

Artículo original

No inferioridad de la titulación de enfermera de insuficiencia cardiaca en comparación con la de cardiólogo de insuficiencia cardiaca.

Ensayo aleatorizado multicéntrico ETIFIC



Juana Oyanguren^{a,b,*}, Lluisa Garcia-Garrido^{c,d}, Magdalena Nebot-Margalef^{e,f}, Pedro Latorre-García^b, Jesús Torcal-Laguna^b, Josep Comín-Colet^{e,f}, Julia Roure^{c,d}, José González-Costello^{e,f}, Nicolás Manito^{e,f}, José M. García-Pinilla^{g,h}, Yolanda Sánchez-Paule^{g,h}, Alfonso Varela-Román^{i,j}, María Moure^{i,j}, Javier Segovia-Cubero^k, Teresa Soria^k, Eunata Arana-Arri^b, Iñaki Lekuona^a y Steering Committee en representación del equipo de investigación ETIFIC[◇]

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

^bBIOCUCES, Instituto de Investigación Sanitaria, Bizkaia, España

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

^dInstitut d'Investigació Biomèdica de Girona Dr. Josep Trueta (IDIBGI), Girona, España

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

^fInstitut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL), Barcelona, España

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

^hInstituto de Investigación Sanitaria (IDIMA), Málaga, España

ⁱUnidad de Insuficiencia Cardiaca, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, La Coruña, España

^jInstituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (IDIS), La Coruña, España

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

Historia del artículo:

Recibido el 4 de agosto de 2019

Aceptado el 16 de abril de 2020

On-line el 25 de agosto de 2020

Palabras clave:

Titulación

Enfermera

Insuficiencia cardiaca

RESUMEN

Introducción y objetivos: Los bloqueadores beta, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II) y antagonistas de receptores mineralocorticoides, disminuyen mortalidad y hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca (IC) en pacientes con IC y fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida. Efecto dosis-dependiente. Se recomienda titulación cuidadosa. Sin embargo, las dosis subóptimas son habituales. Se comparó eficacia y seguridad de la titulación de fármacos enfermeras de IC frente a cardiólogos de IC.

Métodos: ETIFIC fue un ensayo de no inferioridad, multicéntrico (20), abierto, controlado y aleatorizado. 320 pacientes hospitalizados con IC de debut, fracción de eyección reducida y *New York Heart Association* II-III. Sin contraindicación para bloqueadores beta, fueron aleatorizados 1:1, estratificados en bloques de 4 pacientes/hospital, 164 a titulación de enfermeras de IC frente a 156 cardiólogos de IC (analizados 144 frente a 145). El objetivo principal fue la dosis relativa media (% de dosis objetivo) de bloqueadores beta alcanzada a 4 meses. Los objetivos secundarios fueron: la dosis relativa media de IECA, ARA-II y antagonistas de receptores mineralocorticoides, variables asociadas, eventos adversos y resultados clínicos a 6 meses.

Resultados: La dosis relativa media \pm desviación estándar alcanzada por enfermeras de IC frente a cardiólogos de IC: bloqueadores beta $71,09 \pm 31,49\%$ frente a $56,29 \pm 31,32\%$, diferencia $14,8\%$ (IC95%, 7,5-22,1); $p < 0,001$; IECA, $72,61 \pm 29,80\%$ frente a $56,13 \pm 30,37\%$; $p < 0,001$; ARA-II, $44,48 \pm 33,47\%$ frente a $43,51 \pm 33,69\%$; $p = 0,93$ y antagonistas de receptores mineralocorticoides $71 \pm 32,12\%$ frente a $70,47 \pm 29,78\%$; $p = 0,86$; media \pm desviación estándar de visitas $6,41 \pm 2,82$ frente a $2,81 \pm 1,58$; $p < 0,001$; n (%) efectos adversos 34 (23,6) frente a 30 (20,7), $p = 0,55$; y hospitalizaciones por IC a 6 meses 1 (0,69) frente a 9 (5,51), $p = 0,01$.

Conclusiones: ETIFIC es el primer ensayo aleatorizado multicéntrico que prueba la no inferioridad de titulación de fármacos por enfermeras de IC frente a cardiólogos de IC. Las enfermeras especialistas consiguieron mayores dosis de bloqueadores beta/IECA con más visitas y menos hospitalizaciones por IC.

Registro del ensayo: NCT02546856.

© 2020 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia: Calle Alameda Urquijo 39-7^a dcha., 48010 Bilbao, España.

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

◇ El equipo de investigación ETIFIC puede consultarse en el [material adicional](#).

Noninferiority of heart failure nurse titration versus heart failure cardiologist titration. ETIFIC multicenter randomized trial

ABSTRACT

Keywords:
Up-titration
Nurse
Heart failure

Introduction and objectives: Beta-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE inhibitors), angiotensin-II-receptor-blockers (ARB), and mineralocorticoid-receptor antagonists decrease mortality and heart failure (HF) hospitalizations in HF patients with reduced left ventricular ejection fraction. The effect is dose-dependent. Careful titration is recommended. However, suboptimal doses are common in clinical practice. This study aimed to compare the safety and efficacy of dose titration of the aforementioned drugs by HF nurses vs HF cardiologists.

Methods: ETIFIC was a multicenter (n = 20) noninferiority randomized controlled open label trial. A total of 320 hospitalized patients with new-onset HF, reduced ejection fraction and New York Heart Association II-III, without beta-blocker contraindications were randomized 1:1 in blocks of 4 patients each stratified by hospital: 164 to HF nurse titration vs 156 to HF cardiologist titration (144 vs 145 analyzed). The primary endpoint was the beta-blocker mean relative dose (% of target dose) achieved at 4 months. Secondary endpoints included ACE inhibitors, ARB, and mineralocorticoid-receptor antagonists mean relative doses, associated variables, adverse events, and clinical outcomes at 6 months.

Results: The mean \pm standard deviation relative doses achieved by HF nurses vs HF cardiologists were as follows: beta-blockers 71.09% \pm 31.49% vs 56.29% \pm 31.32%, with a difference of 14.8% (95%CI, 7.5–22.1), $P < .001$; ACE inhibitors 72.61% \pm 29.80% vs 56.13% \pm 30.37%, $P < .001$; ARB 44.48% \pm 33.47% vs 43.51% \pm 33.69%, $P = .93$; and mineralocorticoid-receptor antagonists 71% \pm 32.12% vs 70.47% \pm 29.78%, $P = .86$; mean \pm standard deviation visits were 6.41 \pm 2.82 vs 2.81 \pm 1.58, $P < .001$, while the number (%) of adverse events were 34 (23.6) vs 30 (20.7), $P = .55$; and at 6 months HF hospitalizations were 1 (0.69) vs 9 (5.51), $P = .01$.

Conclusions: ETIFIC is the first multicenter randomized trial to demonstrate the noninferiority of HF specialist-nurse titration vs HF cardiologist titration. Moreover, HF nurses achieved higher beta-blocker/ACE inhibitors doses, with more outpatient visits and fewer HF hospitalizations.

Trial registry number: NCT02546856.

© 2020 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
IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina

INTRODUCCIÓN

Se calcula que la prevalencia de la insuficiencia cardiaca (IC) es del 1–2% de la población general y $\geq 10\%$ de las personas de más de 70 años y una causa importante de hospitalizaciones^{1,2}. La IC tiene repercusiones considerables en el ámbito social y en el sistema de salud³.

Las guías de práctica clínica recomiendan la administración de bloqueadores beta (BB), inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) o antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II) y antagonistas del receptor de mineralocorticoides (ARM) para aliviar los síntomas y mejorar el pronóstico, así como para reducir las hospitalizaciones por IC y la mortalidad de los pacientes con IC en clase funcional II-IV de la *New York Heart Association* (NYHA) y fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) $\leq 40\%$. Se requiere ir graduando la posología de estos fármacos hasta alcanzar la dosis establecida como objetivo, lo cual implica la necesidad de una supervisión clínica estrecha^{1,2,4}.

Aunque la prescripción de los fármacos mencionados ha mejorado, numerosos estudios observacionales revelan una falta de cumplimiento de lo establecido en las guías por lo que respecta a la dosis. Entre las razones que lo explican, se encuentran las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes, los eventos adversos (EA) y el temor de los profesionales sanitarios a la aparición de EA, la falta de concienciación y la escasez de tiempo para realizar las numerosas visitas y la supervisión necesaria para

realizar un ajuste cuidadoso de la dosis. Se han propuesto métodos destinados a aumentar el número de pacientes que reciben dosis óptimas, como consultas específicas de IC, enfermeras de IC, protocolos y educación en autocuidado de los pacientes^{5–15}. La titulación de la dosis realizada por enfermeras de IC según lo recomendado en las guías es una práctica generalizada^{4,11,16–18}.

Numerosos ensayos controlados y aleatorizados (ECA) de programas de IC demuestran que los equipos multidisciplinares de enfermeras y cardiólogos especializados que realizan una supervisión estrecha de los pacientes, educan y optimizan del tratamiento reducen de manera significativa los reingresos hospitalarios y la mortalidad. Diez ECA mencionan la titulación de dosis realizada por enfermeras de IC, generalmente con protocolos preespecificados y con el apoyo de un cardiólogo. En 4 de estos ECA se evaluó la dosis alcanzada, si bien tan solo 2 estudios tenían como objetivo determinar la dosis alcanzada por las enfermeras de IC^{19–30}.

En una revisión sistemática sobre la seguridad y los resultados de la titulación realizada por enfermeras de IC en comparación con la llevada a cabo por médicos de atención primaria se llegó a la conclusión de que las enfermeras de IC eran más eficaces³¹. Sin embargo, no hay ningún ECA que haya evaluado la seguridad y la efectividad de la titulación realizada por enfermeras de IC en comparación con la de los cardiólogos de IC.

Así pues, el estudio ETIFIC (*Enfermera Titula Fármacos en Insuficiencia Cardiaca*) es un ensayo multicéntrico, controlado y aleatorizado que se diseñó para evaluar la seguridad y la efectividad de la titulación de dosis de los fármacos para la IC realizada por una enfermera de IC en comparación con la titulación del cardiólogo de IC, con una hipótesis de no inferioridad.

MÉTODOS

Diseño del estudio y participantes

El diseño del ensayo ETIFIC se ha publicado con anterioridad³². Es un ensayo clínico multicéntrico, controlado y aleatorizado, de diseño abierto sin enmascaramiento, con 2 grupos paralelos y de 6 meses de duración, llevado

a cabo en 20 hospitales, en su mayoría de nivel terciario pero con algunos de nivel secundario, que disponían de unidades de IC en 10 comunidades autónomas de España.

Se incluyó a pacientes con IC, en NYHA II-III y con FEVI \leq 40% tras su hospitalización en una sala de cardiología. Se excluyó a los pacientes con cirugía electiva, contraindicación para el uso de BB o que estaban recibiendo ya el 100% de la dosis objetivo o la dosis máxima tolerada, necesidad de asistencia domiciliaria o terminal o incapacidad para el autocuidado.

Se estableció un sistema de supervisión activa para el reclutamiento de los pacientes elegibles para el estudio en cada hospital, con una asignación aleatoria centralizada en el Hospital de Galdakao, aplicando un cociente de asignación al grupo de intervención o el de control 1:1, en bloques de 4 pacientes cada uno y con estratificación según el hospital, utilizando para ello tablas generadas por ordenador. La lista de aleatorización generada mediante este proceso no se reveló y se mantuvo en lugar seguro. Se estableció un periodo de titulación de 4 meses y uno de seguimiento de 6 meses después de la inclusión.

Un comité de adjudicación clínica y de seguridad, que desconocía el grupo de asignación, el participante y el hospital, se encargó de supervisar la seguridad de la investigación y evaluó todos los EA. Además de lo notificado por los investigadores de cada centro, la vigilancia de EA incluyó un examen de todas las variables preespecificadas con posible asociación con la titulación y la resolución de los EA a los 4 meses, así como una supervisión activa de los ingresos, la mortalidad y los motivos clínicos de la pérdida para el seguimiento de todos los participantes. Todos los eventos fueron evaluados con un diseño ciego por un mínimo de 4 miembros de este comité, y en caso de discrepancias, por un quinto miembro. La decisión final la tomaron como mínimo 3 miembros. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación Clínica del País Vasco y los Comités de Ética de cada uno de los hospitales ($n = 20$). Se solicitó el consentimiento informado por escrito. Este estudio se llevó a cabo cumpliendo los principios de la Declaración de Helsinki.

Protocolo del estudio

A continuación se resume brevemente el protocolo de los 2 grupos aleatorizados que se describió en el artículo sobre el diseño, publicado con anterioridad³².

Grupo de enfermeras de IC

El protocolo se basó en lo establecido en la guía europea sobre la IC^{2,4}. Los requisitos aplicados para las enfermeras de IC fueron 400 h de capacitación en IC y un mínimo de 2 años de experiencia. Las enfermeras de IC trabajaron en equipo con un cardiólogo de IC. La prescripción inicial de la medicación y el ritmo de titulación previsto corrieron a cargo del cardiólogo, mientras que de la planificación del proceso de titulación se encargó la enfermera de IC. Se programaron visitas presenciales a intervalos de 1-2 semanas y se consideró un aumento de dosis cada 2 semanas, alternando los diferentes fármacos. Se exigió una evaluación clínica y analítica, así como la educación del paciente antes de cada aumento de dosis. Se estableció un ajuste de dosis de 1 solo fármaco en cada visita, el examen de una lista de verificación de la seguridad³² y una supervisión rutinaria o periódica por un cardiólogo. El proceso de titulación se personalizó para cada paciente. Se estableció también la disponibilidad de un cardiólogo para consultas o visitas, así como una atención precoz en caso de descompensación.

Grupo de cardiólogos de IC

Se programó la asistencia habitual prestada en las unidades de IC. Un cardiólogo de IC asumió la responsabilidad de la prescripción y la titulación de la dosis, basándose también en la guía y los anexos de la Sociedad Europea de Cardiología^{2,4}, y una enfermera de control se encargó de la evaluación clínica y la educación en autocuidado, de manera similar a lo aplicado en el grupo de enfermeras de IC, con la excepción del proceso de titulación. El número de visitas dependió de la organización de cada hospital.

En el grupo de cardiólogos de IC, ninguna enfermera se encargó de aplicar la titulación y todos los cambios de dosis los realizó el cardiólogo. En el grupo de enfermeras de IC, en todos los casos fue la enfermera quien llevó

a cabo la titulación, por lo que se puede confirmar que no hubo ningún cruce de un grupo al otro durante el estudio.

Objetivo principal

El objetivo principal fue comparar las dosis relativas medias de BB alcanzadas (porcentaje de la dosis objetivo) en los grupos de enfermeras de IC y de cardiólogos de IC después de 4 meses de titulación. El porcentaje de la dosis objetivo se definió siguiendo las recomendaciones indicadas en la guía sobre IC de la ESC respecto a la dosis establecida como objetivo².

Objetivos secundarios

Los objetivos secundarios fueron comparar las siguientes variables en los 2 grupos: a) las dosis relativas medias de IECA, ARA-II y ARM a los 4 meses de titulación; b) el porcentaje de EA atribuibles a los cambios de dosis en los 4 meses de titulación; c) las variables que influían en que se alcanzara la dosis objetivo; d) las tasas de mortalidad y de rehospitalizaciones a los 6 meses de iniciarse la titulación, y e) los cambios de la FEVI, la clase funcional de la NYHA, la distancia recorrida en 6 min, las concentraciones de NT-proBNP y las puntuaciones de calidad de vida durante todo el periodo de estudio, en función del grupo asignado.

Se planteó una hipótesis de no inferioridad. Las variables consideradas se han descrito en el artículo sobre el diseño³².

Cálculo del tamaño muestral

Para la hipótesis de que la dosis relativa de BB alcanzara un 52% al final del estudio, y aplicando un margen de equivalencia del 7%, serían necesarios 157 pacientes por grupo para un valor de significación $\alpha = 0,05$ y una potencia estadística del 80% ($\beta = 0,80$). Así pues, calculando que se perdería para el seguimiento hasta un 20% de los pacientes, sería preciso reclutar a 314 pacientes por grupo para poner a prueba las hipótesis principales³².

Análisis estadístico

El análisis se realizó según el criterio de intención de tratar. Se utilizó la prueba de la t de Student (o la prueba de Wilcoxon no paramétrica si los datos no tenían una distribución normal) y la prueba de la χ^2 (o la prueba exacta de Fisher) para comparar las características sociodemográficas y clínicas basales de los pacientes de los 2 grupos. El efecto atribuible a la intervención se estimó comparando las diferencias de dosis relativas de BB (objetivo principal del estudio), IECA, ARA-II y ARM alcanzadas entre los grupos, evaluadas a los 4 meses de 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 inicial del estudio³². El modelo se ajustó para las variables dosis inicial, edad, nivel de estudios, frecuencia cardiaca inicial, amiodarona y número de visitas del profesional que realizó la titulación de la dosis objetivo/visita adicional; estos factores se consideraron pertinentes y con un posible efecto en la dosis según lo indicado por una revisión de la literatura. Todas las variables con $p < 0,20$ se incluyeron como variables explicativas en un modelo multivariante, tomando la dosis relativa como variable de respuesta. El efecto del tiempo se estimó en 2 determinaciones repetidas para cada participante, utilizando modelos de regresión lineal mixtos con efectos fijos (tiempo, intervención, interacción entre tiempo e intervención) y efectos aleatorios (efecto específico de cada participante y centro en el nivel de referencia y el efecto del tiempo). En estos modelos se tuvo en cuenta la estructura longitudinal de las 2 determinaciones repetidas, así como la estructura jerarquizada y multicéntrica de los datos. Todos los análisis estadísticos se realizaron con el programa SAS System v. 9.4, y se fijó la significación estadística en $p < 0,05$.

El análisis de la supervivencia se calculó con curvas de Kaplan-Meier y se compararon las tasas de supervivencia de los 2 grupos mediante *log-rank test*.

En el **material adicional** puede consultarse el CONSORT 2010 con la lista de verificación.

RESULTADOS

Población de pacientes

Se evaluó a un total de 824 pacientes con IC *de novo* en 20 hospitales (2015-2018). Se excluyó a 504 pacientes; las principales causas fueron la cirugía electiva y el hecho de estar tomando ya la dosis máxima de BB (figura 1). Se incluyó a 320 pacientes, 164 de ellos asignados aleatoriamente al grupo de enfermeras de IC y 156 al de cardiólogos de IC. Finalmente, el análisis se realizó en 289 pacientes a los 4 meses, 144 comparados con 145, y en 274 a los 6 meses, 136 comparados con 138, respectivamente, debido a las pérdidas del seguimiento.

Las características de los pacientes estuvieron, en general, bien igualadas en los 2 grupos, si bien el de enfermeras de IC presentó una tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) inferior y una puntuación del cuestionario *Minnesota Living with HF Questionnaire* superior (peor) (en la tabla 1 y la tabla 1 del material adicional se muestran las causas de la pérdida del seguimiento y en la tabla 2 del material adicional se presentan otras características basales de los pacientes).

Objetivo principal

Dosis de BB

Se confirmó la hipótesis de no inferioridad en cuanto a las dosis relativas medias de BB (porcentaje de la dosis objetivo recomendada en la guía de la ESC) alcanzadas por las enfermeras de IC frente a los cardiólogos de IC al final del periodo de titulación, 4 meses después del alta (figura 2).

La dosis relativa de BB alcanzada en el grupo de enfermeras de IC fue significativamente superior que la del grupo de cardiólogos de IC ($p < 0,001$) y lo mismo ocurrió en los porcentajes de pacientes que alcanzaron la dosis objetivo de BB y de pacientes con dosis $\geq 50\%$ del objetivo.

La dosis de BB se incrementó durante el periodo de titulación en un mayor número de pacientes del grupo de enfermeras de IC, con diferencias estadísticamente significativas respecto al grupo de cardiólogos de IC, 113 (78,47%) frente a 88 (60,69%; $p = 0,001$) (tabla 3 del material adicional).

Objetivos secundarios

Dosis de IECA, ARA-II y ARM

Se confirmó también la hipótesis de no inferioridad (enfermeras de IC frente a cardiólogos de IC) en el análisis de las dosis relativas de IECA, ARA-II y ARM alcanzadas después del proceso de titulación, en función de la asignación a los grupos (figura 2).

La dosis relativa de IECA fue significativamente mayor en el grupo de enfermeras de IC que en el de cardiólogos de IC, y lo mismo ocurrió con los porcentajes de pacientes que alcanzaron la dosis objetivo y que alcanzaron una dosis $\geq 50\%$ del objetivo.

Variables con una posible asociación con dosis superiores de medicación al final del periodo de titulación

Tras la comparación de las variables con una posible asociación con dosis superiores de medicación —presión arterial, frecuencia cardíaca, función renal, potasio, pauta flexible de diuréticos, puntuación en la *European Heart Failure Self-care Behavior Scale*, número de visitas (tabla 2), dosis y prescripción iniciales de los fármacos titulados, otros fármacos hipotensores o reductores de la frecuencia cardíaca y otras variables mostradas en las tablas 3, 4, 5, 6 y 7 del material adicional— en el grupo de enfermeras de IC frente al grupo de cardiólogos de IC, tan solo se observaron diferencias significativas en el número de visitas: 6,41 (2,82%) frente a 2,81 (1,58%; $p < 0,001$) y en la aplicación de la pauta flexible de diuréticos: 82 (69,49%) frente a 66 (55,00%; $p = 0,02$).

Aunque no es posible diferenciar las visitas que llevaron a modificar la dosis, se estandarizó la consulta de la enfermera de IC con el cardiólogo de IC en el caso de que se produjera un EA o para el manejo de otras medicaciones. El número de consultas registradas de la enfermera especialista de IC con el

cardiólogo de IC, sin visitas del paciente, fue de una media de $1,55 \pm 1,77$ (tabla 4 del material adicional).

Entre los distintos hospitales en los 2 grupos del estudio se observó heterogeneidad de las dosis alcanzadas (tabla 8 del material adicional).

Análisis multivariante

El análisis multivariante se describe detalladamente en las figuras 1, 2 y 3 del material adicional y las tablas 9, 10 y 11 del material adicional.

Las dosis relativas de BB, IECA y ARM alcanzadas aumentaron durante los 4 meses de seguimiento ($p < 0,001$, $p = 0,003$ y $p = 0,46$ respectivamente).

A los 4 meses, la diferencia ajustada en las dosis medias entre los 2 grupos observada en un modelo multivariante fue del 12,18% (IC95%, 6,19-18,17; $p < 0,001$) para los BB, favorable al grupo de enfermeras de IC del ETIFIC, y del 13,79% (IC95%, 8,58-18,99; $p < 0,001$) para los IECA.

Los factores relacionados con la dosis de BB alcanzada fueron la dosis inicial, el nivel de estudios, la frecuencia cardíaca basal, la amiodarona y el número de visitas del profesional sanitario que realizó la titulación (el 1,44% de la dosis objetivo/visita adicional; $p < 0,002$). Tan solo la dosis basal, la presión arterial sistólica basal y la TFGe < 60 estuvieron relacionados con la dosis de IECA alcanzada.

Los motivos para no alcanzar la dosis objetivo, que los investigadores registraron sistemáticamente, se describen en la tabla 12 del material adicional.

Eventos adversos

Se cumplió la hipótesis de no inferioridad (enfermera de IC frente a cardiólogo de IC) por lo que respecta a los EA con una posible asociación con la titulación de la medicación. Los EA más frecuentes fueron los de hipotensión sintomática, bradicardia, empeoramiento de la función renal y/o hiperpotasemia.

Tal como se muestra en la figura 3, no hubo diferencias significativas entre los 2 grupos de asignación por lo que respecta a la frecuencia de todos los EA o de cada uno de ellos por separado. La mayor parte de los EA se habían corregido al llegar a los 4 meses.

Los EA fueron frecuentes con la prescripción concomitante de otros fármacos reductores de la frecuencia cardíaca (en especial la amiodarona), fármacos hipotensores, antiinflamatorios no esteroideos y metformina (en la tabla 13 del material adicional se indican los EA asociados con la titulación; en la tabla 14 del material adicional se indican las causas; en la tabla 15 del material adicional se muestran los eventos de evaluaciones basales; en la tabla 16 del material adicional se presentan los factores asociados, y en la tabla 17 del material adicional se indican las causas de retiradas de fármacos).

Eventos adversos graves a los 6 meses

Se confirmó la hipótesis de no inferioridad respecto a la mortalidad y los ingresos hospitalarios. Se produjeron 2 muertes de causa cardiovascular (1,4%) en el grupo de enfermeras de IC: 1 fallo multiorgánico debido a la evolución de un infarto de miocardio y 1 parada cardiorrespiratoria súbita. Hubo 2 fallecimientos en el grupo de cardiólogos de IC: 1 parada cardiorrespiratoria y 1 fallo cardiorrenal. Pueden consultarse las curvas de Kaplan-Meier de la mortalidad de causa cardiovascular y de mortalidad por cualquier causa en la figura 4 y la figura 5 del material adicional.

Hubo un número de ingresos por IC significativamente inferior en el grupo de enfermeras de IC en comparación con el grupo de cardiólogos de IC: 1 (0,7%) frente a 9 (5,5%; $p = 0,01$). Otras hospitalizaciones de causa cardiovascular no programadas se debieron a 1 bradicardia sintomática (0,7%) en el grupo de enfermeras de IC frente a 2 ictus (1,4%) en el grupo de cardiólogos de IC ($p = 0,57$) (figura 4). En la tabla 18 del material adicional se indican las demás causas de ingreso hospitalario.

Resultados clínicos a los 6 meses

Se alcanzó la hipótesis de no inferioridad por lo que respecta a la FEVI, el NT-proBNP, la prueba de 6 min de marcha, la clase NYHA y la calidad de vida. Hubo mejoras significativas en todos estos parámetros, pero sin diferencias significativas entre los 2 grupos (tabla 3).

Diagrama de flujo CONSORT 2010

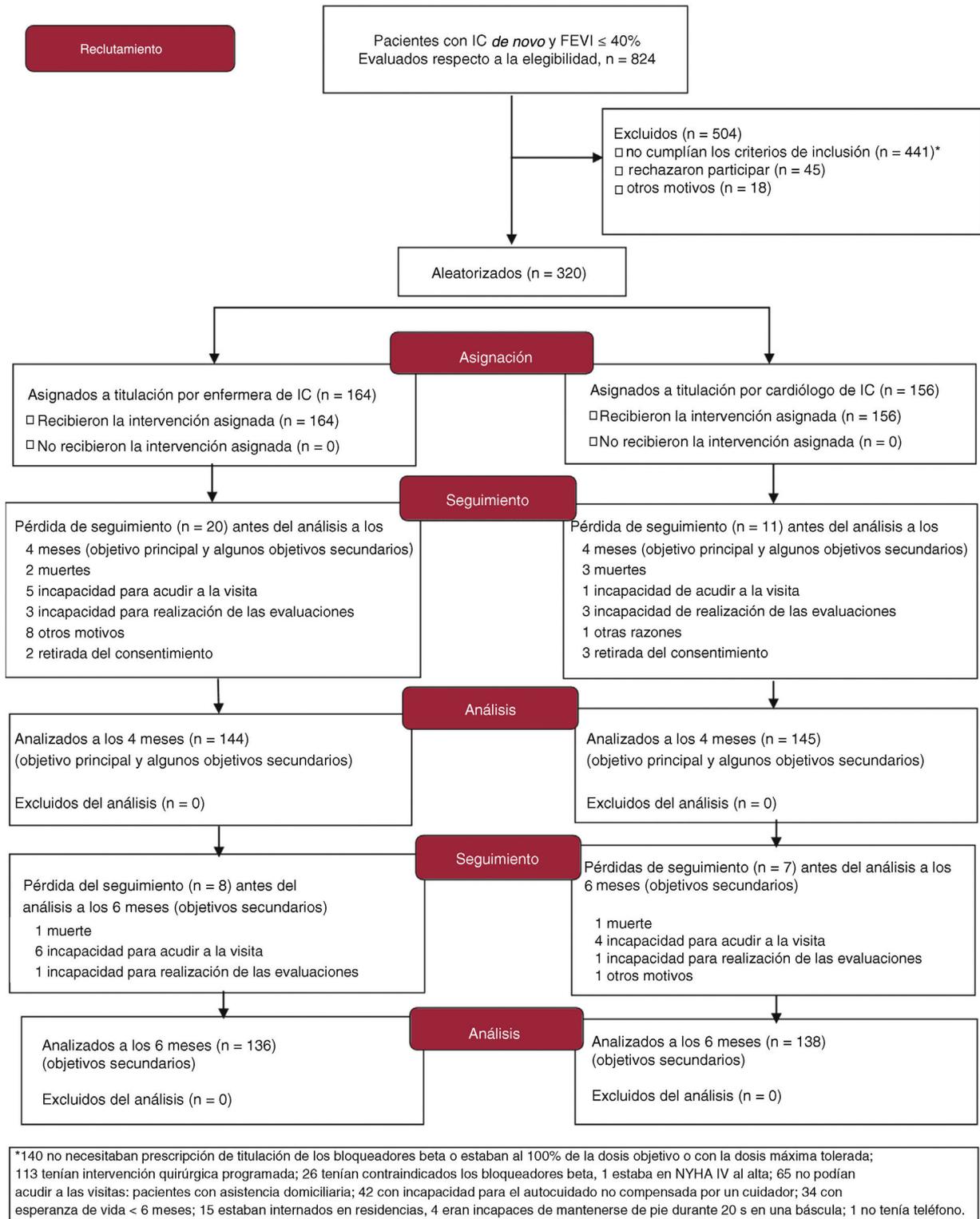


Figura 1. Diagrama de flujo de los pacientes. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC: insuficiencia cardiaca; NYHA: clase funcional de la New York Heart Association.

Tabla 1
Características basales de los pacientes

VARIABLES (en el momento del alta hospitalaria)	Enfermera de IC n = 164	Cardiólogo de IC n = 156	p
<i>Características demográficas</i>			
Edad (años)	61,88 ± 12,14	60,64 ± 12,25	0,37
Mujeres	45 (27,44)	38 (24,36)	0,53
Nivel de estudios ≤ 10 años	53 (35,52)	55 (35,26)	0,61
<i>Pacientes de edad ≥ 70 años</i>			
Memory Impairment Screen ≤ 4	7 (17,95)	5 (13,89)	0,63
Test de Lawton: incapacidad de administrar la medicación	17 (43,59)	16 (44,44)	0,94
<i>Factores de riesgo cardiovascular</i>			
Hipertensión	90 (54,88)	76 (48,72)	0,27
Tabaquismo	51 (31,1)	46 (29,49)	0,75
Consumo de alcohol > 2 unidades/día	44 (26,83)	50 (32,05)	0,31
Diabetes mellitus	50 (30,49)	45 (28,85)	0,75
<i>Cardiopatía</i>			
Cardiopatía isquémica	45 (27,44)	43 (27,56)	0,98
Fibrilación/aleteo auricular	52 (34,67)	40 (26,85)	0,14
<i>NYHA</i>			
II	139 (84,76)	128 (82,05)	0,52
III	25 (15,24)	28 (17,95)	0,52
Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (%)	27,95 ± 6,69	27,45 ± 7,25	0,53
<i>Comorbilidades</i>			
Enfermedad arterial periférica	12 (7,32)	10 (6,41)	0,75
Ictus	6 (3,66)	10 (6,41)	0,26
Enfermedad respiratoria crónica	18 (10,98)	23 (14,74)	0,31
Índice de Charlson ajustado por edad	4,74 ± 1,91	4,86 ± 1,97	0,58
<i>Constantes vitales</i>			
PAS (mmHg)	115,59 ± 17,72	115,38 ± 19,45	0,92
PAS ≤ 100 mmHg	30 (18,29)	38 (24,52)	0,18
Frecuencia cardíaca (lpm)	72,25 ± 13,44	73,03 ± 14,58	0,59
<i>Análisis de laboratorio</i>			
NT-proBNP (pg/ml)	145; 1.589 [2.698]	139; 1.765 [2.791]	0,81
BNP (pg/ml)	19; 307 [630]	14; 397 [709]	0,62
Creatinina (mg/dl)	1,13 ± 0,49	1,04 ± 0,51	0,12
TFGe (ml/min/1,73 m ²)	71,56 ± 21,55	77,97 ± 22,06	0,009
TFGe < 60 ml/min/1,7 m ²	44 (26,82)	28 (17,94)	0,06
Potasio > 5 mEq/l	16 (9,76)	20 (12,82)	0,39
Hemoglobina (g/dl)	14,15 ± 1,85	14,04 ± 2,22	0,64
Anemia	39 (23,78)	43 (27,56)	0,44
Prueba de los 6 min de marcha (m)	361,83 ± 102,19	370,52 ± 108,26	0,47
Escala europea de autocuidado en IC (12-60)	36,62 ± 12,15	35,85 ± 11,37	0,56
Pregunta 10, toma irregular de la medicación (puntuación 3-5)	23 (14,11)	21 (13,63)	0,90
<i>Calidad de vida</i>			
Minnesota Living with HF Questionnaire (0-105)	50,8 ± 22,61	45,71 ± 22,21	0,04
Índice EQ-5 D	0,73 ± 0,23	0,75 ± 0,24	0,54
EVA de EQ-5D (0-100)	58,27 ± 20,34	56,98 ± 19,04	0,56
<i>Fármacos</i>			
Bloqueadores beta	159 (96,95)	151 (96,9)	0,94
IECA	136 (82,93)	130 (83,33)	0,92
ARA-II	20 (12,2)	12 (7,69)	0,18
ARM	127 (77,44)	122 (78,21)	0,87

ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; ARM: antagonistas del receptor de mineralocorticoides; BNP: péptido natriurético cerebral; EQ-5D: EuroQol de 5 dimensiones; EVA: escala visual analógica; IC: insuficiencia cardíaca; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; NT-proBNP: fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral; NYHA: clase funcional de la New York Heart Association; PAS: presión arterial sistólica; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada. Los valores expresan n (%), media ± desviación estándar o n; mediana [intervalo intercuartílico].

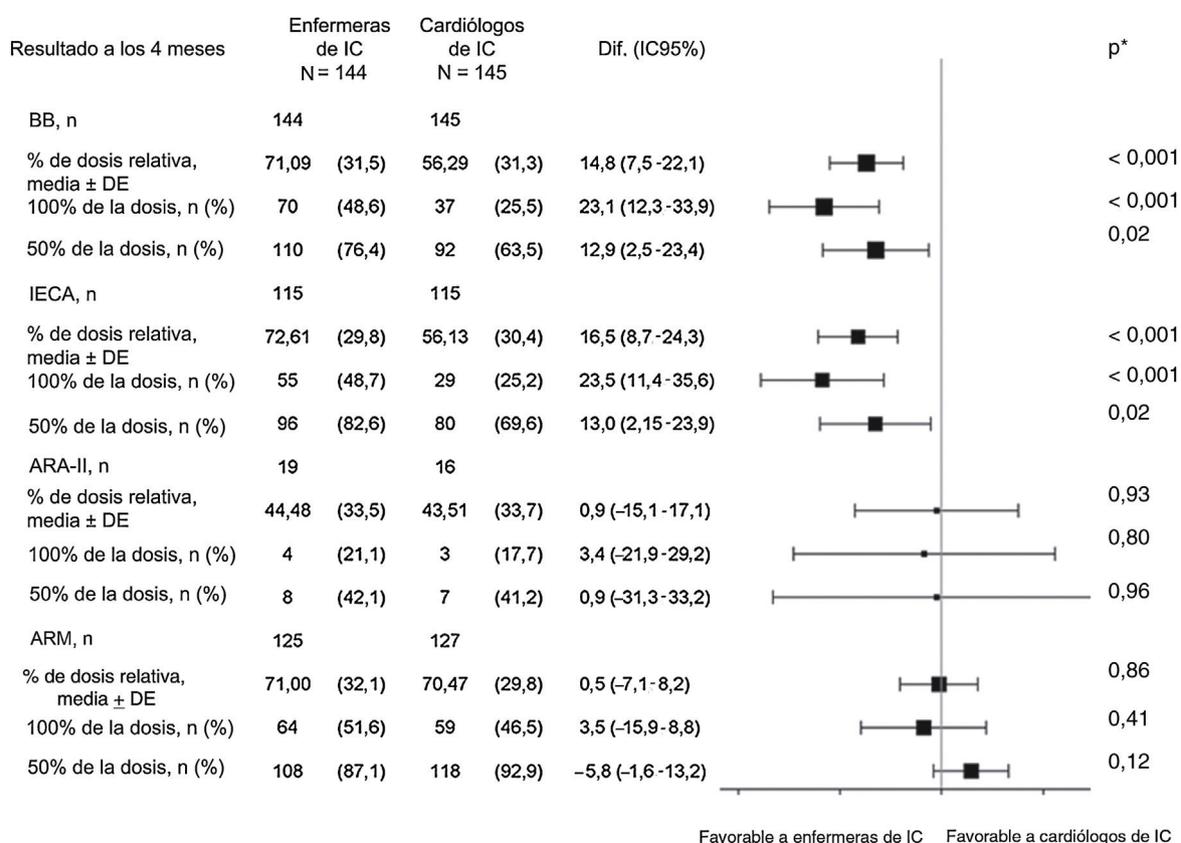


Figura 2. Dosis alcanzada a los 4 meses (después del periodo de titulación). ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; ARM: antagonistas del receptor de mineralocorticoides; BB: bloqueadores beta; DE: desviación estándar; Dif.: diferencia; IC: insuficiencia cardiaca; IC95%: intervalo de confianza del 95%; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; N: número de pacientes a los que se prescribió medicación durante el periodo de titulación (se incluyen los abandonos); n: número total de pacientes. * $p_{interacción}$ entre el tratamiento y cada subgrupo.

DISCUSIÓN

El estudio ETIFIC es el primer ensayo clínico multicéntrico, controlado y aleatorizado en el que se ha comparado la seguridad y la efectividad de la titulación de las dosis de BB, IECA/ARA-II y ARM realizado por enfermeras de IC con la llevada a cabo por cardiólogos de IC (que fue el patrón de referencia), y ha demostrado la hipótesis de no inferioridad en cuanto a la dosis, los EA y los resultados clínicos. Además, las enfermeras de IC alcanzaron dosis superiores de BB y IECA y un número inferior del total de hospitalizaciones y de las hospitalizaciones por IC, aunque con un mayor número de visitas ambulatorias.

Objetivo principal

El grupo de enfermeras de IC alcanzó una dosis relativa y la dosis objetivo de BB no inferiores a las observadas en el grupo de cardiólogos de IC, con diferencias estadísticamente significativas favorables a las enfermeras de IC.

El número de visitas, que fue superior en el grupo de enfermeras de IC que en el de cardiólogos de IC, se asoció con una dosis mayor. Sin embargo, tras aplicar en el análisis multivariante un ajuste por esta variable, entre otras, se observa que las enfermeras de IC continúan alcanzando mejores resultados (figura 5).

En los 2 grupos del estudio ETIFIC, las dosis relativas fueron inferiores a la media ponderada alcanzada en los ECA de BB (enfermeras de IC, -6%; cardiólogos de IC, -21%), así como en los que evaluaron la dosis objetivo (enfermeras de IC, -10%; cardiólogos de IC, -33%). Estas diferencias podrían explicarse por las características de los pacientes del estudio ETIFIC, todos reclutados para el ensayo tras un ingreso por IC, así como por el valor medio inferior de la presión arterial sistólica y la frecuencia cardiaca y por la mayor presencia de diabetes, enfermedad respiratoria y tabaquismo que entre los pacientes de los ECA.

Las dosis objetivo alcanzadas en 2 ECA de programas de titulación por enfermeras de IC fueron próximas a las del grupo de enfermeras de IC del estudio ETIFIC y superiores a las del grupo de cardiólogos de IC, si bien estos ensayos tuvieron un tamaño muestral pequeño^{22,29}. En un ECA en el que se

Tabla 2
Visitas

	Grupo de enfermeras de IC n = 141	Grupo de cardiólogos de IC n = 144	Diferencia (IC95%)	p
Enfermera	6,41 ± 2,82	3,87 ± 1,74	2,54 (1,99-3,08)	< 0,001
Cardiólogo	2,20 ± 1,21	2,81 ± 1,58	-0,61 (-0,94 a -0,28)	< 0,001
Enfermera + cardiólogo	8,61 ± 3,11	6,69 ± 1,46	1,92 (1,27-2,58)	< 0,001
<i>Profesional que realizó la titulación</i>				
EIC en enfermera de IC/cardiólogo de IC en cardiólogo de IC	6,41 ± 2,82	2,81 ± 1,58	4,45 (3,06-4,13)	< 0,001
N ≤ 2 visitas con el profesional que realizó la titulación	7/141 (4,96)	77/144 (53,47)	-48,24 (-57,09 a -39,39)	< 0,001

EIC: enfermera de IC; IC: insuficiencia cardiaca; IC95%: intervalo de confianza del 95%. Salvo otra indicación, los valores expresan n/N (%) o media ± desviación estándar.

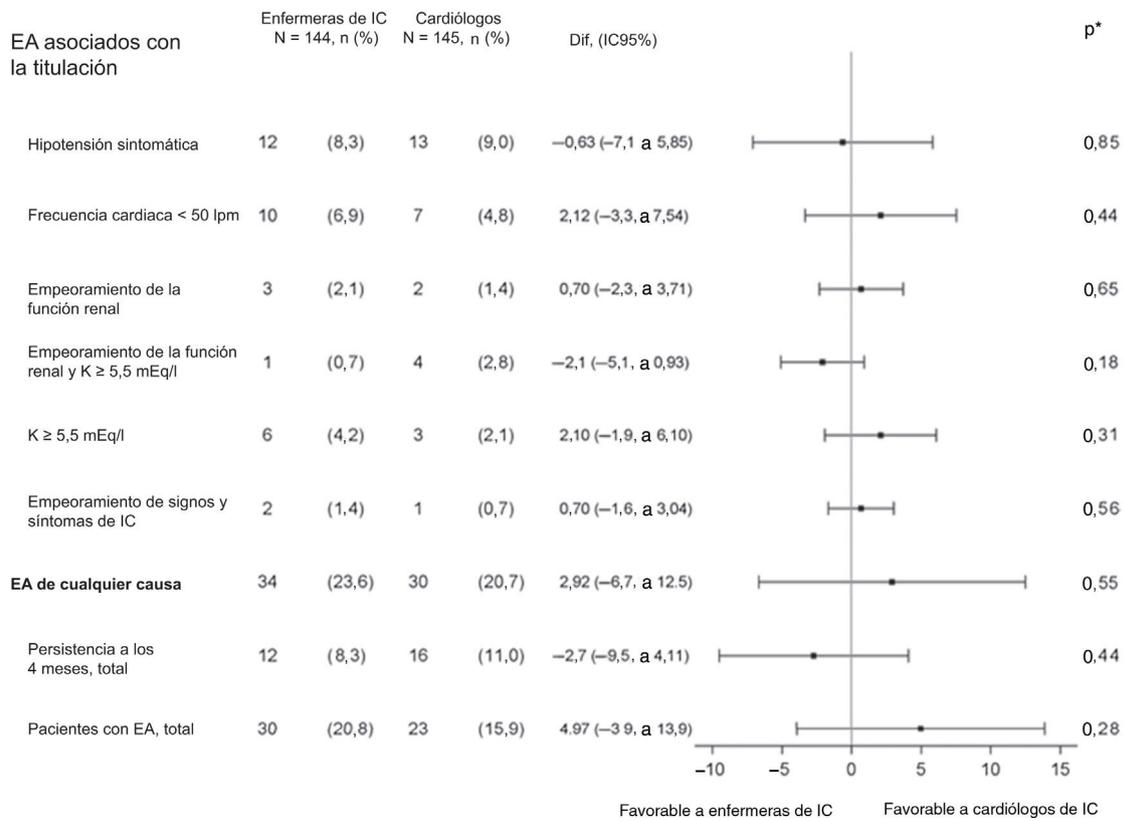


Figura 3. Eventos adversos asociados con la titulación. Se evaluaron también los eventos que persistían a los 4 meses. Dif.: diferencia; EA: evento adverso; IC: insuficiencia cardiaca; IC95%: intervalo de confianza del 95%; lpm: latidos por minuto; N: número de casos; n: número total de pacientes. Empeoramiento de la función renal: creatinina > 50% del valor basal, creatinina > 3 mg/dl, tasa de filtrado glomerular estimada < 25 ml/min/1,73 m². * Diferencia entre los grupos de tratamiento.

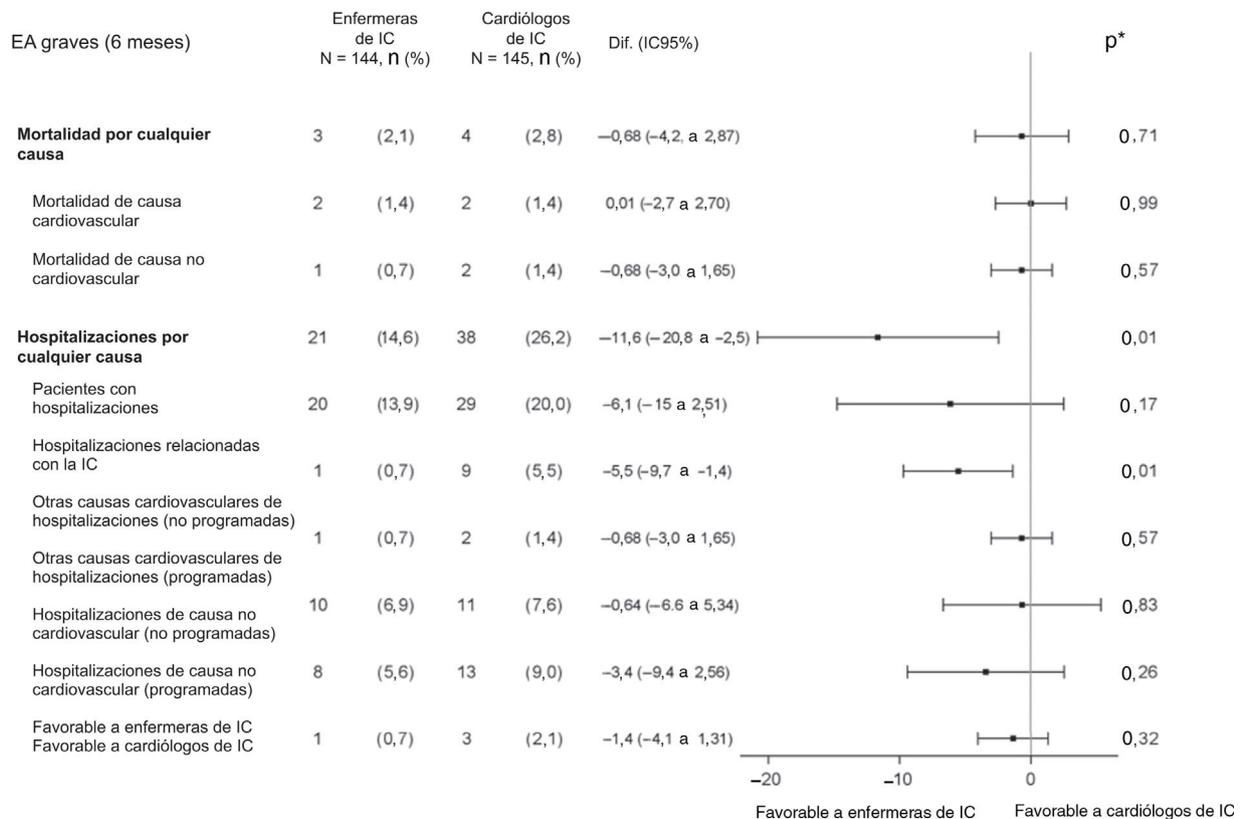


Figura 4. Eventos adversos graves. Mortalidad y hospitalizaciones evaluadas a los 6 meses. Dif.: diferencia; EA: evento adverso; IC: insuficiencia cardiaca; IC95%: intervalo de confianza del 95%; N: número de casos; n: número total de pacientes. * Diferencia entre los grupos de tratamiento.

Tabla 3
Resultados a los 6 meses

Variables	Enfermera de IC n = 136		Cardiólogo de IC n = 138		Diferencia entre los grupos en el cambio entre la situación inicial y los 6 meses (IC95%)	p
	Inicial	6 meses	Inicial	6 meses		
FEVI (%)	27,75 ± 6,77	43,39 ± 13,45	27,29 ± 7,18	42,75 ± 10,61	0,07 (-2,69 a 2,83)	0,96
FEVI < 35%	108 (80,6)	36 (26,87)	108 (80)	23 (17,04)	9,70 (-2,04 a 21,44)	0,11
FEVI > 40%	0	64 (47,76)	0	75 (54,74)	6,98 (-4,89 a 18,86)	0,25
NT-proBNP (pg/ml)	117; 1.357 [2020]	117; 535 [1.222]	121; 1.525 [2.811]	121; 534 [848]	16,47 (748 a -781)	0,97
BNP (pg/ml)	11; 264 [528]	11; 267 [601]	11; 372 [673]	11; 109 [138]	-117,18 (-568 a 334)	0,59
Clase funcional de la NYHA						
I	0	59 (43,7)	0	47 (34,31)	9,40 (-2,14 a 20,94)	0,11
II	113 (83,7)	72 (53,33)	114 (83,21)	86 (62,77)	9,93 (-0,35 a 20,22)	0,60
III	22 (16,3)	4 (2,96)	23 (16,79)	4 (2,92)	-0,54 (-8,68 a 7,61)	0,90
Prueba de los 6 min de marcha (m)	356,03 ± 9,51	413,78 ± 111,78	373,51 ± 103,02	424,00 ± 106,02	7,28 (-11,27 a 25,83)	0,44
Puntuación de Minnesota*	50,33 ± 22,37	23,96 ± 19,12	45,91 ± 22,61	20,90 ± 20,70	-0,91 (-6,63 a 4,81)	0,75
Índice Euroqol de 5 dimensiones	0,74 ± 0,22	0,81 ± 0,20	0,75 ± 0,24	0,80 ± 0,24	0,04 (-0,2 a 0,01)	0,20
Escala visual analógica	57,96 ± 20,59	70,47 ± 19,60	56,86 ± 18,67	70,20 ± 19,38	-0,61 (-5,99 a 4,78)	0,82

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

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

* *Minnesota Living with HF Questionnaire*.

evaluó una titulación conjunta de cardiólogo y enfermera se alcanzaron dosis relativas inferiores a las de los 2 grupos del estudio ETIFIC. En un programa de ejercicio se alcanzó una dosis relativa próxima a la del grupo de enfermeras de IC (véase la [bibliografía del material adicional](#) [ECA de BB¹⁻²²]).

En estudios observacionales previos se ha observado una amplia heterogeneidad de los resultados (dosis relativas, 33-63%; dosis objetivo, 12-58%)^{6-9,11-13,18}. En estudios que refirieron tener enfermeras de IC, se observaron resultados mejores.

La dosis relativa obtenida por las enfermeras de IC del estudio ETIFIC fue un 8% superior a la dosis de un estudio observacional con consulta especializada de IC/enfermera de IC¹⁸ y un 23% superior a la de los estudios que no declararon disponer de enfermeras de IC^{7,9}. La dosis objetivo fue un 15% superior a la media ponderada de las de los estudios observacionales con una enfermera de IC^{11,18} y un 30% superior a la media ponderada de los estudios en los que los pacientes no dispusieron de una enfermera de IC^{6,7,12,13}.

Las consultas especializadas en IC y las enfermeras de IC, como las que intervinieron en el ETIFIC, garantizan el acceso a profesionales sanitarios especializados y un número suficiente de visitas para la titulación, y ello constituye un aspecto clave de nuestro estudio.

En cambio, la dosis relativa alcanzada por los cardiólogos de IC del estudio ETIFIC fue un 7% inferior a la obtenida en un estudio observacional realizado con enfermeras de IC¹⁸ y un 8% superior a la de los realizados sin enfermeras de IC^{7,9}. La dosis objetivo fue también un 8% inferior a las de los estudios observacionales con enfermeras de IC^{8,11,18} y un 7% superior a las de los estudios sin enfermeras de IC^{6,7,12,13}.

Además, el porcentaje de pacientes que alcanzaron la dosis objetivo en el grupo de cardiólogos de IC fue casi el doble del observado en la cohorte española del registro europeo de IC a largo plazo *Long Term Registry*⁶ (mismo país, profesionales sanitarios similares). Esto indica que un entorno controlado, como el de un ensayo aleatorizado, en el que se haya definido de manera específica un proyecto de titulación, un protocolo y la asignación a un profesional responsable puede mejorar los resultados, tal como se ha afirmado en estudios previos^{8,11,13,14}.

El perfil de comorbilidades de los pacientes del estudio ETIFIC es parecido al de los estudios observacionales anteriores, lo cual respalda su aplicabilidad, si bien la media de edad fue 8 años inferior, ya que la inclusión de pacientes se limitó estrictamente a los que presentaban una IC diagnosticada *de novo*^{6-9,11-13,18}.

Sin embargo, la prescripción de los 3 grupos de fármacos (BB, IECA/ARA-II/inhibidor de la neprilisina y el receptor de la angiotensina y ARM) fue mucho mayor en el estudio ETIFIC (81%/79%) que en los ECA y los estudios observacionales^{6-9,11-13,18}, principalmente por la baja prescripción de ARM

en los estudios previos (ECA, 11-41%; estudios observacionales, 15-74%). Esto resalta aún más la viabilidad de una mejora de la dosis en un contexto de prescripción óptima, como se ha observado en el estudio ETIFIC (véase la [bibliografía del material adicional](#) [estudios observacionales de BB²³⁻³⁴]).

Objetivos secundarios

Se confirmó también la no inferioridad en la dosis de IECA alcanzada por las enfermeras de IC en comparación con los cardiólogos de IC, con diferencias estadísticamente significativas favorables a las enfermeras de IC.

Al igual que lo observado respecto a los BB, los 2 grupos alcanzaron dosis de IECA y ARA-II inferiores a las de los ECA de estos fármacos. La diferencia podría explicarse por un valor inferior de presión arterial sistólica basal, por la baja prescripción de ARM y de BB (estos estudios se llevaron a cabo hace muchos años) y por los abandonos en los ECA (hasta un 32%).

Las dosis de IECA/ARA-II en estudios observacionales previos mostraron también una mayor heterogeneidad^{6-8,11-13}. La presión arterial sistólica fue mayor que en el ensayo ETIFIC. Al igual que en el ensayo ETIFIC, todos los estudios en los que se indicó haber dispuesto de enfermeras de IC^{8,11}, salvo 1, alcanzaron dosis objetivo el doble de altas que las de los estudios sin enfermeras de IC^{12,13}.

Por lo que respecta a los ARM, los 2 grupos del estudio ETIFIC alcanzaron dosis un 13% inferiores a las de los ECA. Resulta difícil realizar comparaciones con estudios observacionales, dada la baja prescripción de ARM en comparación con la del estudio ETIFIC (véase la [bibliografía del material adicional](#) [ECA: IECA^{14,15,35,36}, ARA-II³⁷⁻³⁹ y ARM^{40,42}; estudios observacionales^{23,26-31}]).

El número de visitas de las enfermeras de IC en el estudio ETIFIC no fue superior al de otros estudios de consultas especializadas en IC/enfermeras de IC, por lo que podría considerarse adecuado para garantizar un proceso de titulación cuidadoso.

Este estudio demostró también la no inferioridad en cuanto a mortalidad e ingresos hospitalarios. Además, hubo un número inferior de hospitalizaciones totales y de hospitalizaciones por IC en el grupo de enfermeras de IC, probablemente en relación con una dosis superior de BB y de IECA, un mayor número de visitas y la aplicación de una pauta flexible de diuréticos.

En los 2 grupos del estudio ETIFIC, la hospitalización por IC y la mortalidad a los 6 meses fueron inferiores a las descritas en la literatura, probablemente por la optimización terapéutica y la inclusión tan solo de pacientes con una IC diagnosticada *de novo*.

Se confirmó también la no inferioridad en los resultados clínicos a los 6 meses, y se demostró una mejora importante en la FEVI, el NT-proBNP, la

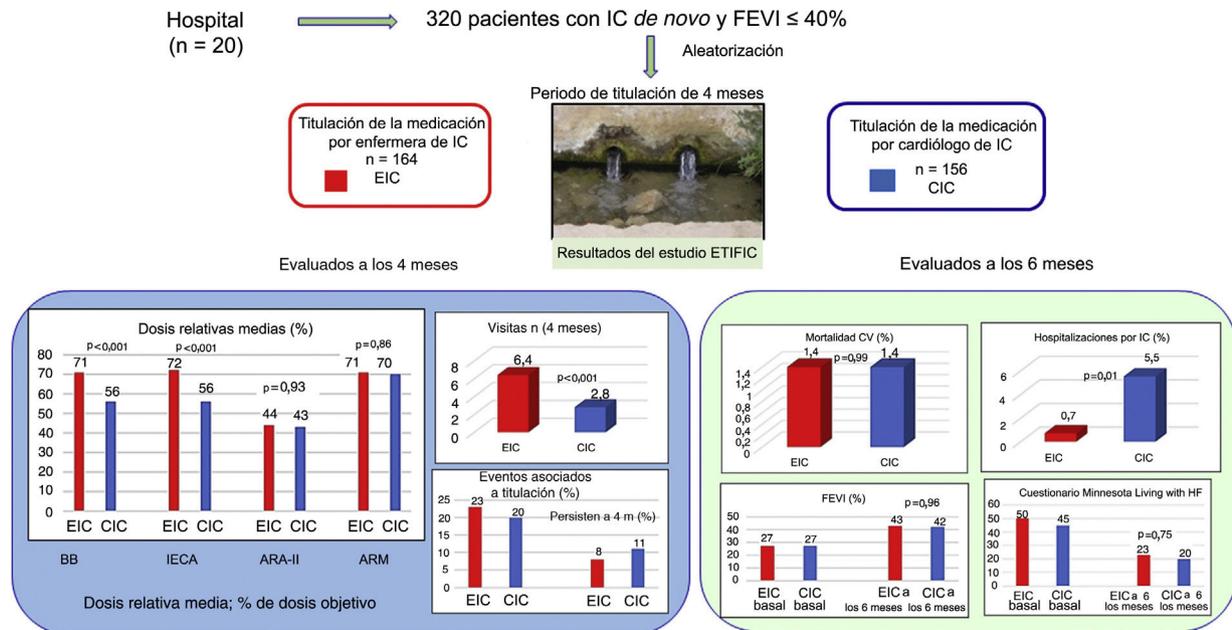


Figura 5. Cuadro de resultados. El ensayo ETIFIC es el primer ensayo multicéntrico aleatorizado que demuestra la no inferioridad de la titulación por enfermeras de IC en comparación con la titulación por cardiólogos de IC. ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; ARM: antagonistas del receptor de mineralocorticoides; BB: bloqueadores beta; CIC: cardiólogo de IC; CV: cardiovascular; EIC: enfermera de IC; FEV1: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC: insuficiencia cardíaca; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

clase NYHA, la prueba de los 6 min de marcha y la calidad de vida, sin que hubiera diferencias significativas entre los 2 grupos.

La mejora en los valores medios de la FEV1 tras la optimización en los 2 grupos del estudio ETIFIC (15%) fue superior a la alcanzada en los ECA de los BB (6%), los IECA (2,1%), los ARA-II (4,3%) y los ARM (3,4%) considerados por separado. Sin embargo, fue más próxima a la observada en los estudios observacionales en los que se evaluó la optimización de los fármacos de manera agrupada como sigue: un 22-70% de los pacientes mostraron una mejora de la FEV1 \geq 10% y un 51% superó la FEV1 del 35%. Esto respalda las prácticas descritas anteriormente² de reevaluación de la FEV1 tras la optimización y antes de considerar tratamientos como los desfibriladores cardíacos o la resincronización cardíaca.

El aumento de la distancia recorrida en la prueba de los 6 min de marcha en ambos grupos del estudio ETIFIC, $>$ 50 m después del proceso de titulación, según el estudio BIOSTAT podría estar asociado con una reducción significativa de las hospitalizaciones por IC y de la mortalidad.

El significativo deterioro observado en la calidad de vida basal, que fue similar al identificado en estudios previos tras un hospitalización, y la notable mejora a los 6 meses, similar a la de esos estudios tras la optimización en consultas especializadas de IC, muestran el beneficio aportado por este proceso.

El estudio específico de la titulación en función de la edad o el sexo y el estudio en profundidad de los factores asociados con la mejora de la FEV1, la calidad de vida y la prueba de los 6 min de marcha quedan fuera del alcance de ese estudio y podrían ser objeto de investigación futura (véase la [bibliografía del material adicional](#) [visitas⁴³; EA graves⁴³⁻⁴⁶; FEV1^{1,2,4-6,8-11,16,18,36,37,47-84}; prueba de los 6 min de marcha⁸⁵; calidad de vida^{26,86}]).

Puntos fuertes y limitaciones del estudio

La validez externa estuvo representada por 20 hospitales y 10 sistemas sanitarios diferentes. Los participantes estaban más próximos a una población de la práctica clínica real que los pacientes muy seleccionados de los ensayos aleatorizados de medicamentos por lo que respecta a sus comorbilidades. Sin embargo, la validez externa del estudio se ve limitada por la realización del ensayo ETIFIC en un único país. Otras limitaciones son las características del reclutamiento, la inclusión exclusiva de pacientes con una IC diagnosticada *de novo*, la edad relativamente baja de los pacientes y el bajo porcentaje de mujeres y de pacientes con cardiopatía isquémica. Los subestudios de los pacientes de más edad en el ensayo ETIFIC y las diferencias en función del sexo continúan siendo objeto de una investigación

más detallada. Además, podrían diseñarse otros estudios similares con la aplicación de este protocolo a pacientes con asistencia domiciliar, como la intervención de enfermeras de IC mediante visitas a domicilio con el apoyo de cardiólogos, o las intervenciones no presenciales, o en pacientes ingresados en otras áreas del hospital o en pacientes ambulatorios, con objeto de evaluar esta población vulnerable.

Consecuencias clínicas

La organización de la asistencia con una enfermera de IC responsable de la titulación de fármacos puede ser útil para mejorar la aplicación de las guías. Los requisitos del estudio ETIFIC en cuanto a enfermeras de IC, protocolos y evaluaciones podrían ser útiles también para mejorar los indicadores de calidad del proceso de titulación.

CONCLUSIONES

El estudio ETIFIC es el primer ensayo multicéntrico aleatorizado que ha demostrado la no inferioridad en seguridad y efectividad de la titulación de fármacos realizada por enfermeras de IC en comparación con la de los cardiólogos de IC en pacientes con IC *de novo* y FEV1 reducida ingresados en salas de cardiología. En el grupo de enfermeras de IC se alcanzaron dosis de BB y IECA superiores y el número total de hospitalizaciones y el de hospitalizaciones por IC fueron menores, con un mayor número de visitas ambulatorias. Las enfermeras de IC deben disponer de la capacitación, la experiencia y el tiempo suficientes, la prescripción de un cardiólogo de IC, el ritmo de titulación previsto, la posibilidad de consultar a un cardiólogo de IC, una lista de verificación de seguridad y evaluación del proceso.

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 2 fuentes de financiación fue patrocinada por la industria, y ambas son instituciones públicas. Los investigadores del estudio ETIFIC actuaron de manera independiente de los financiadores en lo relativo al diseño del estudio, la obtención, el análisis y la interpretación de

los datos, la elaboración de la versión inicial del artículo y la decisión de presentarlo para publicación.

CONFLICTO DE INTERESES

No se declara ninguno.

¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- La mortalidad y las hospitalizaciones por IC se reducen con la administración de BB, IECA, ARA-II y ARM a los pacientes con IC y FEVI reducida.
- Estos fármacos requieren una graduación de la dosis hasta llegar a la dosis objetivo, lo cual implica la necesidad de una supervisión clínica estrecha. El efecto es dependiente de la dosis.
- Las dosis subóptimas son frecuentes en la práctica clínica.

¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- El ETIFIC es el primer ensayo multicéntrico aleatorizado que demuestra la no inferioridad de la titulación por enfermera de IC en comparación con la titulación por cardiólogo de IC.
- Las enfermeras de IC alcanzaron dosis superiores de BB y IECA y un número inferior de hospitalizaciones por IC, sin aumento de los EA, aunque con un mayor número de visitas ambulatorias.
- La organización de la asistencia con una enfermera de IC responsable de la titulación puede ser útil para mejorar la aplicación de las guías de práctica clínica.
- Las enfermeras de IC deben disponer de la capacitación, la experiencia y el tiempo suficientes, la prescripción de un cardiólogo de IC, el ritmo de titulación previsto, la posibilidad de consultar a un cardiólogo de IC, una lista de verificación de seguridad y evaluación del proceso.

ANEXO. MATERIAL ADICIONAL

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.04.032>

BIBLIOGRAFÍA

- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37:2129-2200.
- McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2012;33:1787-1847.
- Delgado JF, Oliva J, Llano M, et al. Costes sanitarios y no sanitarios de personas que padecen insuficiencia cardiaca crónica sintomática en España. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:643-650.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al., 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure – Web Addenda. Disponible en: https://www.escardio.org/static_file/Escardio/Guidelines/ehw128_Addenda.pdf. Consultado 16 Abr 2020.
- Maggi AP, Anker SD, Dahlström U, et al. Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12,440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*. 2013;15:1173-1184.
- Crespo-Leiro MG, Segovia-Cubero J, González-Costello J, et al. Adecuación en España a las recomendaciones terapéuticas de la guía de la ESC sobre insuficiencia cardiaca: ESC Heart Failure Long-term Registry. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:785-793.
- Komajda M, Anker SD, Cowie MR, et al. QUALIFY Investigators. 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.
- Gheorghiadu M, Albert NM, Curtis AB, et al. Medication dosing in outpatients with heart failure after implementation of a practice-based performance improvement intervention: findings from IMPROVE HF. *Congest Heart Fail*. 2012;18:9-17.
- Juillière Y, Suty-Selton C, Riant E, et al. Prescription of cardiovascular drugs in the French ODIN cohort of heart failure patients according to age and type of chronic heart failure. *Arch Cardiovasc Dis*. 2014;107:21-32.
- Poelzl G, Altenberger J, Pacher R, et al. Austrian Working Group on Heart Failure. 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.
- Thorvaldsen T, Benson L, Dahlström U, et al. Use of evidence-based therapy and survival in heart failure in Sweden 2003-2012. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:503-511.
- Ouwerkerk W, Voors AA, Anker SD, et al. Determinants and clinical outcome of uptitration of ACE-inhibitors and beta-blockers in patients with heart failure: a prospective European study. *Eur Heart J*. 2017;38:1883-1890.
- 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.
- Marti CN, Fonarow GC, Anker SD, et al. Medication dosing for heart failure with reduced ejection fraction - opportunities and challenges. *Eur J Heart Fail*. 2019;21:286-296.
- Anguita Sánchez M, Lambert Rodríguez JL, Bover Freire R, et al. Tipología y estándares de calidad de las unidades de insuficiencia cardiaca: consenso científico de la Sociedad Española de Cardiología. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:940-950.
- Jaarsma T, Strömberg A, De Geest S, et al. Heart failure management programmes in Europe. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2006;5:197-205.
- Blue L, McMurray J. How much responsibility should heart failure nurses take? *Eur J Heart Fail*. 2005;7:351-361.
- Gustafsson F, Schou M, Videbaek L, et al. Danish Heart Failure Clinics Network. Treatment with beta-blockers in nurse-led heart failure clinics: titration efficacy and predictors of failure. *Eur J Heart Fail*. 2007;9:910-916.
- 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.
- Blue L, Lang E, McMurray JJ, et al. Randomised controlled trial of specialist nurse intervention in heart failure. *BMJ*. 2001;323:715-718.
- Kasper EK, Gerstenblith G, Hefter G, et al. A randomized trial of the efficacy of multidisciplinary care in heart failure outpatients at high risk of hospital readmission. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:471-480.
- Ansari M, Shlipak MG, Heidenreich PA, et al. Improving guideline adherence: a randomized trial evaluating strategies to increase beta-blocker use in heart failure. *Circulation*. 2003;107:2799-2804.
- Stewart S, Carrington MJ, Marwick TH, et al. Impact of home versus clinic-based management of chronic heart failure: the WHICH? (Which Heart Failure Intervention Is Most Cost-Effective & Consumer Friendly in Reducing Hospital Care) multicenter, randomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:1239-1248.
- Strömberg A, Mårtensson J, Fridlund B, Levin LA, Karlsson JE, Dahlström U. Nurse-led heart failure clinics improve survival and self-care behaviour in patients with heart failure: results from a prospective, randomised trial. *Eur Heart J*. 2003;24:1014-1023.
- DeBusk RF, Miller NH, Parker KM, et al. Care management for low-risk patients with heart failure: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2004;141:606-613.
- Mejert M, Kahan T, Persson H, et al. Limited long-term effects of a management programme for heart failure. *Heart Br Card Soc*. 2004;90:1010-1015.
- Thompson DR, Roebuck A, Stewart S. Effects of a nurse-led, clinic and home-based intervention on recurrent hospital use in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2005;7:377-384.
- Wierchowicki M, Poprawski K, Nowicka A, et al. A new programme of multidisciplinary care for patients with heart failure in Poznań: one-year follow-up. *Kardiol Pol*. 2006;64:1063-1070.
- Rao A, Walsh J. Impact of specialist care in patients with newly diagnosed heart failure: a randomised controlled study. *Int J Cardiol*. 2007;115:196.
- Patel H, Shafazand M, Ekman I, Höjgård S, Swedberg K, Schaufelberger M. Home care as an option in worsening chronic heart failure – a pilot study to evaluate feasibility, quality adjusted life years and cost-effectiveness. *Eur J Heart Fail*. 2008;10:675-681.
- Driscoll A, Currey J, Tonkin A, Krum H. Nurse-led titration of angiotensin converting enzyme inhibitors, beta-adrenergic blocking agents, and angiotensin receptor blockers for people with heart failure with reduced ejection fraction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009889.pub2>.
- 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.