5,72	(1,65-9,79)	0,006
Edad	–0,23	(–0,41 a –0,05)	0,012
Tiempo (basal frente a 4 meses)	22,83	(–25,6 a 71,25)	0,999
<i>ARM, todos los pacientes (n = 252)</i>			
Intercepto	14,71	(–29,88 a 59,3)	0,999
Sexo mujer	3,03	(–10,17 a 16,24)	0,653
Tiempo (basal frente a 4 meses)	8,51	(–19,5 a 36,52)	0,999
Tiempo (basal frente a 4 meses), sexo: mujer*	–0,68	(–8,97 a 7,61)	0,873
Dosis relativa basal de ARM	0,75	(0,68-0,83)	< 0,001
TFGe < 60 (no frente a sí)	–6,28	(–11,15 a –1,41)	0,012
K ($\geq 5,5$ frente a $< 5,5$ mEq/l)	–14,09	(–27,47 a –0,7)	0,04
Combinación de 3 fármacos basal	–8,65	(–14,64 a –2,66)	0,005

Tabla 5 (Continuación)

Modelos de regresión lineal mixtos multivariantes

	Estimación	(IC95%)	p
<i>IECA, mujeres (n = 67)</i>			
Intercepto	14,5	(–75,86 a 104,86)	0,754
Dosis relativa basal de ARM	0,69	(0,59 a 0,79)	< 0,001
Tiempo (basal frente a 4 meses)	7,84	(–49,15 a 64,82)	0,788
<i>ARM, varones (n = 185)</i>			
Intercepto	31,28	(–148,71 a 211,27)	0,999
Dosis relativa basal de ARM	0,77	(0,68 a 0,85)	< 0,001
K ($\geq 5,5$ frente a $< 5,5$ mEq/l)	–22,88	(–38,21 a –7,55)	0,004
Combinación de 3 fármacos basal	–9,09	(–16,47 a –1,71)	0,016
NYHA basal	–8,18	(–14,15 a –2,22)	0,008
Tiempo (basal frente a 4 meses)	8,43	(–105,05 a 121,9)	0,999

ARM: antagonistas del receptor de mineralocorticoides; BB: bloqueadores beta; IC: insuficiencia cardiaca; IC95%: intervalo de confianza del 95%; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; TFG: tasa de filtrado glomerular estimada; NYHA: *New York Heart Association*; PAS: presión arterial sistólica.

* Interacción entre tiempo y sexo.

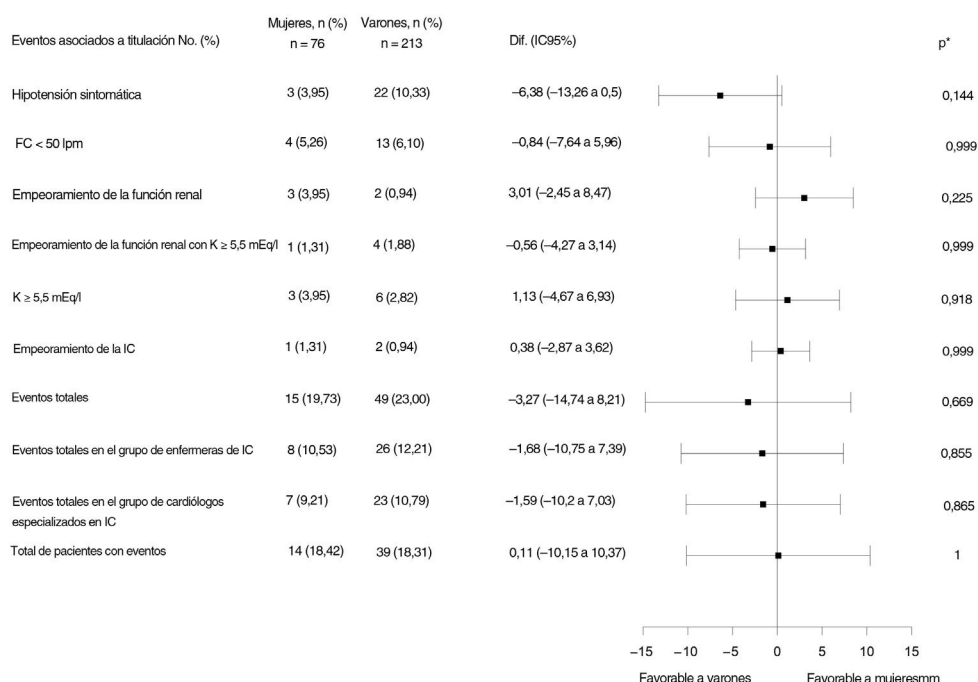


Figura 2. Eventos adversos asociados con la titulación. Dif.: diferencia; IC95%: intervalo de confianza del 95%; IC: insuficiencia cardiaca; FC: frecuencia cardiaca; K: potasio; empeoramiento de la función renal: creatinina $> 50\%$ del valor basal, creatinina > 3 mg/dl, tasa de filtrado glomerular estimada < 25 ml/min/1,73 m².

*Valor de p para la diferencia entre los grupos de tratamiento.

DISCUSIÓN

En este estudio *post hoc* del ensayo clínico ETIFIC de titulación de fármacos en IC, no se observaron diferencias de género significativas en cuanto a la dosis de BB/IECA/ARM en el análisis multivariante, la mortalidad cardiovascular, los ingresos por IC y otros resultados clínicos a los 6 meses (figura 4).

Diferencias entre mujeres y varones en el proceso de selección y características basales

Se analizaron las posibles barreras a la participación de mujeres^{4,12}. La proporción de mujeres incluidas en el ensayo ETIFIC (25,93%) podría considerarse infrarrepresentación, dada la referencia establecida ($< 32\%$) en una revisión sistemática de

317 ensayos de IC-FER⁴. Sin embargo, la participación fue mayor que en los ensayos de BB (23%), IECA (21%), ARA-II (26%) y ARM (21%) (véase las referencias del material adicional: BB^{1–20}; IECA^{21–23}; ARA-II^{24,25}; ARM^{26–28}), pero inferior a la de los estudios observacionales de optimización (30%)^{5–10} (véase las referencias 29–42 del material adicional). Puede que en esto haya influido la preselección en salas de cardiología (menor proporción de pacientes ancianos o con enfermedades concomitantes). La menor proporción de mujeres en los servicios de cardiología que en otros servicios también se refleja en la literatura^{20–26} (véase las referencias 43–46 del material adicional).

En el EFITIC se observaron algunas diferencias basales entre mujeres y varones (tabla 1). En ningún ensayo clínico o estudio observacional de optimización se han evaluado las características basales de las mujeres^{5–10} (véase las referencias 1–42 del material adicional). Estas se analizaron en 2 metanálisis^{17,18} y 6 estudios

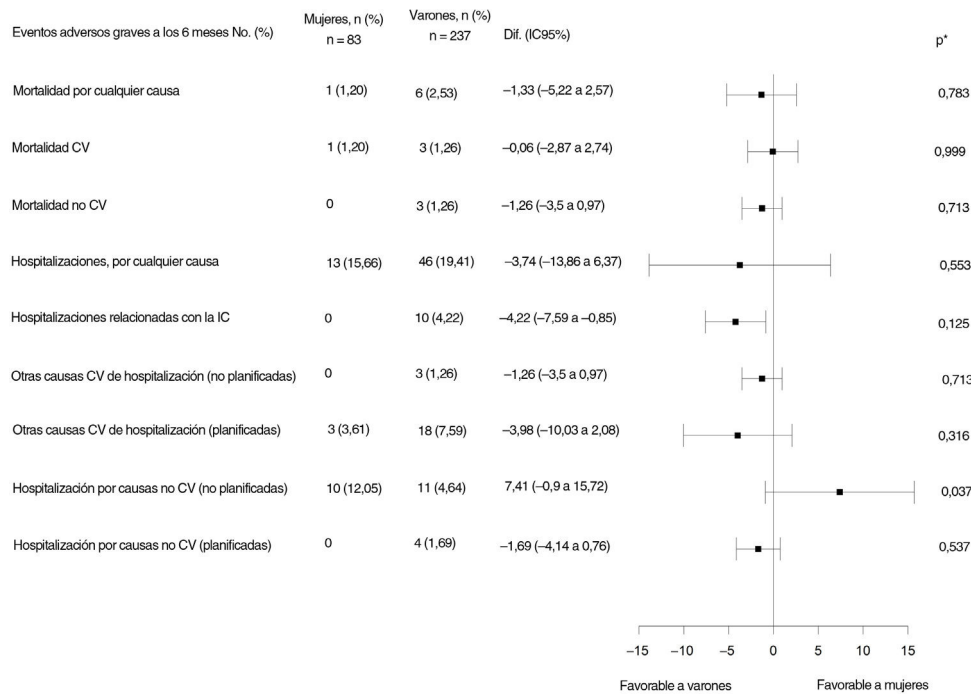


Figura 3. Eventos adversos graves. Mortalidad y hospitalizaciones evaluadas a los 6 meses. CV: cardiovascular; Dif.: diferencias; IC: insuficiencia cardiaca; IC95%: intervalo de confianza del 95%.

*Valor de p para la diferencia entre los grupos de tratamiento.

Tabla 6
Resultados a los 6 meses

Variables	Mujeres n = 74		Varones n = 200		Diferencia intergrupar de cambio de basal a 6 meses (IC95%)	p
	Basal	6 meses	Basal	6 meses		
FEVI (%)	28,23 ± 7,17	43,09 ± 11,29	27,26 ± 6,94	42,58 ± 12,32	-0,46 (-3,80 a 2,87)	0,786
FEVI < 35%	57 (77,03)	15 (20,27)	161 (80,50)	48 (24,00)	0,26 (-13,21 a 13,73)	0,999
FEVI > 40%	0	44 (59,46)	0	96 (48,00)	11,46 (-2,62 a 25,54)	0,121
NT-proBNP (pg/ml), n = 68/176	1.654 [952-3.850]	611 [195-1.017]	1.476 [789-2.954]	526 [152-1.277]	-182 (-650 a 92)	0,158
BNP (pg/ml), n = 3/19	358 [200-381]	160 [155-166]	333 [188-762]	162 [71-490]	33,5 (-967 a 992)	0,999
Clase NYHA^a						
I	0	18 (24,32)	0	84 (41,00)	-16,68 (-30,53 a -4,82)	0,011
II	57 (77,03)	53 (71,62)	171 (85,50)	110 (55,00)	-25,09 (-34,22 a 15,97)	< 0,001
III	16 (21,62)	2 (2,70)	29 (14,50)	6 (3,00)	7,42 (-3,47 a 18,30)	0,163
Test de 6 min de marcha (m)	315,9 ± 94,59	359,59 ± 99,86	382,25 ± 97,41	433,20 ± 117,64	-7,25 (-30,29 a 15,80)	0,535
Puntuación de Minnesota ^b	52,81 ± 21,48	26,07 ± 19,60	46,5 ± 22,73	21,11 ± 20,01	-1,34 (-7,83 a 5,14)	0,683
Dimensión física	25,42 ± 10,28	10,94 ± 9,08	20,8 ± 11,32	7,4 ± 8,66	-1,08 (-14,48 a 2,40)	0,540
Dimensión emocional	11,60 ± 7,30	6,81 ± 6,08	9,46 ± 6,54	5,21 ± 5,91	-0,60 (-2,47 a 1,27)	0,524
Índice Euroqol-5 dimensiones	0,65 ± 0,24	0,74 ± 0,24	0,77 ± 0,21	0,82 ± 0,21	0,04 (-0,02 a 0,11)	0,210
Escala visual analógica ^a	53,52 ± 18,50	66,19 ± 20,28	58,78 ± 19,85	71,65 ± 18,93	-0,19 (-6,32 a 5,93)	0,950

BNP: péptido natriurético cerebral; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC95%: intervalo de confianza del 95%; NT-proBNP: fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral; NYHA: New York Heart Association.

Salvo otra indicación, los valores expresan n (%), media ± desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico].

^a Falta la clase de la NYHA de 1 paciente (mujer).

^b Minnesota Living with HF Questionnaire (0, mejor, a 105, peor).

con otros objetivos^{15,19-23}. En general, las mujeres con IC-FER presentaron características parecidas a las del ensayo ETIFIC (tabla 1): eran de 1 a 4 años mayores^{15,17,18,20-22}, la proporción de fumadoras^{15,18,21} y consumidoras de alcohol¹⁵ era menor, padecían fibrilación auricular con menor frecuencia^{15,18,20,21}, recorrían menor distancia en la prueba de 6 min de marcha²² y presentaban peor calidad de vida^{22,23}, una mayor proporción de NYHA

III-IV^{17,18,20,21} y diferencias mínimas en la FEVI (0,5-2%) frente a los varones^{15,17-19,21}.

En la prescripción de fármacos del ETIFIC no se observaron diferencias significativas, excepto por la mayor prescripción de psicofármacos a las mujeres. Se ha documentado en la literatura una menor prescripción de BB^{15,18} e IECA^{15,20} en las mujeres que en los varones.

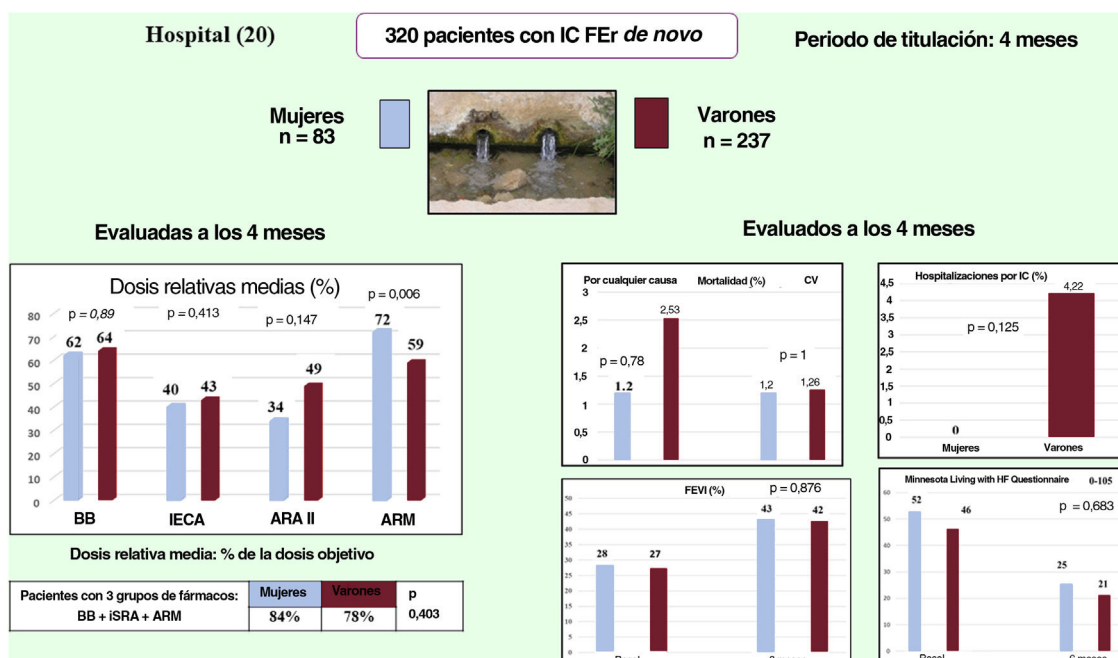


Figura 4. Análisis *post hoc* del ensayo ETIFIC de titulación en IC: no hubo diferencias de género significativas en cuanto a la dosis de fármacos de IC en el análisis multivariante, la mortalidad cardiovascular o los ingresos por IC. ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; ARM: antagonistas del receptor de mineralocorticoides; BB: bloqueadores beta; CV: cardiovascular; IC: insuficiencia cardiaca; IC-FEr: insuficiencia cardiaca y fracción de eyección reducida; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; FEV1: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; SRA: sistema renina-angiotensina.

Objetivo principal

Dosis relativa de BB

No se observaron diferencias de género en las dosis relativas medias de BB alcanzadas en todos los pacientes a los 4 meses (tabla 2) o en el análisis multivariante (tabla 5). Los factores asociados con la dosis fueron la dosis relativa de BB y la frecuencia cardiaca basales, tanto en mujeres como en varones, y la fibrilación auricular solo en los varones (tabla 5), probablemente en relación con una mayor prevalencia (tabla 1).

Tanto los varones como las mujeres alcanzaron dosis más altas de BB cuando la titulación fue realizada por enfermeras especializadas en IC en comparación con cardiólogos de IC. Todas las enfermeras de IC eran mujeres. Las dosis de BB alcanzadas por las pacientes mujeres fueron mayores cuando la titulación fue realizada por las cardiólogas comparadas con los cardiólogos. Esto se asoció en ambos casos a un mayor número de visitas. El análisis multivariante también reflejó la influencia de estas cuestiones organizativas (tabla 5 y tablas 5 y 6 del material adicional). Ya se había demostrado en los pacientes del ensayo EFITIC la relación entre la dosis alcanzada y el profesional responsable de la titulación y el número de visitas²⁵. La posible influencia del género del profesional en las dosis alcanzadas por las mujeres también se ha mencionado previamente¹⁶.

Ningún ensayo original con BB ha evaluado las dosis óptimas para mujeres, ni se ha analizado su prescripción y las dosis relativas medias alcanzadas (véase las referencias 1-20 del material adicional). Estas dosis en las mujeres del ETIFIC (62%) fueron inferiores (-15%), como en los varones, a las dosis medias alcanzadas por todos los pacientes de los ensayos con BB (pacientes más seleccionados), aunque se hallaban en la banda alta de dosis de los estudios observacionales de optimización (33-63%)⁵⁻¹⁰ (véase las referencias 29-42 del material adicional).

Encontramos información escasa y heterogénea proveniente de otro tipo de estudios sobre las dosis de BB alcanzadas en las

mujeres comparadas con los varones. Al igual que en el ETIFIC, en algunos estudios no se encontraron diferencias en la dosis, más concretamente en un metanálisis¹⁷, un ensayo clínico de ejercicio (referencia 47 del material adicional) y 3 estudios observacionales^{9,10,21}, mientras que otros refirieron dosis objetivo menores en las mujeres, en concreto 1 ensayo de un programa de IC (referencia 48 del material adicional) y 2 estudios observacionales⁵ (referencia 40 del material adicional).

Objetivos secundarios

No hubo diferencias de género en las dosis relativas de IECA/ARA-II (tabla 2). Tampoco hubo diferencias significativas entre mujeres y varones durante la titulación en lo que respecta a la PAS o la TFG (tabla 10 del material adicional), eventos de hipotensión sintomática (figura 2) o la dosis relativa media de IECA (tabla 2). Sin embargo, se observó una menor proporción de mujeres con dosis de IECA $\geq$ 50% de la dosis objetivo (tabla 2).

El análisis multivariante mostró que la dosis relativa de IECA al inicio y la PAS se relacionaban con las dosis alcanzadas de IECA tanto en mujeres como en varones (tabla 5). La relación entre la dosis de IECA alcanzada con el profesional responsable de la titulación y el número de visitas previamente demostrada en el ETIFIC²⁵ también se confirmó en las mujeres, tal como se muestra en las tablas 3 y 5 (véase también la tabla 5 del material adicional).

En las mujeres se alcanzaron dosis relativas de ARM a los 4 meses significativamente más altas asociadas a mayor prescripción de espironolactona y menor de eplerenona (tabla 2). No se observaron diferencias de género en el análisis multivariante que incluyó a todos los pacientes (tabla 5). No hubo diferencias en los valores de potasio basales y a los 4 meses (tabla 10 del material adicional) o los eventos adversos asociados a la concentración de potasio (figura 2), pero en el análisis multivariante el potasio $\geq$ 5 mEq/l se asoció a una dosis menor solo en varones (tabla 5).

En ningún ensayo original de IECA, ARA-II y ARM se ha comunicado la prescripción y la dosis relativa media alcanzada desglosada por género. Las dosis de IECA/ARA-II alcanzadas tanto por varones como por mujeres en el ETIFIC fueron menores que las alcanzadas por todos los pacientes en los ensayos. Esta diferencia podría explicarse por la población seleccionada, una mayor PAS y menor prescripción de ARM y BB en estos ensayos que en el ETIFIC (referencias 21–28 del material adicional).

Encontramos información escasa y heterogénea de algunos estudios observacionales. En 2 de ellos se observaron dosis inferiores de IECA y ARA-II en mujeres^{6,10}, pero no en otro²¹. Por el contrario, se han documentado dosis más altas de ARM en mujeres⁷.

La tasa de prescripción de fármacos en el ensayo ETIFIC fue alta tanto en mujeres como en varones, sin diferencias significativas. Además, la prescripción conjunta de 3 grupos de fármacos (BB, inhibidores del sistema renina-angiotensina y ARM) fue del 84% en mujeres frente al 78% en varones, mucho más alta que en los ensayos y estudios observacionales^{5–10} (tablas 7–9 y referencias 1–42 y 49 del material adicional).

Tanto mujeres como varones mostraron buen nivel de autocuidado y adherencia, aunque en las mujeres los resultados fueron ligeramente mejores. En estudios previos sobre adherencia en IC, se han comunicado resultados contradictorios en relación con el género (tabla 10 y referencias 50 y 51 del material adicional).

No hubo diferencias entre mujeres y varones en cuanto a los eventos adversos asociados a la titulación (figura 2). Los ensayos clínicos y los estudios observacionales de optimización no dieron información al respecto desagregada por sexo^{5–10} (referencias 1–42 del material adicional).

Se han descrito diferencias en la farmacocinética y la farmacodinámica en las mujeres que podrían conducir a mayores concentraciones en sangre con la misma dosis de fármaco, menor tolerancia a dosis altas o efectos favorables con dosis menores. Además, las diferencias en la función renal podrían llevar a mayor frecuencia de eventos adversos, lo que indica que para las mujeres las dosis óptimas deberían ser menores^{13,16,21}. No obstante, en el ensayo ETIFIC no se observaron diferencias significativas entre mujeres y varones con respecto a la dosificación y los eventos adversos.

Otros objetivos secundarios

No hubo diferencias de género en la tasa de mortalidad o los ingresos por causas cardiovasculares. Ambos fueron menores que en la literatura, probablemente porque los pacientes de este estudio tenían IC *de novo*, recibieron optimización terapéutica y seguimiento estrecho del programa de IC y mostraron buen nivel de autocuidado y adherencia^{1,3}.

Aunque no se alcanzó la significación estadística, probablemente por el reducido número de eventos, que no hubiera ingresos de mujeres por IC podría ser clínicamente relevante, ya que tampoco hubo diferencias significativas en la mortalidad cardiovascular (figura 3).

En 3 metanálisis se ha observado la efectividad de los BB, los IECA y los ARM para reducir la mortalidad y los ingresos de las mujeres^{17,18,27}. En los metanálisis de BB y ARM^{17,18} y en el ESC-HFA EORP Heart Failure Long-Term Registry²⁸ se observaron menos eventos adversos graves en mujeres.

En un subestudio de BIOSTAT²¹, se observó una reducción del 30% de la mortalidad o la hospitalización con el 50% de las dosis recomendadas de IECA y ARA-II y con el 60% de la de BB, sin que se hallara una mayor reducción con dosis más altas, aunque según los autores se desconoce cuáles son las dosis óptimas para las mujeres. No se describieron protocolo de titulación, eventos adversos, número de visitas o motivos de no alcanzar la dosis objetivo.

Además, la prescripción de BB y ARM y las dosis de BB alcanzadas fueron significativamente menores que las del ensayo ETIFIC.

Se observó una clara mejora en la FEVI (el 14,86 frente al 15,32%), los valores de NT-proBNP, la clase NYHA, el test de 6 min de marcha y la calidad de vida, sin diferencias significativas entre mujeres y varones, excepto en la clase de la NYHA, pues los varones presentaron una mejor clase funcional que las mujeres a los 6 meses (tabla 6).

La recuperación de la FEVI se ha asociado al hecho de ser mujer, la etiología no isquémica, la fibrilación auricular, la adherencia a los BB y la menor duración de la IC¹⁹ (referencias 52–54 del material adicional).

También se han descrito mejoras parecidas en las mujeres que en los varones con respecto a la calidad de vida y la prueba de 6 min de marcha asociadas con los BB, IECA y ARA-II y el seguimiento estrecho en los estudios clínicos²².

Se observó una paradoja, ya referida en la literatura^{15,20,29}, en las mujeres que, a pesar de ser mayores y estar más sintomáticas y con peor calidad de vida, presentaron menos mortalidad y hospitalizaciones por IC. Según publicaciones previas, esto podría deberse a posibles diagnósticos tardíos, menor acceso a la asistencia sanitaria, factores socioeconómicos y educativos y una percepción inadecuada de los médicos sobre los síntomas de las mujeres, con la consiguiente falta de tratamiento.

Limitaciones

El ensayo clínico ETIFIC no se diseñó con el objetivo de evaluar diferencias de género en la titulación de fármacos. Así pues, la muestra de este análisis *post hoc* no se calculó para este propósito.

CONCLUSIONES

En un análisis *post hoc* del ensayo ETIFIC de titulación de fármacos en IC, el análisis multivariante no encontró diferencias de género significativas en la dosificación de los medicamentos para tratar la IC a los 4 meses del alta. Tampoco se observaron diferencias significativas en la mortalidad cardiovascular, la hospitalización por IC y otros resultados clínicos a los 6 meses.

Hasta nuestro conocimiento, el ETIFIC es el primer estudio que muestra que un entorno controlado tal como un ensayo aleatorizado en Unidades de IC, con un protocolo estructurado, un seguimiento estrecho y formación del paciente, permite que las mujeres toleren una prescripción y dosificación sin diferencias significativas con las de los varones, sin una mayor tasa de mortalidad o ingresos cardiovasculares y una clara mejora de los resultados clínicos. Las mayores dosis se asociaron con la intervención de las enfermeras especializadas en IC, el género del profesional responsable de la titulación y el número de visitas.

Deberían realizarse análisis de sexo y género en los ensayos clínicos para profundizar en el conocimiento de las posibles diferencias e incrementar la aplicabilidad de los tratamientos a las mujeres.

FINANCIACIÓN

Este trabajo contó con el apoyo de subvenciones del Instituto de Investigación en Salud Carlos III (FIS PI14/01208) en coordinación con el Fondo Europeo de Desarrollo Regional y el Gobierno del País Vasco (Exp. 2014111143). Ninguna de las fuentes de financiación fue patrocinada por la industria y ambas son instituciones públicas. Los investigadores del ETIFIC fueron independientes de las instituciones financiadoras en el diseño del estudio, la obtención, el análisis y la interpretación de los datos, la elaboración de la

versión inicial y la decisión de presentar el artículo para su publicación.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

Todos los autores tuvieron pleno acceso a todos los datos del estudio (incluidos los informes estadísticos y las tablas) y se responsabilizaron de la integridad y el análisis de los datos. Todos los autores participaron en el diseño del estudio, la redacción y revisión del manuscrito y la aprobación de la versión final. P. Latorre-García, E. Arana-Arri, S. Pérez-Fernández fueron los responsables de la precisión metodológica y del análisis estadístico. J. Oyanguren es la garante y da fe que todos los autores cumplen criterios de autoría y que no se ha omitido a nadie que cumpla dichos criterios.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- En los ensayos de IC-FER, las mujeres han estado infrarrepresentadas. En ningún ensayo de BB, IECA, ARA-II y ARM se han evaluado de manera prospectiva las dosis óptimas por sexos en una escala continua o las características, la prescripción, las dosis alcanzadas y los eventos adversos específicamente en mujeres. Pocos ensayos han evaluado sus efectos en la mortalidad y los ingresos.
- En algunos estudios (metanálisis, revisiones sistemáticas, estudios observacionales) se han descrito diferencias entre mujeres y varones con respecto a características, prescripción de fármacos, dosis y efectos, pero esta evidencia está limitada por su diseño.

¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- Hasta nuestro conocimiento, el ETIFIC es el primer estudio que muestra que un entorno controlado, tal como un ensayo aleatorizado en una unidad de IC, con un protocolo estructurado, un seguimiento estrecho y formación del paciente, permite que las mujeres toleren una prescripción y dosificación sin diferencias significativas con las de los varones, sin una mayor tasa de mortalidad o ingresos cardiovasculares y con una clara mejora de la FEVI, el NT-proBNP, la prueba de 6 min de marcha y la calidad de vida.
- Las mayores dosis se relacionaron con la intervención de enfermeras especializadas en IC, el género femenino del profesional responsable de la titulación y el número de visitas.

ANEXO. MATERIAL ADICIONAL

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2021.10.022>

BIBLIOGRAFÍA

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2016;37:2129–2200.
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2016 -Web Addenda. *Eur Heart J*. 2016;37:2129–2200.
3. Oyanguren J, Latorre-García PM, Torcal-Laguna J, et al. Effectiveness and Factors Determining the Success of Management Programs for Patients with Heart Failure: A Systematic Review and Meta-analysis. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:900–914.
4. Whitelaw S, Sullivan K, Eliya Y, et al. Trial characteristics associated with under-enrolment of females in randomized controlled trials of heart failure with reduced ejection fraction: a systematic review. *Eur J Heart Fail*. 2021;23:15–24.
5. Komajda M, Anker SD, Cowie MR, et al. Physicians' adherence to guideline-recommended medications in heart failure with reduced ejection fraction: data from the QUALIFY global survey. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:514–522.
6. Ouwerkerk W, Voors AA, Anker SD, et al. Determinants and clinical outcome of up-titration of ACE-inhibitors and beta-blockers in patients with heart failure: a prospective European study. *Eur Heart J*. 2017;38:1883–1890.
7. Greene SJ, Butler J, Albert NM, et al. Medical Therapy for Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: The CHAMP-HF Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:351–366.
8. Crespo-Leiro MG, Segovia-Cubero J, Gonzalez-Costello J, et al. Adecuación en España a las recomendaciones terapéuticas de la guía de la ESC sobre insuficiencia cardíaca: ESC Heart Failure Long-term Registry. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:785–793.
9. Poelzl G, Altenberger J, Pacher R, et al. Dose matters! Optimisation of guideline adherence is associated with lower mortality in stable patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 2014;175:83–89.
10. Carroll R, Mudge A, Suna J, Denaro C, Atherton J. Prescribing and up-titration in recently hospitalized heart failure patients attending a disease management program. *Int J Cardiol*. 2016;216:121–127.
11. Lam CSP, Arnett C, Beale AL, et al. Sex differences in heart failure. *Eur Heart J*. 2019;40:3859–3868.
12. Hiedari S, Babor TF, Castro PD, Torte S, Curno M. Sex and gender equity in research: rationale for the SAGER recommendations and use. *Res Integr Peer Rev*. 2016;1:2.
13. Regitz-Zagrosek V, Oertelt-Prigione S, Prescott E, et al. Gender in cardiovascular diseases: impact on clinical manifestations, management, and outcomes The EUGenMed, Cardiovascular Clinical Study Group. *Eur Heart J*. 2016;37:24–34.
14. Mentzer G, Hsieh EM. Heart Failure with Reduced Ejection Fraction in Women: Epidemiology Outcomes, and Treatment. *Heart Fail Clin*. 2019;15:19–27.
15. Dewan P, Rørth R, Jhund PS, et al. Differential Impact of Heart Failure with Reduced Ejection Fraction on Men and Women. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:29–40.
16. Tamargo J, Rosano G, Walther T, et al. Gender differences in the effects of cardiovascular drugs. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2017;3:163–182.
17. Kotecha D, Manzano L, Krum H, et al. Effect of age and sex on efficacy and tolerability of β blockers in patients with heart failure with reduced ejection fraction: individual patient data meta-analysis. *BMJ*. 2016;353:i1855.
18. Rossello X, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. Sex differences in mineralocorticoid receptor antagonist trials: a pooled analysis of three large clinical trials. *Eur J Heart Fail*. 2020;22:834–844.
19. Aimo A, Vergaro G, Castiglione V, et al. Effect of Sex on Reverse Remodelling in Chronic Systolic Heart Failure. *JACC Heart Fail*. 2017;5:735–742.
20. Stolfo D, Uijl A, Vedin O, et al. Sex-Based Differences in Heart Failure Across the Ejection Fraction Spectrum Phenotyping, and Prognostic and Therapeutic Implications. *JACC Heart Fail*. 2019;7:505–515.
21. Santema BT, Ouwerkerk W, Tromp J, et al. Identifying Optimal Doses of Heart Failure Medications in Men Compared with Women. A Prospective, Observational. *Cohort Study Lancet*. 2019;394:1254–1263.
22. Ravera A, Santema BT, Sama IE, et al. Quality of life in men and women with heart failure: association with outcome, and comparison of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire and the EuroQol 5 dimensions questionnaire. *Eur J Heart Fail*. 2021;23:567–577.
23. Comín-Colet J, Anguita M, Formiga F, et al. Calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica sistólica en España: resultados del estudio VIDA-IC. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:256–271.
24. Oyanguren J, García-Garrido LI, Nebot-Margalef M, et al. ETIFIC research group Design of a multicentre randomized controlled trial to assess the safety and efficacy of dose titration by specialized nurses in patients with heart failure. ETIFIC study protocol. *ESC Heart Fail*. 2017;4:507–519.
25. Oyanguren J, García-Garrido LI, Nebot-Margalef M, et al. Noninferiority of heart failure nurse titration versus heart failure cardiologist titration ETIFIC multicentre randomized trial. *Rev Esp Cardiol*. 2021;74:533–543.
26. Gómez-Otero I, Ferrero-Gregori A, Varela-Román A, et al. (REDINSCOR II). La fracción de eyección intermedia no permite estratificar el riesgo de los pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70:338–346.
27. Shekelle PG, Rich MW, Morton SC, et al. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender, and diabetic status: a meta-analysis of major clinical trials. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1529–1538.
28. Lainšćak M, Milinković I, Polovina M, et al. Sex- and age-related differences in the management and outcomes of chronic heart failure: an analysis of patients from the ESC HFA EORP Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*. 2020;22:92–102.
29. Walsh MN, Jessup M, Lindenfeld J. Women with Heart Failure Unheard Untreated, and Unstudied. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:41–43.