

# SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO Y DE LA COMPOSICIÓN CORPORAL EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA.



## TESIS DOCTORAL

Paloma Gastelurrutia Soto  
Universidad de Granada

2011

Editor: Editorial de la Universidad de Granada  
Autor: Paloma Gastelurrutia Soto  
D.L.: GR 517-2012  
ISBN: 978-84-694-6004-7

**MEMORIA PRESENTADA POR**

Paloma Gastelurrutia Soto  
para optar al grado de Doctor

**DIRECTORES**

Antoni Bayes Genis  
Laura Tuneu Valls  
M<sup>a</sup> José Faus Dáder

—

Facultad de Farmacia  
Universidad de Granada  
Granada, 2011



D **Antoni Bayes Genis**, Doctor en Medicina, Profesor titular de la Universitat Autònoma de Catalunya.

**CERTIFICA:**

Que D<sup>a</sup> **Paloma Gastelurrutia Soto** ha realizado el trabajo de investigación titulado “**Seguimiento farmacoterapéutico y de la composición corporal en pacientes con insuficiencia cardiaca**” bajo mi dirección y que la presente memoria corresponde fielmente a los resultados obtenidos. En cumplimiento de la normativa vigente, me complace informar que se ha concluido y reúne los requisitos oportunos, por lo que se presenta para que pueda ser juzgado por el tribunal correspondiente.

Granada, Julio de 2011.

D<sup>a</sup> **Laura Tuneu Valls**, Doctora en Farmacia,

**CERTIFICA:**

Que D<sup>a</sup> **Paloma Gastelurrutia Soto** ha realizado el trabajo de investigación titulado “**Seguimiento farmacoterapéutico y de la composición corporal en pacientes con insuficiencia cardiaca**” bajo mi dirección y que la presente memoria corresponde fielmente a los resultados obtenidos. En cumplimiento de la normativa vigente, me complace informar que se ha concluido y reúne los requisitos oportunos, por lo que se presenta para que pueda ser juzgado por el tribunal correspondiente.

Granada, Julio de 2011.

D<sup>a</sup> **M<sup>a</sup> José Faus Dáder**, Doctora en Farmacia, Catedrática de la Universidad de Granada,

**CERTIFICA:**

Que D<sup>a</sup> **Paloma Gastelurrutia Soto** ha realizado el trabajo de investigación titulado “**Seguimiento farmacoterapéutico y de la composición corporal en pacientes con insuficiencia cardiaca**” bajo mi dirección y que la presente memoria corresponde fielmente a los resultados obtenidos. En cumplimiento de la normativa vigente, me complace informar que se ha concluido y reúne los requisitos oportunos, por lo que se presenta para que pueda ser juzgado por el tribunal correspondiente.

Granada, Julio de 2011.

## **Agradecimientos**

A pesar de que los agradecimientos son lo que primero aparece en el documento final, es el último capítulo que he escrito y el que más me ha costado. “Haciendo la tesis” es una frase que llevo repitiendo ya bastante tiempo y eso supone que en este largo periodo he pasado por distintas fases en las que me han acompañado muchas personas. Desde que comenzó la idea de realizar un trabajo de investigación, en la época en la que vivía en Londres, pasando por el primer periodo en el Sant Pau de Barcelona, el máster en Granada y el DEA, el segundo y largo periodo de vuelta en el Sant Pau y la finalización de una etapa y el comienzo de otra nueva en Can Ruti, en Badalona.

No me gustaría dejarme a nadie, porque quiero dedicar este trabajo a todas las personas que están o han estado a mi lado, aunque con lo desastre que soy, no tengo ninguna garantía de éxito. Sin embargo, ahí va:

A todas las personas que me han hecho entusiasmarme por una práctica de la profesión menos cómoda, pero mucho más estimulante: especialmente a mi padre que puso la semillita con el Congreso de San Sebastián; al Grupo de Atención Farmacéutica de la Universidad de Granada, con el que tuve mi primer contacto en Sevilla, por darme las bases para aplicarla siendo M<sup>a</sup> José la primera que apostó por mí becándome; y a Laura con su vitalidad y preocupación por los pacientes.



A todos con los que he compartido momentos de trabajo: al servicio de farmacia del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, a los técnicos por hacer más agradables las horas de guardia, a mis ex-compañeras de la Farmacia Ambulatoria, a los “resis”, adjuntos, la jefa... farmacéuticos en general, ¡qué os voy a decir! ¡Os echo mucho de menos! Los gabinetes de crisis, las charlas de sobremesa, las confidencias en horas de guardia, la música, la resolución de dudas, las risas... Al equipo de la unidad de insuficiencia cardiaca, por enseñarme tanto y hacerme sentir parte de una familia, con una “mami” y todo. A mis epidemiólogos/estadísticos favoritos Pepe, Ignasi y Andreu. A mis nuevos compañeros en el Hospital Germans Trias i Pujol (Can Ruti, vaya), que hacen que merezcan la pena las horas de transporte urbano. A Toni, un jefe que parece que nunca perderá la ilusión. Y, claro, a todos los pacientes con los que he aprendido farmacia, cardiología y mucho sobre la vida.

Y por último a mis amigos, especialmente a mis chicas que me acompañan en Barcelona, que han puesto mucho esfuerzo en entender eso de los artículos y la tesis, y a las que están lejos: País Vasco, Londres... A mi familia, ya preocupada por cuándo terminaba, especialmente a mis hermanas Blanca y Elena, y a mi padre y madre, que siempre me han apoyado y me han dado libertad para cualquier nuevo proyecto que quisiera emprender. Y a Aitor que ha llenado de luz mi vida.



**A toda mi familia**



# ÍNDICE

<b>PAG. 1</b>	<b>1. RESUMEN</b>
<b>PAG. 9</b>	<b>2. INTRODUCCIÓN</b> 2.1. La insuficiencia cardiaca: definición y fisiopatología. 2.2. El tratamiento de la IC. 2.3. Epidemiología y problemas del manejo de los pacientes con insuficiencia cardiaca. 2.4. La morbi-mortalidad relacionada con la medicación y su manejo. 2.5. El seguimiento farmacoterapéutico: proceso asistencial estandarizado centrado en el paciente. 2.6. El farmacéutico en el equipo multidisciplinar de la insuficiencia cardiaca. 2.7. La investigación cualitativa en las ciencias de la salud 2.8. La paradoja de la obesidad en la insuficiencia cardiaca. 2.9. El análisis del vector bioimpedancia.
<b>PAG. 49</b>	<b>3. JUSTIFICACIÓN</b>
<b>PAG. 53</b>	<b>4. OBJETIVOS</b>
<b>PAG. 57</b>	<b>5. PACIENTES Y MÉTODO</b>
<b>PAG. 61</b>	<b>6. RESULTADOS: ANÁLISIS DEL PERFIL FARMACOTERAPÉUTICO Y DE LA COMPOSICIÓN CORPORAL EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA; SERIE DE ARTÍCULOS</b>
<b>PAG. 93</b>	<b>7. DISCUSIÓN</b>
<b>PAG. 101</b>	<b>8. CONCLUSIONES</b>
<b>PAG. 105</b>	<b>9. PROPUESTAS Y RECOMENDACIONES</b>
<b>PAG. 109</b>	<b>10. APORTACIONES. DIVULGACIÓN Y VISIBILIDAD</b>
<b>PAG. 115</b>	<b>11. REFERENCIAS</b>
<b>PAG. 139</b>	<b>12. ANEXOS</b>



## **ABREVIATURAS**

**ACC/AHA:** *American College of Cardiology/American Heart Association*

**AINE:** antiinflamatorio no esteroideo

**ARA II:** antagonista de los receptores de angiotensina II

**BIVA:** *bioimpedance vector análisis*, análisis del vector bioimpedancia

**CF:** clase funcional

**DAI:** desfibrilador automático implantable

**ECA:** Enzima convertidora de angiotensina

**FEVI:** fracción de eyección del ventrículo izquierdo

**H<sub>2</sub>O:** agua

**IC:** Insuficiencia cardiaca

**IECA:** inhibidor de enzima convertidora de angiotensina

**IMC:** índice de masa corporal

**kHz:** kilo hercio

**mmHg:** miligramos de mercurio

**MUSIC:** MUerte Súbita en Insuficiencia Cardiaca

**NA:** noradrenalina

**NTproBNP:** fracción aminoterminal del péptido natriurético tipo B

**NYHA:** *New York Heart Association*

**PA:** *phase angle*, ángulo de fase

**PRM:** problema relacionado con la medicación

**PS:** problema de salud

**R:** Resistencia

**RAA:** renina-angiotensina-aldosterona

**RAM:** reacción adversa a medicamentos

**RNM:** resultado negativo asociado a la medicación

**RR:** riesgo relativo

**rRNM:** riesgo de un resultado negativo asociado a la medicación

**SNS:** sistema nervioso simpático

**UIC:** unidad de insuficiencia cardiaca

**WONCA:** organización mundial de médicos de familia

**Xc:** reactancia





# 1. **RESUMEN**



La insuficiencia cardiaca (IC) es un síndrome clínico en el que el corazón no es capaz de cumplir con los requerimientos del organismo en cuanto al suministro de sangre. Los pacientes que padecen IC constituyen una población de riesgo de tener una alta prevalencia de morbilidad relacionada con la medicación debida a: su pluripatología, que afecta a la farmacocinética de los fármacos; su polimedicación, que contribuye a posibles interacciones, efectos adversos y mala adherencia; y su edad avanzada y disfuncionalidad física, que pueden contribuir a confusiones, olvidos o malas manipulaciones. Por ello, se considera una población que obtendría grandes beneficios del Seguimiento Farmacoterapéutico, el cual permitiría prevenir y resolver este tipo de morbilidad mediante intervenciones farmacéuticas.

Debido a la necesidad de responder a preguntas subjetivas generadas en la práctica clínica, se ha dado una introducción gradual de las técnicas cualitativas en este campo. Con ellas se consigue analizar en mayor profundidad resultados generados por un componente preliminar cuantitativo, produciendo datos descriptivos. Este tipo de metodología permitiría, una vez determinados cuáles son los problemas de salud que más frecuentemente aparecen en relación a la medicación en los pacientes con IC, analizar las dificultades que experimentan los médicos en su manejo, para tener las bases para poder afectar positivamente la práctica clínica.

Por otro lado, la obesidad es un factor de riesgo de desarrollar IC bien conocido y está alcanzando proporciones sin precedente. Sin embargo, por razones que aún no se han esclarecido, los pacientes con IC obesos tienen mejor pronóstico que los que tienen un peso normal: A este hecho se le ha llamado la paradoja de la obesidad. Ésta ha sido fundamentalmente estudiada para muerte global (por cualquier causa), sin embargo, hay pocos datos sobre los efectos del índice de masa corporal (IMC) sobre la muerte por fallo de bomba o la muerte súbita, los dos tipos más frecuentes de muerte de origen cardíaco en pacientes con IC.

La estimación de sobrepeso y obesidad mediante el IMC podría ser errónea en pacientes que cursan con congestión, como puede ser el caso de los pacientes con IC. La bioimpedancia es un método no invasivo de análisis de composición corporal útil en la valoración de la hidratación de tejidos blandos. Se ha estudiado en IC en diferentes as-

pectos como la cardiografía por impedancia o como método de monitorización a domicilio en sistemas de telemedicina, pero existen pocos datos sobre el análisis de los componentes del vector de impedancia (BIVA-*Bioimpedance Vector Analysis*-) en IC.

El objetivo general de esta tesis es demostrar el impacto de la incorporación de un farmacéutico en una unidad de insuficiencia cardíaca. Para ello se han realizado una serie de estudios recogidos en las siguientes publicaciones:

**I** — Análisis del perfil farmacoterapéutico de los pacientes con IC, del papel del farmacéutico y sus repercusiones clínicas:

- Estudio cuantitativo en el que se analizan los resultados negativos asociados a la medicación (RNMs) y los riesgos de que aparezcan (rRNMs) en una cohorte de pacientes ambulatorios con IC, las causas de los mismos y los resultados de las intervenciones farmacéuticas para solucionarlos o prevenirlos (publicación 1).

▷ Gastelurrutia P, Benrimoj SI, Espejo J, Tuneu L, Mangues MA, Bayes-Genis A. **Negative clinical outcomes associated with drug-related problems in heart failure outpatients: Impact of a pharmacist in an HF multidisciplinary clinic.** *Journal of Cardiac Failure* 2011 Mar;17(3):217-23.

- Estudio cualitativo en el que se analizan las dificultades en el manejo de problemas de salud frecuentemente detectados como RNMs/rRNMs en una cohorte de pacientes ambulatorios con IC (publicación 2).

▷ Gastelurrutia P, Gastelurrutia MA, Faus MJ, Bayes-Genis A. **Common Health Problem Management Uncertainties in Heart Failure: A Qualitative Study.** Submitted.

**II** — Análisis del pronóstico de los pacientes con IC en función de su composición corporal y la bioimpedancia como método alternativo al IMC para la valoración de dichos pacientes:

- Estudio cuantitativo de la influencia de la obesidad y el sobrepeso en la muerte súbita cardiaca (publicación 3).

▷ Gastelurrutia P, Pascual-Figal D, Vazquez R, Cygankiewicz I, Shamagian LG, Puig T, Ferrero A, Cinca J, Bayes- Luna A, Bayes-Genis A on behalf of the MUSIC (MUerte Súbita en Insuficiencia Cardíaca) Investigators. **Obesity Paradox and Risk of Sudden Death in Heart Failure: Results from the Muerte Súbita en Insuficiencia Cardíaca (MUSIC) Study.** American Heart Journal 2011 Jan;161(1):158-64.

- Estudio cuantitativo del análisis del vector de impedancia bioeléctrica en la detección del estado de hidratación de los pacientes con IC (publicaciones 4 y 5).

▷ Nescolarde L, Gastelurrutia P, Calpe J, Hernández R, Bayés-Genis A, Rosell-Ferrer J. **Comment on “Is bioelectrical impedance vector analysis of value in the elderly with malnutrition and impaired functionality?”** Nutrition 2009 Mar;25(3):370-1.

▷ Gastelurrutia P, Nescolarde L, Rosell-Ferrer J, Domingo M, Ribas N, Bayes-Genis A. **Bioelectrical impedance vector analysis (BIVA) in stable and non-stable heart failure patients: A pilot study.** International Journal of Cardiology 2011 Jan 21;146(2):262-4.

A lo largo de un seguimiento de 6 meses, a la mayoría de los 97 pacientes incluidos se les detectó al menos un RNM/rRNM. El tipo de RNM más frecuentemente detectado fue un problema de salud por

falta de tratamiento farmacológico, mientras que el rRNM fue por utilizar un fármaco que no era seguro en el paciente. El PRM (problema relacionado con la medicación) asociado más frecuentemente en dicha población fue “problema de salud insuficientemente tratado”. Dichos problemas de salud fueron: anemia, hiperuricemia, diabetes mellitus y riesgo de gastrolesión. La mayoría de las intervenciones farmacéuticas fueron aceptadas bien por los médicos o por los pacientes, asociándose con una mejora clínica o prevención de un posible problema de salud.

Como dificultades en el manejo de dichos problemas de salud que frecuentemente se trataban de manera insuficiente, a pesar de existir una terapia farmacológica apropiada para ello (anemia, hiperuricemia, diabetes mellitus y riesgo de gastrolesión) se señalaron: 1) La falta de interacción con otros especialistas, especialmente endocrinólogos y nefrólogos, para un aproximamiento más global a estos pacientes con múltiples comorbilidades. 2) La falta de recomendaciones específicas para el manejo de las mismas en las guías clínicas de IC.

En cuanto a la paradoja de la obesidad, el hecho de que los pacientes obesos con IC tienen mejor pronóstico que los pacientes con peso dentro de la normalidad, se ha llegado a la conclusión de que afecta a la muerte por cualquier causa y la muerte por fallo de bomba, sin embargo no a el riesgo de muerte súbita.

Además, se ha demostrado que la asociación entre el IMC y la composición corporal observada en individuos sanos, no se puede asumir en estados patológicos.

Sin embargo, el método BIVA es un método útil para el análisis de la hidratación de los tejidos blandos sin tener que asumir un peso seco. Al separar un grupo de pacientes con IC según un score de gravedad clínica (CDSS) derivado de los criterios de Framingham: grupo G1 ( $CDSS \leq 2$ ) de compensados y G2 ( $CDSS > 2$ ) de descompensados, se observó que: 1) Los vectores individuales de más de 2 tercios de los pacientes de G2 y alrededor de 1 tercio de G1 se localizaron en la región de hidratación (más allá del percentil 75) de las elipses de tolerancia. 2) Los vectores media de los pacientes con IC fueron más cortos (sobrecarga de líquidos) y con un ángulo de fase más pequeño (menos tejido blando) que la población de referencia en las elipses de confianza (95% de los puntos individuales

de la población). Además, se identificó en el gráfico *Z-score* (gráfico en el que se pueden representar distintas poblaciones para su comparación) la región en la que se localizan los pacientes con IC compensados y los descompensados. Por último, se desarrolló un nuevo índice IC-impedancia, compuesto por una variable de BIVA relacionada con la sobrecarga de líquido (R/H) y un biomarcador cardiaco (NTproBNP), que fue significativamente más bajo en pacientes con IC descompensada.

En conclusión, en este estudio se demuestra que la inclusión de un farmacéutico en un equipo multidisciplinar de IC para realizar tareas de seguimiento farmacoterapéutico, es clínicamente beneficiosa para los pacientes y favorece la percepción de los RNMs en los especialistas en IC, especialmente aquellos problemas de salud que no son la propia IC. Frente a los obstáculos para el correcto manejo de comorbilidades frecuentes en estos pacientes como la anemia, hiperuricemia, diabetes mellitus y riesgo de gastrolesión, se señala que se deberían definir vías concretas para derivar a estos pacientes con múltiples comorbilidades a otros servicios y que deberían aparecer recomendaciones específicas sobre el tratamiento de dichas comorbilidades en las guías clínicas de IC, como posibles estrategias para mejorar ese manejo.

Además, este trabajo concluye que la paradoja de la obesidad afecta a la muerte por cualquier causa y la muerte por fallo de bomba, sin embargo no al riesgo de muerte súbita. En cuanto al IMC, se corrobora que su asociación con la composición corporal observada en individuos sanos, no se puede asumir en la IC y que la hiperhidratación es un factor limitante para la utilización de dicho índice. Como método alternativo para evaluar la composición corporal en estos pacientes hiperhidratados, haciendo especial hincapié en la evaluación de la hidratación, se propone el uso del BIVA que puede añadir información a la exploración clínica y el NT-proBNP, incluso detectando hidratación sub-clínica.





**2.**

# **INTRODUCCIÓN**



## **2. 1. LA INSUFICIENCIA CARDIACA: DEFINICIÓN Y FISIOPATOLOGÍA.**

La insuficiencia cardiaca (IC) es un síndrome clínico en el que el corazón no es capaz de cumplir con los requerimientos del organismo en cuanto al suministro de oxígeno. Durante las dos últimas décadas, las definiciones de la IC han cambiado desde aquellas que enfatizaban un problema fisiológico específico (como hemodinámico, de consumo de oxígeno o capacidad de ejercicio) a la del síndrome crónico que enfatiza los signos y síntomas<sup>1,2,3</sup>. Este síndrome está caracterizado por una triada típica de síntomas (disnea, fatiga y/o edemas), signos (taquicardia, taquipnea, crepitantes pulmonares, aumento de la presión venosa yugular, edema periférico o hepatomegalia) y una evidencia de alteración cardiaca estructural o funcional (cardiomegalia, tercer ruido cardiaco, murmullos cardiacos, electrocardiograma patológico o aumento de los niveles de péptidos natriuréticos) (Tabla 1), causados por el bajo gasto, y/o la congestión sistémica y/o pulmonar por retención de fluidos y disminución en la excreción de sal, que aparecen por una serie de mecanismos neurohormonales y proinflamatorios<sup>3,4</sup>. La inclusión del término funcional en la nueva definición resulta pertinente, pues permite abarcar a un numeroso grupo de pacientes que presentan el síndrome clínico (Tabla 2) y no siempre presentan anomalías estructurales en los estudios morfológicos, aquellos con fracción de eyección normal<sup>5</sup>. En casos dudosos en los que no se puede establecer un diagnóstico certero tras realizarse las pruebas diagnósticas oportunas, la respuesta clínica al tratamiento puede ayudar para establecer el diagnóstico<sup>5</sup>.

**Tabla 1.**  
**Definición de la insuficiencia cardiaca**

La insuficiencia cardiaca es un síndrome clínico en el que los pacientes presentan las siguientes características:

**SÍNTOMAS TÍPICOS DE INSUFICIENCIA CARDIACA**

(Falta de aire en reposo o durante el ejercicio, fatiga, cansancio, inflamación de tobillos)

**SIGNOS TÍPICOS DE INSUFICIENCIA CARDIACA**

(Taquicardia, taquipnea, estertores pulmonares, derrame pleural, elevación de la presión yugular venosa, edema periférico, hepatomegalia)

**EVIDENCIA OBJETIVA DE UNA ANOMALÍA ESTRUCTURAL O FUNCIONAL DEL CORAZÓN EN REPOSO**

(Cardiomegalia, tercer sonido, soplos cardiacos, anomalías electrocardiográficas, concentraciones elevadas de péptidos natriuréticos)

Las manifestaciones más frecuentes se presentan en la Tabla 2.

**Tabla 2.**  
**Manifestaciones clínicas frecuentes**  
**en la insuficiencia cardiaca**

<b>CARACTERÍSTICA CLÍNICA DOMINANTE</b>	<b>SÍNTOMAS</b>	<b>SIGNOS</b>
Edema/congestión periféricos	Falta de aire, fatiga, cansancio, anorexia	Edema periférico, elevación de la presión yugular venosa, edema pulmonar, hepatomegalia, ascitis, sobrecarga de fluidos (congestión), caquexia
Edema pulmonar	Falta de aire grave en reposo	Crepitantes o estertores pulmonares, derrame; taquicardia, taquipnea
Shock cardiogénico (síndromes de bajo gasto)	Confusión, debilidad, miembros periféricos fríos	Mala perfusión periférica, presión sistólica <90 mmHg; anuria u oliguria
Presión arterial elevada (insuficiencia cardiaca hipertensiva)	Falta de aire	Presión arterial elevada, hipertrofia ventricular izquierda y fracción de eyección conservada
Insuficiencia cardiaca derecha	Falta de aire, fatiga	Evidencia de disfunción ventricular derecha; presión yugular venosa elevada, edema periférico, hepatomegalia, congestión intestinal

Los pacientes con IC sufren una alta morbi-mortalidad que generalmente requiere de numerosas visitas y re-hospitalizaciones<sup>6</sup>. Algunas de las causas más frecuentes de re-hospitalización es la falta de adherencia al tratamiento y la no identificación, o identificación demasiado tardía, de los signos de desestabilización de la enfermedad. Estos signos están relacionados con la retención de fluidos en forma de edemas de las extremidades inferiores, ascitis o congestión a nivel pulmonar.

Existen dos clasificaciones para la gravedad de la IC (Tabla 3). La primera se basa en los síntomas y en la capacidad de ejercicio (clasificación funcional de la NYHA)<sup>7,8</sup>, siendo la que se utiliza en la práctica clínica y en los distintos ensayos clínicos. La segunda clasificación describe distintos grados de IC basados en cambios estructurales y síntomas. En ella, los pacientes con IC instaurada son los de los grados C y D<sup>1</sup>.

**Tabla 3.**  
**Clasificación de la insuficiencia cardiaca según la anomalía estructural (ACC/AHA)<sup>1</sup> o según síntomas relacionados con la capacidad funcional (NYHA)<sup>9</sup>**

**Clasificación funcional de la NYHA.**

Severidad basada en síntomas y actividad física.

**Clase I** Sin limitación de la actividad física. El ejercicio físico normal no causa fatiga, palpitaciones o disnea.

**Clase II** Ligera limitación de la actividad física, sin síntomas en reposo; la actividad física normal causa fatiga, palpitaciones o disnea.

**Clase III** Acusada limitación de la actividad física, sin síntomas en reposo; cualquier actividad física provoca la aparición de los síntomas.

**Clase IV** Incapacidad de realizar actividad física; los síntomas de la insuficiencia cardiaca están presentes incluso en reposo y aumentan con cualquier actividad física.

**Estadios de la insuficiencia cardiaca según la clasificación de la ACC/AHA.**

Estadio de la insuficiencia cardiaca basada en la estructura y el daño en el músculo cardiaco.

**Estadio A** Con alto riesgo de insuficiencia cardiaca. Anomalía estructural o funcional no identificada; sin signos ni síntomas.

**Estadio B** Enfermedad cardiaca estructural desarrollada claramente en relación con insuficiencia cardiaca, pero sin signos ni síntomas.

**Estadio C** Insuficiencia cardiaca sintomática asociada a enfermedad estructural subyacente.

**Estadio D** Enfermedad cardiaca estructural avanzada y síntomas acusados de insuficiencia cardiaca en reposo a pesar de tratamiento médico máximo.

Otra clasificación importante es la que distingue la IC estable, de un episodio agudo de descompensación o de debut. En la práctica clínica, se utiliza un *score* clínico basado en los criterios de Framingham que permite diagnosticar un paciente con IC descompensada cuando el resultado es  $>2$ . Existen una serie de criterios mayores, a los que se les da un valor de 1, y criterios menores, con un valor de 0,5 (Tabla 4). La puntuación total se calcula mediante la suma de los criterios presentes en el paciente<sup>10,11</sup>.

**Tabla 4.**  
**Score clínico basado en los criterios de Framingham.**

	VALOR
<b>CRITERIOS MAYORES</b>	
Disnea paroxística nocturna .....	1,0
Crepitantes basales .....	1,0
Reflujo hepatoyugular positivo .....	1,0
Presencia de tercer ruido cardiaco .....	1,0
<b>CRITERIOS MENORES</b>	
Ortopnea .....	0,5
Reducción de la tolerancia al ejercicio .....	0,5
Taquicardia basal en reposo .....	0,5
Presión venosa yugular $>4$ cm .....	0,5
Hepatomegalia .....	0,5
Edema periférico .....	0,5



La insuficiencia cardiaca es considerada un síndrome progresivo que se da muchas veces como resultado del proceso de envejecimiento mediado por cambios biológicos y fisiológicos<sup>4</sup>. Por otro lado, casi cualquier enfermedad cardiovascular puede llevar a insuficiencia cardiaca. Las causas más comunes de disfunción miocárdica por la alta prevalencia de estas enfermedades cardiovasculares incluyen daño del músculo cardiaco por enfermedad isquémica, postcarga y resistencia vascular aumentada por hipertensión, y aumento de la frecuencia cardiaca por arritmias como la fibrilación auricular<sup>3</sup>. Actualmente, la IC es considerada como el resultado de desórdenes estructurales y funcionales cardiacos que afectan el llenado y vaciado ventricular, y que en líneas generales se clasifica en:

- Insuficiencia cardiaca diastólica, IC con fracción de eyección conservada o IC con función sistólica conservada.
- Insuficiencia cardiaca sistólica o IC con fracción de eyección deprimida.

Los primeros modelos de IC basados en teorías hemodinámicas o cardiocirculatorias se centraron en el uso de diuréticos inótropos y vasodilatadores. Posteriormente, el modelo neurohormonal enfatizó la progresión de una insuficiencia asintomática a una sintomática: La IC es un proceso progresivo que comienza con un daño a nivel cardiaco que impide su contracción o su relajación, o una situación de alto gasto como puede ser una anemia (Tabla 5). Dicho daño puede aparecer de manera aguda, como un infarto agudo de miocardio, o de manera lenta, como una hipertensión mantenida.

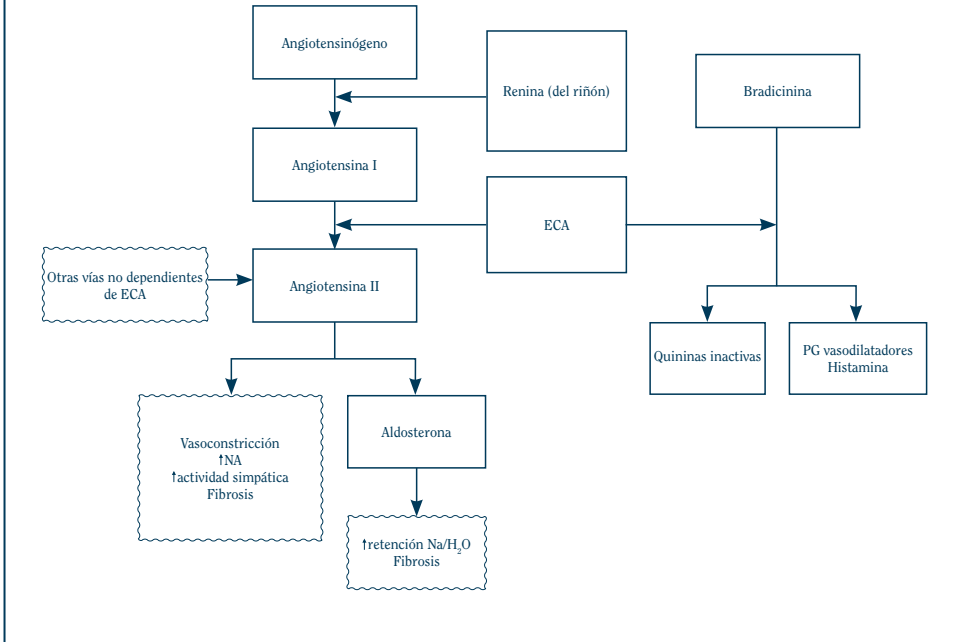
**Tabla 5.**  
**Posibles etiologías de la insuficiencia cardiaca<sup>12</sup>**

TIPO DE CAUSA	EJEMPLOS FRECUENTES
<b>CAUSAS PREDISPONENTES</b>	
Etiológica	Enfermedad coronaria, enfermedad cardiaca congénita
Probablemente etiológica	HTA, diabetes, historia de fiebre reumática
No etiológica	Edad, sexo masculino, obesidad, hábito tabáquico
<b>CAUSAS DETERMINANTES</b>	
Cardiomiopatía	Primaria: C. dilatada, hipertófica y restrictiva Secundaria: C. isquémica, infecciosa, tóxica y metabólica
Sobrecarga ventricular	Presión: HTA, estenosis aórtica/pulmonar, hipertensión pulmonar Volumen: Insuficiencia valvular, <i>shunts</i>
Llenado ventricular alterado	Hipertrofia ventricular, estenosis mitral/tricuspídea, tumores, taponamiento cardiaco, pericarditis constrictiva
Arritmias	Bradycardia, taquicardia, taquicardiomiopatía
<b>CAUSAS PRECIPITANTES</b>	
Cardiacas	Cardiopatía isquémica, fármacos inotrópicos negativos (antagonistas del calcio, betabloqueantes, antiarrítmicos...)
Extra-cardiacas	Infecciones, incumplimiento del tratamiento, embolismo pulmonar, anemia, fármacos (AINEs), cirugía, esfuerzo, sustancias tóxicas

HTA: hipertension arterial, C.: cardiomiopatía, AINE: antiinflamatorio no esteroideo.

La disminución de la capacidad de bomba del corazón pone en marcha una serie de mecanismos compensatorios para conseguir mantener un adecuado gasto cardiaco. Estos mecanismos compensatorios incluyen a) taquicardia y aumento de la contractibilidad cardiaca mediante la activación del sistema nervioso simpático (SNS), b) aumento de la precarga para aumentar el volumen de eyección por el mecanismo de Frank-Starling y la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAA) por la baja presión de perfusión del riñón, c) vasoconstricción para redistribuir el flujo sanguíneo y d) hipertrofia y remodelado ventricular<sup>13</sup>. Estos mecanismos son capaces de conservar la función de bomba del ventrículo izquierdo a corto plazo. Sin embargo, a largo plazo, llevan a un remodelado de dicho ventrículo con un empeoramiento de la función cardiaca. Así como la activación del SNS disminuye con la progresión de la IC, la activación del sistema RAA persiste, limitando la eliminación de líquidos en estos pacientes y produciendo fibrosis cardiaca intersticial por medio de la aldosterona (Figura 1). Este modelo es el que ha sentado las bases de la utilización de inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (IECAs), antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II) y betabloqueantes en la IC<sup>4</sup>.

**Figura 1.**  
**Sistema renina-angiotensina-aldosterona.**



ECA: Enzima convertidora de angiotensina; NA: noradrenalina.

## 2.2. EL TRATAMIENTO DE LA IC.

Los objetivos del tratamiento de la insuficiencia cardiaca son:

- a** — Aliviar los síntomas y mejorar la calidad de vida del paciente.
- b** — Prevenir las descompensaciones y la progresión de la enfermedad.
- c** — Reducir la mortalidad a corto y medio plazo.

Para ello, el tratamiento se sustenta en dos pilares: las medidas higiénico-dietéticas y el tratamiento farmacológico. Además, en algunos casos es necesario recurrir a medidas intervencionistas como la cirugía coronaria, de remodelado ventricular o valvular, colocación de marcapasos o desfibriladores automáticos implantables (DAI), y en última medida, el trasplante cardiaco.

En cuanto a las medidas higiénico-dietéticas, es fundamental el autocontrol del paciente para que sea capaz de identificar los signos y síntomas de la enfermedad, y el seguimiento de una dieta baja en sal y con restricción en la ingesta de líquidos para disminuir la retención de los mismos<sup>3</sup>.

En referencia al tratamiento farmacológico, es fundamental detectar y considerar el tratamiento de las comorbilidades cardiovasculares (isquemia/enfermedad coronaria, hipertensión, disfunción valvular, disfunción diastólica, fibrilación auricular, arritmias ventriculares, bradicardia) y no cardiovasculares (anemia, enfermedad pulmonar, disfunción renal, disfunción tiroidea) más frecuentes. La **Figura 2** recoge el algoritmo donde se incluyen los fármacos recomendados para el tratamiento de la IC. Según las Guías de la Sociedad Europea de Cardiología<sup>5</sup>, el tratamiento farmacológico es el siguiente:

**a — Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)** Se recomiendan los IECA como tratamiento de primera línea para los pacientes con la función sistólica ventricular izquierda reducida, expresada como una fracción de eyección inferior a la normal (<40-45%), sintomáticos o asintomáticos (grado de recomendación I, nivel de evidencia A-Anexo 1). Los pacientes que presenten retención de líquidos serán tratados con IECA y diuréticos (grado de recomendación I, nivel de evidencia B). Las dosis de IECA se regulan de acuerdo con las dosis efectivas utilizadas en grandes ensayos clínicos sobre IC (grado de recomendación I, nivel de evidencia A) y no se regulan exclusivamente sobre la base de la mejoría de los síntomas (grado de recomendación I, nivel de evidencia C). La dosis de IECA siempre se inicia al nivel más bajo para aumentar posteriormente hasta alcanzar la dosis «objetivo». Los IECA mejoran la supervivencia, los síntomas, la capacidad funcional y reducen las hospitalizaciones de los pacientes con IC moderada y severa y disfunción sistólica ventricular izquierda. Estos hallazgos se demostraron en dos estudios, el CONSENSUS<sup>14</sup> (una reducción del riesgo relativo (RR) de mortalidad del 27%) y el SOLVD-Treatment<sup>15</sup> (una reducción del RR de la mortalidad del 16% y de los ingre-

sos hospitalarios por empeoramiento de la IC del 26%). Se inicia también tratamiento con IECA en los pacientes con signos o síntomas de IC, aunque éstos sean transitorios, tras la fase aguda del infarto de miocardio, para mejorar la supervivencia y reducir los reinfartos y rehospitalizaciones por IC (grado de recomendación I, nivel de evidencia A).

Los efectos adversos importantes asociados a los IECA son la tos, la hipotensión, la insuficiencia renal, la hiperpotasemia, el síncope y el angioedema. El tratamiento con IECA está contraindicado en presencia de estenosis arterial renal bilateral y angioedema durante tratamiento previo con IECA (grado de recomendación III, nivel de evidencia A). Se recomienda la monitorización regular de la función renal: 1) antes del inicio del tratamiento, 1-2 semanas después de cada incremento de la dosis y a intervalos de 3-6 meses; 2) cuando se incrementa la dosis de IECA o cuando se inician nuevos tratamientos que puedan afectar a la función renal (como antagonistas de la aldosterona o bloqueadores de los receptores de la angiotensina); 3) en los pacientes con disfunción renal pasada o presente o alteración de los electrolitos, se realizarán controles más frecuentes; 4) durante cualquier hospitalización.

**b — Antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA II)** Los ARA-II son la alternativa de elección si hay contraindicaciones o intolerancia a los IECA (para los pacientes que desarrollan tos y angioedema asociados a los IECA (grado de recomendación I, nivel de evidencia A) para mejorar la morbilidad y la mortalidad (grado de recomendación I, nivel de evidencia B). En los dos ensayos clínicos fundamentales, Val-HeFT y CHARM-Added<sup>16,17</sup> el tratamiento con ARA II redujo el riesgo de hospitalización por empeoramiento de la IC (una reducción del RR del 24% en Val-HeFT y del 17% en CHARM-Added), pero no el de hospitalización por todas las causas. También demostraron que el tratamiento con ARA II mejora los síntomas y la calidad de vida. Estos beneficios fueron adicionales a los obtenidos con el tratamiento convencional. En relación con la

mortalidad y la morbilidad, los ARA-II e IECA parecen tener una eficacia similar en la IC crónica (grado de recomendación IIa, nivel de evidencia B). En el estudio VALIANT<sup>18</sup> se observó que el valsartán no fue inferior al captopril. En otro estudio similar sobre el losartán, OPTIMAAL<sup>19,20</sup>, no se demostró la no inferioridad de este fármaco comparado con el captopril. En el infarto agudo de miocardio con signos de IC o disfunción ventricular izquierda, los ARA-II e IECA tienen un efecto similar o equivalente sobre la mortalidad (grado de recomendación I, nivel de evidencia B).

En pacientes con síntomas persistentes se puede considerar el tratamiento combinado de ARA-II e IECA para reducir la mortalidad (grado de recomendación IIa, nivel de evidencia B) y reducir los ingresos hospitalarios por IC (grado de recomendación I, nivel de evidencia A).

**c — Diuréticos de asa y tiazídicos** Los diuréticos son esenciales para el tratamiento sintomático en presencia de sobrecarga de líquidos que se manifiesta como congestión pulmonar o edema periférico. El uso de diuréticos resulta en una rápida mejoría de la disnea y en un aumento de la capacidad de ejercicio (grado de recomendación I, nivel de evidencia A). Sin embargo, no se han realizado ensayos clínicos aleatorizados y controlados para probar sus efectos sobre los síntomas y la supervivencia. Los diuréticos siempre se administrarán en combinación con IECA y bloqueadores beta, si son tolerados (grado de recomendación I, nivel de evidencia C).

**d — Betabloqueantes** Se considerará el tratamiento con bloqueadores beta en todos los pacientes en clase II-IV de la NYHA, con IC estable, leve, moderada o severa, secundaria a miocardiopatía isquémica o no isquémica y una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) reducida, que reciban el tratamiento estándar, excepto en caso de contraindicación (grado de recomendación I, nivel de evidencia A). El tratamiento con bloqueadores beta reduce los ingresos (los cardiovasculares y por IC), mejora la clase funcional (CF) y conduce a un menor agravamiento

de la IC (grado de recomendación I, nivel de evidencia A). En los tres estudios más importantes CIBIS II, COPERNICUS y MERIT-HF<sup>21,22,23,24</sup> se observó que el tratamiento con bloqueadores beta reduce la mortalidad (reducción del RR ~34% en cada ensayo) y los ingresos por empeoramiento de la IC (reducción del RR del 28-36%) durante el primer año tras el inicio del tratamiento. También se observó una mejoría en el bienestar de los pacientes, comunicada por ellos mismos, en los estudios COPERNICUS y MERIT-HF. Estos beneficios fueron adicionales a los obtenidos con el tratamiento convencional, que incluía IECA. En los pacientes con disfunción sistólica ventricular izquierda, con o sin IC, se recomienda el tratamiento indefinido con bloqueadores beta tras el infarto agudo de miocardio, además de IECA, para reducir la mortalidad (grado de recomendación I, nivel de evidencia B). En pacientes con IC se puede observar diferencias en los efectos clínicos de distintos bloqueadores beta. Por ello, sólo podemos recomendar el uso de bisoprolol, carvedilol, succinato de metoprolol y nebivolol (grado de recomendación I, nivel de evidencia A). El tratamiento se inicia con una dosis pequeña que se incrementa lenta y gradualmente hasta alcanzar la dosis objetivo utilizada en grandes ensayos clínicos. La regulación de la dosis debe estar adaptada a la respuesta individual de cada paciente. Durante la regulación de la dosis, los bloqueadores beta pueden reducir excesivamente la frecuencia cardiaca, inducir una depresión miocárdica temporal y exacerbar los síntomas de la IC. Otro efecto adverso frecuente es la hipotensión sintomática. En todos los casos se debe valorar disminuir la dosis del betabloqueante, hasta que se estabilicen los síntomas.

**e — Antagonistas de los receptores de la aldosterona** Se recomienda el tratamiento con antagonistas de la aldosterona, además de IECA, bloqueadores beta y diuréticos, en la IC avanzada (clase III-IV de la NYHA) con disfunción sistólica, para mejorar la supervivencia y la morbilidad (grado de recomendación I, nivel de evidencia B). En el estudio



RALES<sup>25</sup> (en el que participaban pacientes en clase funcional III de la NYHA (que habían estado en clase IV en los 6 meses precedentes) el tratamiento con espironolactona llevó a una reducción del RR del 30% en muertes y a una del 35% en el número de ingresos por empeoramiento de la IC durante un periodo medio de seguimiento de 2 años, además de una mejoría en la clase funcional (NYHA). Los beneficios observados fueron adicionales a los obtenidos con el tratamiento convencional. Estos hallazgos son similares a los de otro ensayo, el EPHEsus<sup>26</sup> en el que se utilizó eplerenona, además de tratamiento convencional, lo que llevó a una reducción del RR del 15% en el número de muertes. Se recomienda el tratamiento con antagonistas de la aldosterona, además de IECA y bloqueadores beta, en la IC tras el infarto de miocardio con disfunción sistólica ventricular izquierda y signos de IC o diabetes, para reducir la mortalidad y la morbilidad (grado de recomendación I, nivel de evidencia B). La espironolactona puede producir ginecomastia dolorosa en varones (en el estudio RALES, el 10% comparado con el grupo placebo); este efecto adverso no es frecuente con la eplerenona. Aparte de estar indicada tras el infarto de miocardio, la eplerenona está indicada fundamentalmente en varones con ginecomastia o ginecomastia dolorosa causada por la espironolactona.

**f — Glucósidos cardíacos** Los glucósidos cardíacos están indicados en la fibrilación auricular y en la IC sintomática de cualquier grado, secundaria o no a disfunción ventricular izquierda. Los glucósidos cardíacos reducen la frecuencia cardíaca, y con ello mejoran la función ventricular y los síntomas (grado de recomendación I, nivel de evidencia B). La combinación de digoxina y bloqueadores beta parece superior al tratamiento con uno solo de estos agentes en pacientes con fibrilación auricular (grado de recomendación IIa, nivel de evidencia B). La digoxina no tiene efectos sobre la mortalidad pero reduce los ingresos hospitalarios, especialmente los debidos al empeoramiento de la IC en los pacientes con IC secundaria a disfunción sistólica ven-

tricular izquierda y ritmo sinusal tratados con IECA, bloqueadores beta, diuréticos y, en la IC severa, con espironolactona (grado de recomendación IIa, nivel de evidencia A).

Entre las contraindicaciones al uso de glucósidos cardíacos se incluyen la bradicardia, el bloqueo auriculoventricular de segundo y de tercer grados, enfermedad del nodo sinusal enfermo, síndrome del seno carotídeo, síndrome de Wolff-Parkinson-White, miocardiopatía hipertrófica obstructiva, hipopotasemia e hiperpotasemia. La dosis de digoxina oral diaria suele ser de 0,125-0,25 mg si la creatinina sérica se encuentra en el rango normal (en el paciente mayor 0,0625-0,125 mg, en algunos casos 0,25 mg).

**g — Hidralazina y dinitrato de isosorbida** La eficacia de la combinación de hidralazina y nitratos es menor que la de los IECA para el tratamiento de la IC (estudios V-HeFT-I, A-HeFT y VHeFT-II<sup>27,28,29</sup>) por lo que su uso ha quedado relegado a casos de intolerancia a los IECA y ARA-II. Sin embargo, en el estudio A-HeFT, los varones y mujeres afroamericanos en clase funcional III o IV de la NYHA obtuvieron una significativa reducción de la mortalidad (reducción del RR del 43%), una reducción del riesgo de hospitalización por IC (reducción del RR del 33%) y su calidad de vida mejoró. En la población general, se puede probar la combinación de hidralazina/nitratos para reducir la mortalidad y la morbilidad y mejorar la calidad de vida en caso de intolerancia a los IECA y ARA-II (grado de recomendación IIa, nivel de evidencia B). Además, se deben administrar nitratos para el tratamiento de la angina concomitante o para el alivio de la disnea (grado de recomendación IIa, nivel de evidencia C). No hay evidencia respecto de si los nitratos orales mejoran los síntomas de la IC de forma crónica o durante la exacerbación aguda.

**h — Anticoagulantes** En la IC crónica asociada a fibrilación auricular, la anticoagulación está claramente indicada (grado de recomendación I, nivel de evidencia A)<sup>5</sup>.

**i — Ivabradina** A pesar de no estar aún recogido en las guías, cabe mencionar el tratamiento con ivabradina. El

estudio SHIFT<sup>30</sup> demostró que en los pacientes con IC sintomática, FE deprimida ( $\leq 35\%$ ) y una frecuencia sinusal  $\geq 70$  latidos por minuto, el tratamiento con ivabradina conseguía reducir las hospitalizaciones y muertes por IC.

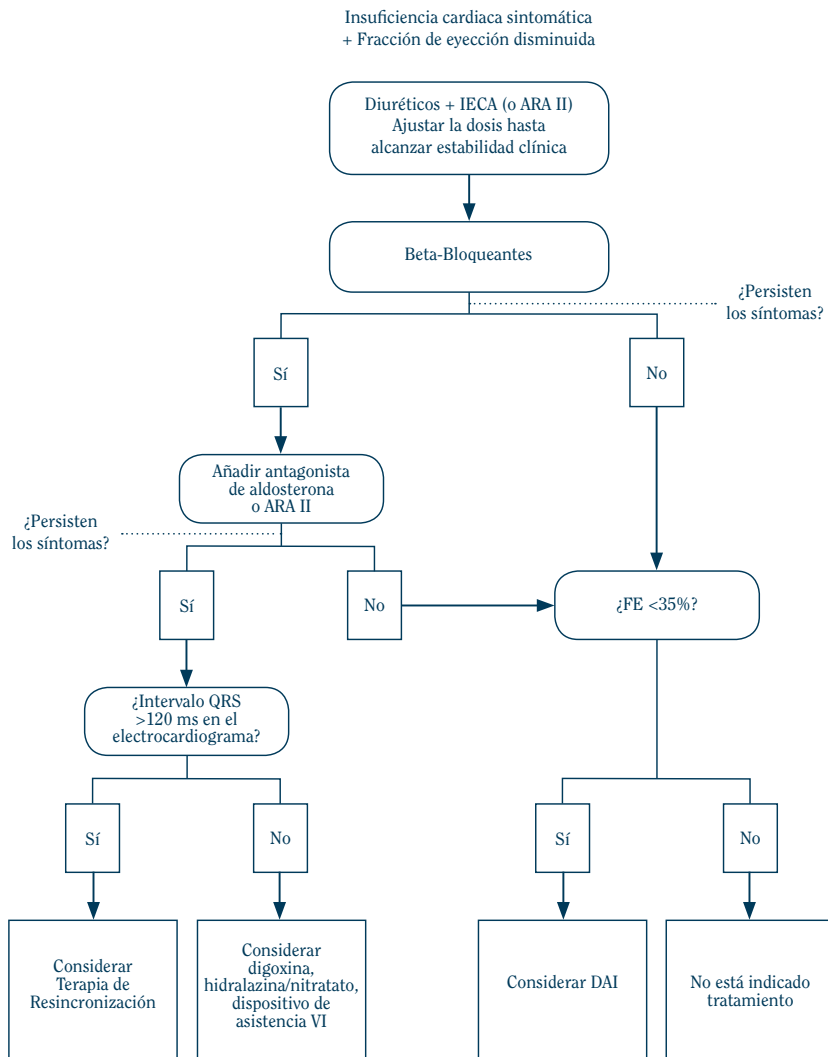
En la Tabla 6 se resume el tratamiento en función de la clase funcional en la que se encuentre el paciente.

**Tabla 6.**  
**Tratamiento farmacológico de la IC con fracción de eyección deprimida en función de la clase funcional.**

CF I	CF II	CF III	CF IV
B. BLOQ	B. BLOQ	B. BLOQ	Igual que en CF III pero no se iniciará
IECA/ARA II	IECA/ARA II	IECA/ARA II	tto B. BLOQ
Si contraindicación: Hidralazina+nitratos	Si contraindicación: Hidralazina+nitratos	Si contraindicación: hidralazina+nitratos	hasta que el paciente mejore la CF.
	DIURÉTICOS	DIURÉTICOS	
		ESPIRONOLACTONA	
		Plantear DIGOXINA aún con RS	

CF: clase funcional según la NYHA, B. BLOQ: beta bloqueantes, IECA/ARA II: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina/antagonistas de los receptores de angiotensina II, RS: ritmo sinusal.

**Figura 2:**  
**Algoritmo de tratamiento para pacientes con insuficiencia cardiaca sintomática y la fracción de eyección disminuida<sup>5</sup>.**



IECA/ARA II: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina/antagonistas de los receptores de angiotensina II, FE: fracción de eyección, VI: ventrículo izquierdo, DAI: desfibrilador automático implantable.

### **2.3. EPIDEMIOLOGÍA Y PROBLEMAS DEL MANEJO DE LOS PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA.**

De los 900 millones de habitantes que tienen los países representados por la Sociedad Europea de Cardiología, hay al menos 15 millones de pacientes con IC. La prevalencia de la IC se sitúa entre el 2 y el 3% y aumenta drásticamente alrededor de los 75 años de edad, hasta llegar a un 10-20% en el grupo de pacientes de 70-80 años<sup>5</sup>. En los países occidentales el número de pacientes con IC ha aumentado, principalmente debido al envejecimiento de la población y al aumento de la supervivencia de los pacientes con enfermedad coronaria e hipertensión<sup>31,32,33</sup>. La media de edad de los pacientes con IC en los países desarrollados es de 75 años. Del número total de pacientes, el 50% fallece a los 4 años y el 40% de los pacientes ingresados por IC fallece o reingresa durante el primer año<sup>5</sup>. Aproximadamente el 90% de los pacientes con IC mueren por causas cardiovasculares, siendo el 50% por IC progresiva o fallo de bomba, y el resto por muerte súbita relacionada con arritmias o eventos isquémicos<sup>34</sup>.

A pesar de la efectividad de los actuales regímenes farmacológicos, la IC sigue siendo una enfermedad debilitante tanto para el paciente como para el sistema de salud<sup>35</sup>, ya que estos pacientes tienen una alta morbi-mortalidad asociada<sup>6</sup>. Las comorbilidades son comunes, agravan la IC y complican la terapia, por lo que la arterioesclerosis, la hipertensión, la diabetes tipo 2, las enfermedades valvulares y las arritmias deben ser detectadas precozmente instaurando medidas apropiadas que prevengan la progresión a IC<sup>1,2,3</sup>. Otro problema frecuente que complica el manejo de la IC es la polimedicación que puede llevar a interacciones o falta de adherencia, apareciendo problemas de eficacia o seguridad<sup>4</sup>. Por ello, se han desarrollado unidades de insuficiencia cardiaca para un manejo multidisciplinario de la enfermedad, demostrando que de este modo se reduce el número de re-hospitalizaciones, el número de días de hospitalización y el coste de los cuidados necesarios de estos pacientes, aumentando por otro lado su calidad de vida y la tasa de supervivencia<sup>35,36,37</sup>.

## 2.4. LA MORBI-MORTALIDAD RELACIONADA CON LA MEDICACIÓN Y SU MANEJO.

Los medicamentos son la alternativa terapéutica más utilizada, pero pueden fallar. Y que los medicamentos fallen, lleva a un aumento de las tasas de mortalidad y morbilidad<sup>38,39</sup>. Hay gran evidencia que demuestra que la morbilidad relacionada con los medicamentos supone un problema sanitario de gran importancia: Howard *et al* examinaron las admisiones hospitalarias en una cohorte de 4093 pacientes encontrando que el 6.5% de dichas admisiones estaban relacionadas con la medicación, siendo el 67% de las mismas evitables<sup>40</sup>. Blix *et al* identificaron un resultado negativo asociado a la medicación (RNM) en 81% de los 827 pacientes hospitalizados que estudiaron, con una media de 2,1 RNM clínicamente relevante por paciente<sup>41</sup>. En cuanto a la mortalidad, Juntti-Patinen *et al* demostraron que de 1511 casos de muertes de pacientes hospitalizados estudiadas, el 5% fueron relacionadas con los medicamentos<sup>42</sup>. En España, Baena *et al* publicaron que el 33.3% de las visitas a urgencias estaban causadas por RNMs, siendo evitables el 73% de las mismas y con un coste medio por RNM de 329,5 euros<sup>43</sup>. Por otro lado, Tuneu *et al* publicaron que las causas más frecuentes de ingreso en urgencias relacionadas con medicamentos fueron la indicación no tratada y las reacciones adversas<sup>44</sup>.

Para dar solución a este problema, se ha desarrollado el concepto de *Pharmaceutical Care* definido como “una práctica centrada en el paciente en la que el profesional asume la responsabilidad sobre las necesidades relacionadas con la medicación de un paciente concreto y se hace responsable de este compromiso. El profesional acepta la responsabilidad de optimizar todo lo relacionado con la farmacoterapia del paciente, independientemente de su origen (con prescripción, sin prescripción, alternativa o de medicina tradicional), para alcanzar los mejores resultados para el paciente e incrementar su calidad de vida. Esto ocurre en cooperación con el paciente y la coordinación con otros profesionales de la salud”<sup>45</sup>. Una definición más sencilla es la de Hepler *et al*: “la provisión responsable de la terapia farmacológica con el propósito de conseguir unos resultados concretos para mejorar la calidad de vida del paciente”<sup>46</sup>.

Ello implica un compromiso en el tiempo, que se resume en la siguiente cita de Brodie *et al*: “El *Pharmaceutical Care* incluye el análisis de las necesidades relacionadas con la medicación de un paciente en concreto y la provisión, no sólo de los medicamentos necesarios, sino de los servicios necesarios (antes, durante y tras el tratamiento) que aseguren una óptima terapia segura y efectiva. Esto incluye los mecanismos de feedback para facilitar la continuidad del cuidado de aquellos que lo proveen”<sup>54</sup>.

En España, este concepto se corresponde con el Seguimiento Farmacoterapéutico, que pretende evaluar y monitorizar la farmacoterapia en función de las necesidades específicas de cada paciente, con el objetivo de mejorar o alcanzar determinados resultados en su salud. Cabe destacar el enfoque en que parte de la “morbilidad y mortalidad relacionada con la medicación es prevenible” y que “el farmacéutico tiene una obligación moral de asegurar una terapia farmacológica segura y efectiva a cada paciente”<sup>46</sup>.

En el ámbito hospitalario, la mayoría de estudios sobre morbi-mortalidad relacionada con la medicación se han realizado centrándose en reacciones adversas a medicamentos (RAM)<sup>47,48,49,50</sup>, sin embargo, éstas suponen sólo una parte de los problemas que pueden generar morbi-mortalidad relacionada con la medicación. Entre las causas más frecuentemente descritas de esta morbilidad se encuentra la falta de monitorización de los tratamientos farmacológicos<sup>40,51</sup>. Por otro lado, se ha demostrado que distintos tipos de pacientes en distintas unidades de hospitalización sufren problemas relacionados con la medicación diferentes<sup>52</sup>.

Desde los servicios de farmacia de hospital, se ha desarrollado una disciplina que pasa de centrarse en el producto (gestión, distribución y administración del medicamento) a centrarse en el uso apropiado y racional del medicamento, llamada Farmacia Clínica<sup>53</sup>. Así se ha desarrollado una práctica del farmacéutico orientada hacia el paciente<sup>54</sup>. Estas actividades han promovido la integración del farmacéutico con el resto de los profesionales sanitarios y se han definido y desarrollado procesos para proporcionar la mejor calidad asistencial relacionada con la farmacoterapia<sup>55</sup>. Para desarrollar la Farmacia Clínica, el Seguimiento Farmacoterapéutico es una gran herramienta, pero no se deben confundir como prácticas idénticas;

La Farmacia Clínica cuenta entre sus objetivos con acciones orientadas a la comunidad, educación a los profesionales sanitarios sobre la utilización de medicamentos o promover una utilización de los mismos con una buena relación coste-efectividad, actividades lejos del Seguimiento Farmacoterapéutico. Cabe señalar también una gran diferencia y es la involucración del paciente: mientras que en la Farmacia Clínica el paciente es un sujeto pasivo, en el Seguimiento Farmacoterapéutico el paciente toma parte en las decisiones, estableciendo una relación directa con los profesionales de la salud. De esta manera se consigue un “cuidado centrado en el paciente” (*patient-centered care*), incorporando en la práctica la perspectiva del paciente<sup>56</sup>.

## **2.5. EL SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO: PROCESO ASISTENCIAL ESTANDARIZADO CENTRADO EN EL PACIENTE.**

El Seguimiento Farmacoterapéutico es un único proceso asistencial con una secuencia lógica, sistemática y global<sup>45</sup>, con procedimientos de trabajo protocolizados, que se debe efectuar de forma continuada y documentada. Por tanto, debe tener una estructura y unas características suficientemente comunes para ser reproducible por distintos profesionales y en distintos centros<sup>45</sup>. Es una práctica clínica que pretende evaluar y monitorizar la farmacoterapia, en función de las necesidades particulares de cada paciente, con el objetivo de mejorar o alcanzar determinados resultados en su salud. Se pretende sacar el máximo beneficio de la medicación que toma un paciente intentando que los medicamentos sean necesarios, efectivos y seguros para cada situación clínica. Para ello se requiere identificar, resolver y prevenir problemas de salud relacionados con los medicamentos que interfieran con los objetivos en salud de un paciente concreto. Problema de salud (PS) ha sido definido por la organización mundial de médicos de familia (WONCA) como cualquier queja, observación o hecho que el paciente y/ o el médico u otro profesional sanitario perciben como una desviación de la normalidad, que ha afectado, afecta, o puede afectar la capacidad funcional del paciente<sup>57</sup>.

Existen distintas metodologías para llevar a cabo Seguimiento Farmacoterapéutico. Una de ellas, es el método desarrollado en



Estados Unidos por Cipolle, Strand y Morley<sup>58</sup>, adaptado en España por la Universidad de Granada mediante el Método Dáder<sup>59,60,61,62</sup>. Se basa en la revisión sistematizada y documentada de las necesidades del paciente relacionadas con los medicamentos mediante la detección, prevención y resolución de resultados negativos asociados a la medicación (RNMs)<sup>63</sup>. Los RNMs se definen como “problemas de salud que aparecen debido al uso, o a la falta de uso de medicamentos”. También se ha definido el riesgo de RNM (rRNMs) como “las situaciones en las que el paciente está en riesgo de sufrir un cambio negativo en su estado de salud (un nuevo problema de salud)”<sup>64,65</sup>. Los RNMs/rRNMs se clasifican en 6 categorías y sus causas, los problemas relacionados con la medicación (PRMs), se definen como “situaciones en las que el proceso de uso de los medicamentos causa, o puede causar, un resultado negativo asociado a la medicación” (Tabla 7)<sup>62</sup>.

**Tabla 7.**  
**Clasificación de problemas relacionados con la medicación (PRMs) y resultados negativos asociados a la medicación (RNMs).**

<b>PRMs</b>	Administración errónea del medicamento Características personales Conservación inapropiada del medicamento Contraindicaciones Dosis, pauta y/o duración del tratamiento inapropiada Duplicidad Error en la dispensación Error en la prescripción Mala adherencia Interacciones Otros problemas de salud que afectan al tratamiento Probabilidad de efectos adversos Problema de salud insuficientemente tratado Toma de un medicamento innecesario Otros
<b>RNMs/rRNMs</b>	El paciente presenta un problema de salud:
Necesidad	1. que <b>no está siendo tratado</b> . 2. causado por un <b>medicamento innecesario</b> .
Efectividad	3. por una <b>inefectividad no cuantitativa</b> de un medicamento. 4. por una <b>inefectividad cuantitativa</b> de un medicamento.
Seguridad	5. por una <b>inseguridad no cuantitativa</b> de un medicamento. 6. por una <b>inseguridad cuantitativa</b> de un medicamento.

El Método Dáder se basa en una relación directa farmacéutico-paciente y se estructura en 7 fases que conllevan la obtención de información específica, la valoración de la farmacoterapia, la intervención farmacéutica (plan de actuación) y la monitorización continuada de los cambios en el estado de salud del paciente atribuibles a la medicación (Figura 3). Así, contiene las categorías descritas por Cipolle *et al*<sup>45</sup>, para cumplir con los estándares del Seguimiento Farmacoterapéutico entendido como *Pharmaceutical Care*.

**1 — Oferta del servicio:** En esta fase el paciente decide si quiere recibir el servicio, y por tanto, comenzar una relación asistencial paciente-farmacéutico.

**2 — Entrevista clínica:** De esta entrevista semiestructurada del farmacéutico con el paciente, se obtiene tanto información objetiva como subjetiva del propio paciente acerca de sus problemas de salud y de los medicamentos que utiliza para tratarlos. Junto con los informes médicos, analíticas y demás, se elabora la historia farmacoterapéutica, en la que se recogerán todos los datos generados en las distintas fases del método.

**3 — Estado de situación:** Este documento (Anexo 2) relaciona los problemas de salud con los medicamentos utilizados a una fecha determinada. Por tanto, cada nueva visita puede generar un nuevo estado de situación. En él se recogen tanto los problemas propiamente dichos (RNMs) que se identifican midiendo parámetros cuantificables que se monitorizan, como los riesgos de aparición de nuevos problemas de salud (rRNMs), según la evidencia existente (alta prevalencia o daño importante descrito en la literatura), que hacen necesaria una intervención para evitarlos.

**4 — Fase de estudio:** Se realiza una revisión de la evidencia científica actualizada sobre los problemas de salud (su tratamiento) y los medicamentos que toma el paciente.

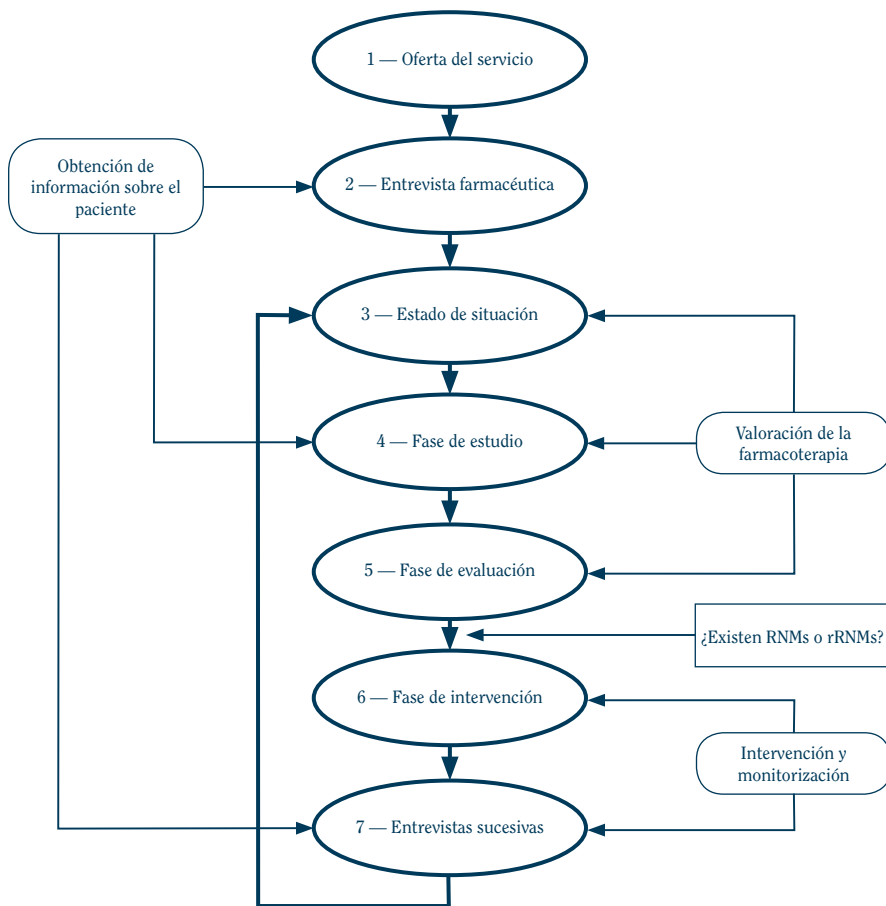
**5 — Fase de evaluación:** Con esta evidencia se evalúa si la farmacoterapia que toma el paciente es necesaria, efectiva y segura.

**6 — Fase de intervención:** Se establece un plan de actuación en base a unos objetivos farmacoterapéuticos concretos, decididos y comentados conjuntamente con el paciente y su médico. Muchas veces se confunde la intervención farmacéutica con meras actividades

sobre el proceso de utilización de los medicamentos sin enfocarse en acciones que pretendan modificar el resultado de la farmacoterapia en términos clínicos<sup>66</sup>, lo que es un error. Una intervención farmacéutica se define como cualquier medida cuyo objetivo es mejorar la salud o alterar el curso de la enfermedad<sup>67</sup>.

**7 — Entrevistas sucesivas:** En ellas se hace una monitorización de acuerdo a los objetivos fijados y se van recogiendo los resultados de las intervenciones realizadas. Así se van generando nuevos estados de situación.

**Figura 3:  
Fases del Método Dáder.**



Los pacientes con IC son una población de edad avanzada, polimedica- dos y con diversas comorbilidades, lo que lleva a problemas como interacciones, efectos adversos o mala adherencia a la medicación prescrita<sup>68,69</sup>. Por ello, se considera una población que podría obtener grandes beneficios del Seguimiento Farmacoterapéutico.

## **2.6. EL FARMACÉUTICO EN EL EQUIPO MULTIDISCIPLINAR DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA.**

La inclusión de un farmacéutico en un equipo multidisciplinar de IC ha demostrado ser beneficiosa; los pacientes con IC que fueron incluidos en un programa de *Pharmaceutical Care* mejoraron pa- rámetros clínicos como la capacidad de ejercicio y tuvieron menos re-hospitalizaciones<sup>68</sup>. Gattis *et al* observaron que al incluir un far- macéutico en el equipo multidisciplinar de IC se redujeron signifi- cativamente la mortalidad por cualquier causa y los eventos de IC<sup>70</sup> y, más recientemente, Roughead *et al* demostraron que el Segui- miento Farmacoterapéutico llevado a cabo en colaboración entre el médico y el farmacéutico fue efectivo en retrasar las re-hospitali- zaciones por IC<sup>71</sup>. El farmacéutico es un profesional sanitario que aporta una visión diferente que se complementa con la del resto de los profesionales sanitarios que atienden al paciente.

En el caso concreto de la Unidad de Insuficiencia Cardiaca (UIC) del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, un farmacéutico se incorporó al equipo multidisciplinar, formado anteriormente por médicos cardiólogos e internistas y enfermeras, y en estrecha rela- ción con fisioterapeutas. Además de las tareas de Seguimiento Far- macoterapéutico, el farmacéutico resuelve dudas relacionadas con la medicación del resto del equipo asistencial, funcionando como un centro de información del medicamento propio de la UIC.

El paciente que acude a la UIC anteriormente citada, es un paciente que tiene un médico de referencia, bien en atención prima- ria, bien en atención especializada, pero que acude a la unidad por- que necesita un seguimiento más intenso, muy frecuentemente tras un ingreso hospitalario por descompensación de la enfermedad. En la unidad es visitado por un médico cardiólogo o un médico inter- nista en función de las características del paciente (edad avanzada,

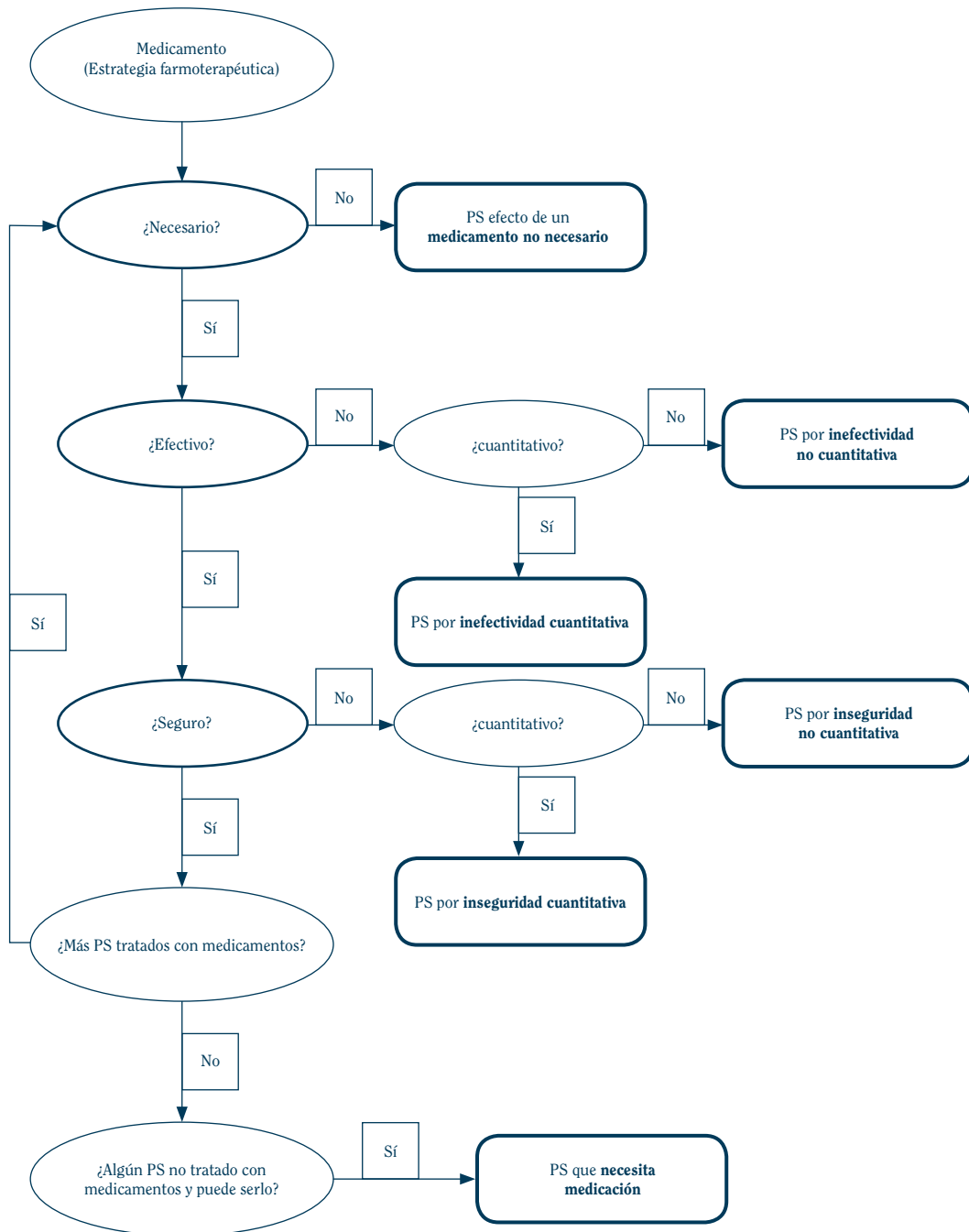
comorbilidades...). En caso de ser necesario, dicho médico confirma el diagnóstico de insuficiencia cardiaca mediante un reconocimiento físico y ciertas pruebas como un electrocardiograma, una analítica, etc. Si éste no se confirma, se deriva al paciente al servicio correspondiente. En caso afirmativo, se pasa a ajustar el tratamiento y pedir las pruebas complementarias necesarias. En este momento, la enfermera especializada explica al paciente la dieta que debe seguir junto con las medidas de restricción de líquidos, le da unas recomendaciones generales y le explica los signos de alarma, es decir, aquellos que dan indicios de que la enfermedad está empeorando. De esta manera, el paciente puede llamar por teléfono a la unidad indicando cuáles son los signos que padece y se puede reajustar el tratamiento y citarlo para una visita.

Tras pasar por la visita médica y de enfermería el paciente se entrevista con el farmacéutico, quien le ofrece el servicio de Seguimiento Farmacoterapéutico. Si el paciente quiere participar en el programa de seguimiento, firma el consentimiento informado ([Anexo 3](#)). Todos los pacientes que acuden a la unidad son candidatos a entrar en Seguimiento Farmacoterapéutico. La entrevista con el farmacéutico es esencial, ya que se ha visto que la atención sanitaria y sus resultados dependen de cómo se comuniquen el profesional sanitario y el paciente<sup>72</sup>. Se trata de una entrevista semiestructurada<sup>73</sup> donde se repasan los datos recogidos de la historia clínica del paciente. Se puede completar con información aportada por el cuidador o familiares, registros de atención primaria o información de la farmacia comunitaria a la que acude el paciente. Se distingue totalmente de la entrevista médica porque se dirige hacia la experiencia del paciente proveniente del uso de medicamentos y no pretende establecer ningún tipo de diagnóstico o pronóstico. Trata de contextualizar la mediación en situaciones particulares, de la cotidianidad de cada paciente: sus preocupaciones, su conocimiento y el cumplimiento, planteando individualmente la forma de alcanzar los objetivos farmacoterapéuticos.

En la UIC anteriormente mencionada, el farmacéutico cuenta con una hoja de recogida de datos ([Anexo 4](#)) específicamente desarrollada para este tipo de pacientes con IC, que le sirve de guía para la entrevista clínica. Dicho profesional explica su medicación al

paciente y le elabora un cuadro que la recoge en su totalidad (Anexo 5). Se le indica al paciente que debe enseñar dicho cuadro cada vez que acuda a cualquier visita médica de cualquier servicio o área, de manera que si hay algún cambio, todos los médicos que tratan al mismo paciente puedan saberlo. Una vez terminada la entrevista, el farmacéutico lleva a cabo la revisión del perfil farmacoterapéutico del paciente, en base al estado de situación del Método Dáder. En este punto se hace especial hincapié en todos aquellos medicamentos no cardiológicos que, en una consulta especializada, pueden pasar por alto. En la fase de estudio es fundamental dominar el problema de salud principal, que en los pacientes de la UIC suele ser la IC. Para ello es importante el uso de las guías en las que se basa el tratamiento de la IC<sup>3,5</sup> y otras fuentes, como una guía de IC adaptada a los farmacéuticos<sup>74</sup>. Es importante identificar las variables que permiten establecer si el problema de salud está controlado (signos, síntomas, parámetros de laboratorio, etc.), los indicadores de necesidad, efectividad y seguridad (indicación, efectos adversos, interacciones, contraindicaciones, margen terapéutico, dosis y pauta, etc.) y las estrategias terapéuticas posibles (guías de práctica clínica, protocolos de actuación). El esquema para la evaluación de la farmacoterapia es el siguiente (Figura 4):

**Figura 4:**  
**Evaluación de la farmacoterapia.**



PS: Problema de salud.



Las intervenciones farmacéuticas pueden ir dirigidas al paciente, si tienen que ver con medicamentos sin receta, con el cumplimiento, con formas de administración o con medidas no farmacológicas; o al médico en los demás casos. A continuación se presenta una lista no cerrada de posibles intervenciones farmacéuticas:

- Proponer la eliminación de un medicamento
- Proponer la adición de un medicamento
- Proponer la sustitución de un medicamento
- Proponer el aumento de dosis
- Proponer la disminución de dosis
- Sustituir una forma farmacéutica
- Cambiar la hora/ayunas o no del medicamento
- Explicar al paciente qué tiene que tomar diferente o suspender
- Avisar de que el paciente toma un medicamento que el equipo médico no sabe
- Aviso de que el paciente no toma un medicamento que el equipo médico cree que toma
- Educar para mejorar cumplimiento
- Educar para una buena administración
- Explicar o reforzar medidas higiénico-dietéticas
- Sugerir una visita para monitorizar el tratamiento
- Sugerir una derivación a otro especialista o médico de cabecera
- Otros

Es fundamental que el paciente sea partícipe en la toma de las decisiones clínicas, explicándole qué se pretende hacer y cómo se quiere conseguir, para que decida hasta qué punto quiere involucrarse y hacerle consciente de que es necesario su compromiso para conseguir el máximo provecho de la farmacoterapia<sup>75</sup>.

El resultado de las intervenciones propuestas se evalúa según la evolución clínica del problema de salud a mejorar o prevenir. Cipolle *et al* describen una serie de categorías (resuelto, estable, mejora, mejora parcial, no mejora, empeora, fallo y muerte)<sup>45</sup>. En esta tesis, a estas categorías se han añadido 2 categorías adicionales

para la evaluación de rRNM (prevención del problema de salud y persistencia del riesgo). Es posible evaluar la severidad de la morbilidad detectada de manera similar a como se evalúan las reacciones adversas (leve, moderada, grave)<sup>76</sup> y si era prevenible según el cuestionario de Schumock<sup>77</sup> modificado por Baena<sup>78</sup>.

En visitas sucesivas el esquema es similar: se evalúa clínicamente al paciente, se refuerza la educación, se evalúan los cambios del perfil farmacológico y se corrige el cuadro de medicación.

El ámbito de pacientes ambulatorios en un hospital para la realización de Seguimiento Farmacoterapéutico es más similar al de la farmacia comunitaria que a las actividades de farmacéutico hospitalario ya que los pacientes que acuden no están ingresados; hay un tiempo concreto de la visita y después se van; y la medicación que están tomando procede de distintos niveles asistenciales. Sin embargo tiene las ventajas de tener acceso a la historia clínica del hospital, con facilidad para consultar distintas pruebas que sirven de indicadores de necesidad, efectividad y seguridad, y una ágil comunicación con el resto del equipo asistencial, con el que se trabaja de manera integrada. Por ello, es importante trabajar por establecer una comunicación con la farmacia comunitaria y atención primaria para conseguir evitar eficazmente la morbimortalidad de la farmacoterapia.

## **2.7. LA INVESTIGACIÓN CUALITATIVA EN LAS CIENCIAS DE LA SALUD**

Tradicionalmente, la investigación en el campo de la salud se ha basado mayoritariamente en métodos cuantitativos, es decir, en medir y probar hipótesis. Sin embargo, debido a la necesidad de responder a preguntas subjetivas generadas en la práctica clínica, se ha dado una introducción gradual de las técnicas cualitativas en este campo, produciendo datos descriptivos con una aproximación más holística<sup>79</sup>. La combinación de métodos cuali-cuantitativos, la aproximación mediante métodos mixtos, se está expandiendo en la investigación en salud para analizar en mayor profundidad resultados inesperados generados por un componente preliminar cuantitativo<sup>80</sup>. Estas técnicas cualitativas son de gran utilidad, por ejemplo, a la hora de identificar facilitadores y barreras en aspectos del contex-

to organizacional o de los procesos clínicos, para la implementación de intervenciones o guías basadas en la evidencia. Sin embargo, hay que ser cuidadoso a la hora de poder transferir los resultados obtenidos de una población o contexto a otro, evaluando las características detalladas aportadas por los investigadores<sup>81</sup>.

Para ello, es fundamental que la muestra seleccionada a estudio esté bien descrita, ya que no se calcula como en los estudios cuantitativos en base a teorías de probabilidad estadística, sino identificando participantes “ricos en información” que tienen determinadas características, conocimiento detallado o experiencia directa relevante con el fenómeno a estudio<sup>82</sup>. Y que el método de obtención de información esté bien elegido, por ejemplo, priorizando un grupo focal, cuando el interés se basa en las diferentes perspectivas entre grupos o personas; o en cambio, una entrevista en profundidad cuando la privacidad podría aliviar el miedo a consecuencias que pudieran originar críticas en estudios de evaluación de programas o satisfacción de pacientes<sup>80</sup>. De esta manera, se consiguen datos subjetivos con gran valor para comprender el por qué de un fenómeno concreto de interés.

Kirsten *et al*<sup>52</sup> comprobaron que distintas poblaciones de pacientes, sufren distintos tipos de morbilidad relacionada con la medicación. Esto es un hallazgo que cabía esperar debido a las diferentes características de los pacientes y tipos de medicamentos que utilizan, si se agrupa a los pacientes en función de la patología principal que sufren. Sin embargo, si los mismos errores en cuanto a la medicación persisten en el tiempo, las técnicas cualitativas pueden ser de gran utilidad a la hora de tratar de entender por qué no se corrigen, explorando las experiencias, sentimientos y comportamientos, tanto de los pacientes, como de los médicos y otros profesionales de la salud implicados.

## **2.8. LA PARADOJA DE LA OBESIDAD EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA.**

Por otro lado, la obesidad es un problema que está alcanzando proporciones sin precedente tanto en países desarrollados como en aquellos en vías de desarrollo. Al agrupar los pacientes en función de su índice de masa corporal (IMC)<sup>83</sup>, casi el 70% de los adultos en Es-

tados Unidos son clasificados como con sobrepeso u obesidad<sup>84</sup>, con datos que sugieren que este problema que está en aumento puede llevar a mayores tasas de enfermedad cardiovascular con el paso del tiempo. A pesar de que la obesidad es un factor de riesgo cardiovascular y está claramente asociada a enfermedad cardiovascular más avanzada demostrándose un progresivo aumento de muerte global y pérdida de años de vida en relación con la obesidad<sup>85</sup>, numerosos estudios han identificado una fuerte paradoja en relación a la obesidad y su pronóstico asociado en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida<sup>86</sup>. Esta “paradoja de la obesidad” se ha confirmado en distintas poblaciones de pacientes incluyendo pacientes con insuficiencia cardiaca (IC) establecida<sup>87</sup>. La obesidad es un factor de riesgo de desarrollar IC bien conocido<sup>88</sup> y sin embargo, por razones que aún no se han esclarecido, los pacientes con IC obesos tienen mejor pronóstico que los que tienen un peso normal<sup>89</sup>. Estudios recientes se han centrado en la aparente paradoja<sup>90,91,92,93</sup>. Kenchaiah *et al*, en la cohorte del estudio CHARM, demostró que los pacientes con menor mortalidad eran aquellos con un IMC entre 30 y 34,9 y que había un incremento progresivo en la mortalidad por debajo de este rango, con una meseta o incremento por encima de dicho rango (asociación en forma de U o J)<sup>93</sup>.

Se han propuesto diversas explicaciones para la paradoja de la obesidad en la IC. El exceso de peso corporal podría conferir un efecto protector sobre la mortalidad por IC. La IC crónica es una situación catabólica en la que la pérdida de músculo, hueso y grasa es un marcador de la severidad de la enfermedad. Además, los pacientes con IC están muchas veces desnutridos, con unas ingestas de energía y proteínas inadecuadas a sus requerimientos. Se ha sugerido que los pacientes con IC moderadamente obesos podrían tener mayores reservas metabólicas y por tanto, tolerar mejor el estrés metabólico, que los pacientes delgados<sup>94</sup>. También se ha propuesto como explicación las diferencias de los pacientes obesos en cuanto a sus perfiles neuroendocrinos y de citoquinas<sup>95</sup>. Por último, cabe destacar los menores niveles de NTproBNP circulante en pacientes obesos y con sobrepeso, ya que mayores niveles de éste, están asociados con peores resultados clínicos<sup>96</sup>.

Sin embargo, la paradoja de la obesidad ha sido criticada en

parte debido a las limitaciones del índice de masa corporal (IMC) para una correcta caracterización de los pacientes con sobrepeso y obesos<sup>97</sup>. A pesar de que el IMC es el método más común para definir dichas situaciones, no siempre refleja la grasa corporal real<sup>86</sup>. Incluso en las categorías de sobrepeso y obesidad por IMC, puede haber evidencia de desnutrición como hipoalbuminemia<sup>98</sup>.

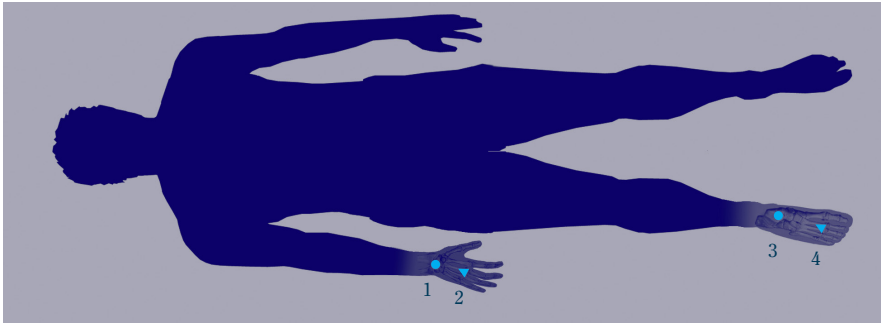
La paradoja de la obesidad ha sido fundamentalmente estudiada para muerte global (por cualquier causa), y la posibilidad de que la extrema delgadez pudiera ser causa de una enfermedad maligna no cardíaca, ha sido descartada<sup>99</sup>. Sin embargo, hay pocos datos sobre los efectos del IMC alto sobre la muerte por fallo de bomba<sup>100</sup> o la muerte súbita, los dos tipos más frecuentes de muerte de origen cardíaco en pacientes con insuficiencia cardíaca<sup>101</sup>.

## **2.9. EL ANÁLISIS DEL VECTOR BIOIMPEDANCIA.**

La estimación de sobrepeso y obesidad mediante el IMC podría ser errónea en pacientes que, como hemos mencionado, cursan con congestión por su insuficiencia cardíaca. La bioimpedancia es un método no invasivo de análisis de composición corporal útil en la valoración de la hidratación de tejidos blandos. Se basa en el principio de que los tejidos biológicos se comportan como aislantes o conductores de la corriente eléctrica en función de su composición: las soluciones electrolíticas intra y extracelulares de los tejidos blandos, y especialmente las de los tejidos no grasos, son excelentes conductores. Sin embargo, el hueso es un mal conductor de las corrientes eléctricas utilizadas y se comporta como un aislante<sup>102</sup>. La impedancia obtenida mediante una medida realizada en la superficie del cuerpo puede ser originada por el paso de corriente alterna a diferentes frecuencias y colocando los electrodos en distintas posiciones. La técnica estándar se llama *Right-Side* pues la medida se realiza en el lado derecho del individuo. Se utiliza una sola frecuencia: 50 kHz pues el error de medida como coeficiente de variación es muy pequeño (del orden del 2%). Es una técnica tetrapolar, pues se colocan 4 electrodos: dos de ellos (un inyector de corriente y un detector de voltaje) se colocan dorsalmente en la mano derecha en la tercera articulación metacarpo-falangeal y en

el carpo, respectivamente. Otro par se coloca en el pie derecho, en la tercera articulación metatarso-falangeal y el tobillo (Figura 5).

**Figura 5:**  
**Colocación de los electrodos para la medida de bioimpedancia en *Right-Side*.**



Las distintas partes del cuerpo humano (extremidades y tronco) se pueden considerar como conductores de forma cilíndrica irregular con una longitud, que en la medida estándar es la estatura, ya que está correlacionada con la distancia mano-pie<sup>102</sup>. El resultado de una medida utilizando impedancia bioeléctrica es un número complejo ( $Z=R-jX_c$ ) que se representa en el plano real-imaginario como un vector (vector  $Z$ ). La oposición al paso de una corriente eléctrica alterna a través de las soluciones iónicas intra y extracelulares se representa por la parte real de  $Z$  (resistencia o  $R$ ), y la capacitancia de los tejidos biológicos, en especial las membranas celulares, se representa por la parte imaginaria del vector  $Z$  (reactancia o  $X_c$ ). El arco tangente del vector es el ángulo de fase ( $PA; \varphi = \arctan \frac{X_c}{R}$ )<sup>103</sup>.

Las ecuaciones de regresión múltiple de la bioimpedancia generalmente incluyen estatura, peso, edad y sexo y transforman la propiedad eléctrica medida (impedancia) en volúmenes (intracelular y extracelular), masas (grasa, magra) y otras variables de composición corporal. Sin embargo, conllevan errores, típicamente por la asunción de la hidratación de los tejidos y estimación del peso seco, especialmente en poblaciones en la que éste es difícil de calcular<sup>102</sup>.

El análisis del vector bioimpedancia o BIVA es un método validado en el que no se realizan asunciones sobre la hidratación de los tejidos ni de modelos del cuerpo. Los componentes del vector impedancia, R y Xc, son normalizados por la altura (H) de los sujetos (R/H y Xc/H) y representado sobre elipses (de confianza y de tolerancia) en el gráfico RXc<sup>104</sup>. La medida de un resultado individual se compara con el intervalo normal de la población de referencia expresado en percentiles<sup>105</sup>. Muchas poblaciones han sido caracterizadas con BIVA incluyendo controles sanos<sup>106,107,108,109</sup>, neonatos y niños<sup>110,111</sup>, adultos obesos<sup>112</sup>, pacientes en diálisis<sup>113,114</sup>, con cáncer de pulmón<sup>115</sup> y con anorexia nerviosa<sup>116</sup>. La impedancia se ha estudiado en IC en diferentes aspectos como la cardiografía por impedancia<sup>117</sup> o como un método de monitorización a domicilio en sistemas de telemedicina<sup>118</sup>, pero existen pocos datos sobre el análisis de los componentes del vector de impedancia (BIVA-*Bioimpedance Vector Analysis*-) en IC.





# 3. JUSTIFICACIÓN



Los pacientes con IC constituyen una población de riesgo de tener una alta prevalencia de morbilidad relacionada con la medicación, tanto por su pluripatología que afecta a la farmacocinética de los fármacos, por su polimedicación que contribuye a posibles interacciones, efectos adversos y mala adherencia, como por su edad avanzada y disfuncionalidad física que pueden contribuir a confusiones, olvidos o malas manipulaciones. Por ello, es importante evaluar las características de esta morbilidad en este tipo de pacientes, el papel del farmacéutico en su prevención y resolución y, sobre todo, la eficacia de las intervenciones farmacéuticas en este sentido. En esta línea, una vez determinados cuáles son los problemas de salud que más frecuentemente aparecen en relación a la medicación en estos pacientes, es preciso dar un paso más allá. El analizar las dificultades que experimentan los médicos en el manejo de estos problemas de salud y su visión del problema, puede aportar bases para poder afectar positivamente la práctica clínica.

Por otro lado, la obesidad es un problema que está alcanzando proporciones sin precedente y el tema de la “paradoja de la obesidad” en la IC está siendo muy estudiado. Sin embargo, hasta la fecha no se han realizado estudios diferenciando entre la muerte cardiaca por fallo de bomba y la muerte súbita. Además, debido a la retención de líquidos con la que cursa la IC, la valoración de la composición corporal en estos pacientes no es fácil. Por tanto son necesarias nuevas técnicas que optimicen el análisis de su composición corporal, con especial énfasis en su estado de hidratación, ya que la hiperhidratación es una de las causas más frecuentes de sus reingresos hospitalarios.

En la presente tesis se han estudiado estos temas en distintas poblaciones de pacientes con IC, presentando los resultados de los mismos en forma de publicaciones científicas.



# 4. OBJETIVOS



#### 4.1. OBJETIVO GENERAL

Demostrar el impacto de la incorporación de un fármaco en una unidad de insuficiencia cardiaca.

#### 4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

I — Para el análisis del perfil farmacoterapéutico, del papel del fármaco y sus repercusiones clínicas, se definen los siguientes objetivos:

**Objetivo A:** Estudiar en pacientes ambulatorios de una unidad de IC, las características de los RNMs, de los riesgos de presentar un RNM (rRNMs) y de los problemas relacionados con la medicación (PRMs) que los causan, y la eficacia de las intervenciones de un fármaco en su resolución en la publicación 1.

**Sub-objetivo A.1.** Determinar el número y los tipos de RNMs/rRNMs en una cohorte de pacientes ambulatorios con IC.

**Sub-objetivo A.2.** Analizar la evitabilidad y la gravedad de dichos RNMs/rRNMs

**Sub-objetivo A.3.** Determinar los fármacos a los que están más frecuentemente asociados los RNM/rRNMs detectados.

**Sub-objetivo A.4.** Determinar los problemas de salud más frecuentemente detectados como RNM/rRNMs.

**Sub-objetivo A.5.** Determinar los PRMs asociados a los RNMs/rRNMs identificados.

**Sub-objetivo A.6.** Evaluar las intervenciones farmacéuticas requeridas por los RNMs/rRNMs detectados y su resultado.

**Objetivo B:** Analizar las dificultades que experimentan los médicos que tratan esa cohorte de pacientes en el manejo de problemas de salud frecuentemente detectados como RNMs/rRNMs en la publicación 2.

**Sub-objetivo B.1.** Analizar las dificultades que experimentan los médicos en el manejo de las comorbilidades identificadas como RNMs/rRNMs en pacientes con IC.

**II** — Para el análisis del pronóstico de los pacientes con IC en función de su composición corporal y la bioimpedancia como método alternativo al IMC para la valoración de dichos pacientes, se definen los siguientes objetivos:

**Objetivo C:** Estudiar el valor pronóstico del IMC independientemente de otros fuertes predictores de mortalidad en una gran cohorte de pacientes con IC, valorando la relación entre el IMC, la muerte por fallo de bomba y la muerte súbita en la publicación 3.

**Sub-objetivo C.1.** Determinar si la paradoja de la obesidad se cumple para los dos tipos de muerte cardiaca más frecuentes: muerte súbita y muerte por fallo de bomba.

**Objetivo D:** Estudiar la utilidad del BIVA para el análisis del estado de hidratación en dos poblaciones de pacientes con IC, compensados y descompensados, juntos con otros parámetros clínicos y bioquímicos utilizados de rutina en las publicaciones 4 y 5.

**Sub-objetivo D.1.** Analizar la utilidad del análisis del vector bioimpedancia para el análisis del estado de hidratación en pacientes con IC compensados y descompensados.

**Sub-objetivo D.2.** Estudiar la utilidad del vector bioimpedancia para la valoración de la severidad de la IC junto con otros parámetros utilizados en la práctica clínica.



# 5. PACIENTES Y MÉTODO



**I** — Análisis del perfil farmacoterapéutico de los pacientes con IC, del papel del fármaco y sus repercusiones clínicas:

- Estudio cuantitativo en el que se analizan los RNMs/rRNMs en una cohorte de pacientes ambulatorios con IC, las causas de los mismos y los resultados de las intervenciones farmacéuticas para solucionarlos o prevenirlos (publicación 1).
- Estudio cualitativo en el que se analizan las dificultades en el manejo de problemas de salud frecuentemente detectados como RNMs/rRNMs en una cohorte de pacientes ambulatorios con IC (publicación 2).

**II** — Análisis del pronóstico de los pacientes con IC en función de su composición corporal y la bioimpedancia como método alternativo al IMC para la valoración de dichos pacientes:

- Estudio cuantitativo de la influencia de la obesidad y el sobrepeso en la muerte súbita cardiaca (publicación 3).
- Estudio cuantitativo del análisis del vector de impedancia bioeléctrica en la detección del estado de hidratación de los pacientes con IC (publicaciones 4 y 5).

La investigación para las publicaciones 1, 2, 4 y 5 fue aprobada por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (código 08/054/860) bajo un proyecto común: “Análisis de los resultados negativos asociados a la medicación y del estado nutricional en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva”. La población la formaron pacientes ambulatorios con IC (tanto con FEVI conservada como deprimida) de la UIC del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau reclutados consecutivamente en la UIC del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau entre Octubre de 2008 y Abril de 2009.

La población de la publicación 1 la formaron 97 pacientes a los que se incluyó en un programa de seguimiento farmacoterapéutico por 6 meses.

La publicación 2 recoge la información obtenida de los 5 médicos especialistas (internistas o cardiólogos) que trataron a los pacientes de dicha unidad durante los años 2007-2009.

La población de la publicación 5 está formada por una subpoblación de la población de la publicación 1, formada por 54 de esos pacientes que hubieran tenido al menos un ingreso por descompensación de su IC en el último año. Se excluyeron aquellos pacientes que tuvieran un miembro amputado, una prótesis metálica de gran tamaño (rodilla, cadera) o un marcapasos o DAI para evitar cualquier alteración en las medidas de bioimpedancia.

La población de la publicación 4 la formaron 30 de estos pacientes incluidos en la publicación 5 además de 110 pacientes con insuficiencia renal grave, constituyendo una población de 140 pacientes con hiperhidratación.

La investigación de la publicación 3 fue aprobada por los comités de investigación de los 8 hospitales universitarios que participaron en el estudio MUSIC (MUerte Subita en Insuficiencia Cardíaca), estudio multicéntrico diseñado para evaluar los predictores de muerte cardíaca y muerte súbita en pacientes ambulatorios con IC<sup>19</sup>. 992 pacientes fueron reclutados de manera consecutiva en las UIC de dichos hospitales entre Abril del 2003 y Diciembre de 2004. Todos tenían IC sintomática (clase funcional según la NYHA II–III) y también se incluyeron tanto pacientes con FEVI deprimida como conservada.

**6.**

## **RESULTADOS:**

**Análisis del perfil farmacoterapéutico y de la composición corporal en pacientes con insuficiencia cardiaca; serie de publicaciones científicas.**



I — Análisis del perfil farmacoterapéutico de los pacientes con IC, del papel del farmacéutico y sus repercusiones clínicas:

#### PUBLICACIÓN 1

▷ Gastelurrutia P, Benrimoj SI, Espejo J, Tuneu L, Mangues MA, Bayes-Genis A. **Negative clinical outcomes associated with drug-related problems in heart failure outpatients: Impact of a pharmacist in an HF multidisciplinary clinic.** Journal of Cardiac Failure 2011 Mar;17(3):217-23.

#### **Resultados negativos de la medicación asociados a problemas relacionados con los medicamentos en pacientes ambulatorios con insuficiencia cardiaca: Impacto de un farmacéutico en una unidad de IC multidisciplinaria.**

Los pacientes con IC son una población generalmente de edad avanzada, con diversas comorbilidades y polimedicados, por lo que pueden desarrollar problemas debido a interacciones, efectos adversos o baja adherencia al tratamiento. En este trabajo el objetivo fue analizar las características de los resultados negativos asociados a la medicación (RNMs), los riesgos de desarrollar un RNM (rRNMs) y los problemas relacionados con la medicación (PRMs) asociados a ellos, documentando los resultados de las intervenciones farmacéuticas para su resolución o prevención en una cohorte de pacientes ambulatorios con IC. A lo largo de un seguimiento de 6 meses, a la mayoría de los 97 pacientes incluidos se les detectó al menos un RNM/rRNM. El tipo de RNM más frecuentemente detectado fue un problema de salud (PS) por falta de tratamiento farmacológico, mientras que el rRNM más frecuente fue la utilización de un fármaco que no era seguro en el paciente. El PRM asociado más frecuentemente en dicha población fue “PS insuficientemente tratado”. Los PS así detectados fueron: anemia, hiperuricemia, diabetes melitus y riesgo de gastrolesión. La mayoría de las intervenciones farmacéuticas fueron aceptadas bien por los médicos o por los pacientes y esto se tradujo en una mejora clínica o prevención de un posible PS en la mayoría de los casos. Es decir, en este estudio se demostró que la inclusión de un farmacéutico en un equipo multidisciplinar de IC para realizar tareas de seguimiento farmacoterapéutico, es clínicamente beneficiosa para los pacientes. Además, favorece la percepción de los RNMs en los especialistas en IC, especialmente aquellos problemas de salud que no son la propia IC. Por ello, la figura del farmacéutico debería ser incluida en estas unidades (Bibliografía extra<sup>120,121,122,123,124</sup>).

## Negative Clinical Outcomes Associated With Drug-Related Problems in Heart Failure (HF) Outpatients: Impact of a Pharmacist in a Multidisciplinary HF Clinic

PALOMA GASTELURRUTIA, MS,<sup>1,2</sup> SHALOM ISAAC BENRIMOJ, PhD, BPharm,<sup>3</sup> JOSÉ ESPEJO, PharmD, PhD,<sup>4</sup> LAURA TUNEU, PharmD, PhD,<sup>2,4</sup> M. ANTONIA MANGUES, PharmD, PhD,<sup>2</sup> AND ANTONI BAYES-GENIS, MD, PhD, FESC<sup>1,5</sup>

Badalona, Barcelona, and Granada, Spain; and Sydney, Australia

### ABSTRACT

**Background:** Drug-related negative outcomes (DNOs) are health problems that patients experience due to drug use or nonuse. Heart failure (HF) patients are at high risk of experiencing DNOs owing to poly-pharmacy, comorbidities, and age.

**Methods and Results:** Ninety-seven consecutive HF patients were enrolled and followed for 6 months. A pharmacist, integrated within a multidisciplinary HF team, reviewed the medication of each patient to detect, resolve, and/or prevent possible DNOs, risks of developing a DNO (rDNOs) and the drug-related problems (DRPs) that are associated with them. We detected 147 DNOs/rDNOs with a mean of  $1.5 \pm 1.4$  per patient. Among DNOs, 45% were due to a lack of a pharmacologic treatment (need for a drug) and 24% were treatments with an insufficient drug dose (quantitative ineffectiveness). Among rDNOs, 33% were due to use of an unsafe drug (nonquantitative lack of safety) and 30% to quantitative ineffectiveness. Ninety-four percent of DNOs/rDNOs were preventable, and, importantly, 5.5% were classified as clinically serious. During follow-up, pharmacist interventions solved or prevented the health problem in 83% of cases. The most frequently identified DRPs were “insufficiently treated health problem” (31%), “inadequate dose, regimen, or duration of a drug” (22%), “probability of adverse effects” (16%), and “nonadherence” (14%). A significant relationship between the number of DNOs/rDNOs and the number of drugs was found ( $P < .013$ ).

**Conclusions:** Chronic HF outpatients have a high incidence of preventable DNOs. The inclusion of a pharmacist in multidisciplinary HF teams should be considered, because it is clinically beneficial for patients and it increases HF specialists’ awareness of DNOs, especially those beyond HF. (*J Cardiac Fail* 2011;17:217–223)

**Key Words:** Heart failure, drug-related problems, drug-related negative outcomes, pharmaceutical care.

In Western countries the number of heart failure (HF) patients is rising, mainly owing to the aging of the population and the increase in survival among coronary disease

and hypertensive patients.<sup>1</sup> In spite of effective pharmacologic treatments, HF remains a debilitating disease for both the patient and the associated health care system,<sup>2</sup> because HF patients exhibit high morbidity and mortality.<sup>3</sup> Multidisciplinary HF management units have been developed and have shown to reduce the number of hospital readmissions, number of days in hospital, and the cost of care, with a parallel increase in patient quality of life and survival rate.<sup>2,4,5</sup>

There is strong evidence that morbidity related to medicines is a major health issue; Howard et al examined hospital admissions in a cohort of 4,093 patients and found that 6.5% of admissions were judged to be drug related, with 67% of them judged to be preventable.<sup>6</sup> Baena et al reported that 33.3% of emergency department visits were caused by drug-related negative outcomes (DNOs), 73% of which were preventable, with an average cost per

From the <sup>1</sup>Cardiology Service, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain; <sup>2</sup>Pharmacy Service, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain; <sup>3</sup>Faculty of Pharmacy, University of Sydney, Sydney, Australia; <sup>4</sup>Pharmaceutical Care Research Group, University of Granada, Granada, Spain and <sup>5</sup>Department of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain.

Manuscript received June 15, 2010; revised manuscript received September 16, 2010; revised manuscript accepted October 25, 2010.

Reprint requests: Antoni Bayes-Genis, MD, PhD, FESC, Chair, Cardiology Service, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Carretera de Canyet s/n 08912, Badalona (Barcelona), Spain. Tel: +34 934978915. Fax: +34 934978939. E-mail: abayesgenis@gmail.com

See page 222 for disclosure information.  
1071-9164/\$ - see front matter  
© 2011 Elsevier Inc. All rights reserved.  
doi:10.1016/j.cardfail.2010.10.009



DNO of 329.5 Euros (~426 US dollars).<sup>7</sup> Blix et al identified a DNO in 81% of 827 inpatients, with a median of 2.1 clinically relevant DNOs per patient.<sup>8</sup> As a population, HF patients have advanced age, several comorbidities, and polymedication leading to problems through drug interactions, adverse effects, and/or poor adherence to the prescribed drug regimen.<sup>9,10</sup>

The inclusion of a pharmacist in a multidisciplinary team has been shown to be beneficial. HF patients who were included in a pharmaceutical care program improved in clinical parameters such as exercise capacity and experienced fewer hospital readmissions.<sup>9</sup> Gattis et al observed that including a pharmacist as a member of a multidisciplinary HF team significantly reduced all-cause mortality and HF events.<sup>11</sup> A systematic review of randomized trials by Koshman et al concluded that pharmacist care in the treatment of patients with HF greatly reduces the risk of all-cause and HF hospitalizations.<sup>12</sup> And more recently, Roughhead et al demonstrated that practitioner-pharmacist collaborative home medication review was effective in delaying the time to next hospitalization for HF.<sup>13</sup>

To our knowledge, no study has assessed the characteristics of HF DNOs and the efficacy of pharmacist intervention in their resolution. In the present study, we assessed the prevalence and characteristics of DNOs, the risks of developing a DNO (rDNOs), and the drug-related problems (DRPs) that are associated with them, documenting the results of pharmacist intervention in an HF outpatient cohort.

**Methods**

**Study Population and Design**

Consecutive patients were enrolled at the HF ambulatory clinic of a university hospital in Barcelona (Spain) between October 2008 and April 2009. All patients also visited their primary care physician regularly. The exclusion criterion was previous visit with the pharmacist at the HF clinic. Patient clinical status as well as biochemical and echocardiographic data were obtained upon patient enrollment. Patients were clinically followed for 6 months. A pharmacist, with a postgraduate master’s degree in pharmaceutical care and with HF care clinical expertise, integrated in the multidisciplinary team reviewed the medicines taken by each patient, detecting DNOs and rDNOs associated with DRPs using the Dader method, a methodology for medication review with follow-up.<sup>14</sup> When a DNO/rDNO was detected, a pharmacist intervention was suggested to the patient if the DNO/rDNO was related to over-the-counter (OTC) drugs, adherence, drug administration, or nonpharmacologic measures or to the doctor in all other cases. Data were obtained from the clinical history and from patient interviews. This investigation conformed to the principles outlined in the Declaration of Helsinki, it was approved by the hospital Ethics Committee, and each of the patients signed an informed consent.

HF severity was assessed by the New York Heart Association (NYHA) criteria,<sup>15</sup> and an objective HF clinical disease severity score (CDSS) based on Framingham criteria was used to diagnose destabilized HF.<sup>16,17</sup>

**Variable Definitions**

DRPs are defined as “situations where the process of use of medication causes, or may cause, a negative clinical outcome”<sup>14</sup> (Table 1). The methodology used herein focused on clinical negative outcomes, so DRPs were considered only as a potential cause of DNOs/rDNOs.

DNOs associated with DRPs are defined as “health problems that appear due to the use or nonuse of medicines,” and rDNOs are “situations where the patient is at risk of suffering a negative change in health status (a new health problem).”<sup>18,19</sup> DNOs/rDNOs are classified into 3 categories and 6 subcategories as shown in Table 1: 1) necessity: unneeded versus needed drugs; 2) effectiveness (eg, subdosage, drug interactions resulting in a lower effect); and 3) safety (eg, overdosage, drug interactions resulting in adverse effects, allergy, and/or contraindication). Further classification into quantitative and nonquantitative was made if the DRP in (2) and (3) was related to the dosage of the drug or not.<sup>20</sup>

A health problem is defined by the World Organization of Family Doctors (WONCA) as “any concern in relation to the health of a patient as determined by the patient and/or the health care provider.”<sup>21</sup> We classified health problems according to the International Classification of Diseases, 10th edition.<sup>22</sup>

A pharmacist intervention, any measure with the goal of improving health or altering the course of disease,<sup>23</sup> was proposed when no action was taken from the rest of the health team. The result was assessed according to the criteria described by the Cipolle classification, (resolved, stable, improved, partial improvement, unimproved, worsened, failed, and expired),<sup>24</sup> and was modified to include 2 additional risk categories for assessing the result of a pharmacist intervention on a rDNO: “health problem prevention” when the rDNO was solved, and “risk persistence” when it was not). Severity was assessed by 3 HF doctors (2 cardiologists and 1 internal medicine specialist) on a 3-category scale (slight, moderate, serious) for adverse reactions; slight and

**Table 1.** Classification of Drug-Related Problems (DRPs), Drug-Related Negative Outcomes (DNOs) and Risks of a DNO (rDNOs)

DRPs	<ul style="list-style-type: none"> <li>Erroneous administration of the drug</li> <li>Personal characteristics</li> <li>Inappropriate drug storage</li> <li>Contraindication</li> <li>Inappropriate dose, drug regimen, and/or duration</li> <li>Duplication</li> <li>Dispensing errors</li> <li>Prescription errors</li> <li>Nonadherence</li> <li>Interactions</li> <li>Other health problems that affect treatment</li> <li>Adverse effects probability</li> <li>Insufficiently treat health problem</li> <li>A nonneeded medicine is being taken</li> <li>Other</li> </ul>
DNOs/rDNOs	<ul style="list-style-type: none"> <li>The patient presents a health problem:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>(1) Necessity:                                     <ul style="list-style-type: none"> <li>1. that is not being treated.</li> <li>2. caused by an unnecessary drug.</li> </ul> </li> <li>(2) Effectiveness:                                     <ul style="list-style-type: none"> <li>3. due to a nonquantitative ineffectiveness of a drug.</li> <li>4. due to a quantitative ineffectiveness of a drug.</li> </ul> </li> <li>(3) Safety:                                     <ul style="list-style-type: none"> <li>5. due to a nonquantitative lack of safety of a drug.</li> <li>6. due to a quantitative lack of safety of a drug.</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>

moderate were determined by clinical decision, and serious was defined as a problem causing death, threatening the patient's life, causing or prolonging hospitalization, causing significant or persistent disability or incapacity, or causing a congenital anomaly or birth defect.<sup>25</sup> Preventability was assessed by using the Schummock and Thorton<sup>26</sup> questionnaire modified by Baena et al.<sup>27</sup>

### Statistical Methods

The sample size was calculated based on a preliminary analysis of a population from the same HF clinic in which 60% of patients had  $\geq 1$  DNO/rDNO. For a 10% precision estimation, to achieve a 95% asymptotic normal confidence interval, a minimum of 93 patients was required. Descriptive analyses were performed. Categorical variables were described by frequencies and percentages, and continuous variables were described by means and standard deviations. Medication reviews with follow-up variables were collected within the 6-month follow-up, and correlations were assessed by Pearson or Spearman tests according to normal or nonnormal distribution of variables. Statistical analyses were performed with SPSS v.17 (SPSS, Chicago, Illinois). A 2-sided *P* value of  $< .05$  was considered to be statistically significant.

### Results

Ninety-seven HF patients were enrolled in the present study, with a mean number of medicines used of  $10.2 \pm 3.2$ . The majority of patients were in New York Heart Association functional classes II (46%) and III (52%) at inclusion. Forty-five percent of patients had preserved systolic function versus 54.6% with systolic dysfunction. However, the 2 groups were similar with a mean number of medicines taken of 10 (10.1 for preserved vs 10.6 for depressed; *P* = NS), and similar treatment. Table 2 displays demographic, clinical, and biochemical data, as well as the treatment at enrollment. The number of pharmacist visits during the 6-month follow-up ranged from 1 to 11 (mean 3.5), depending on the patients' HF clinic visits according to clinical status.

We detected 147 DNOs/rDNOs; of these, 87 were a health problem and 60 were a risk of developing a health problem, with  $\geq 1$  DNO/rDNO in 78% of patients (*n* = 76). A mean of 1.5 DNOs/rDNOs per patient was found, with a maximum of 6 per patient during follow-up (Table 3). There were no significant differences between patients with systolic dysfunction or preserved systolic function in terms of number of DNOs/rDNOs (*P* = 0.37 and *P* = 0.24, respectively). When assessing the DNOs, we found that 45% of health problems were due to a lack of pharmacologic treatment (need of a drug), and 24% were treated with an insufficient drug dose (quantitative ineffectiveness). When assessing rDNOs, 33.5% were due to using a drug that was not safe in that patient (nonquantitative lack of safety) and 30% were due to quantitative ineffectiveness.

Twenty-two percent (*n* = 33) of the DNOs/rDNOs were due to HF medications (angiotensin-converting enzyme inhibitor/angiotensin-receptor blockers, beta-blockers, anti-aldosterone drugs, diuretics, potassium supplements, and digoxin). The drugs that were most frequently associated

**Table 2.** Demographic, Clinical, Biochemical, and Treatment Data for the Studied Population (*n* = 97)

Variable	
<b>Demographic</b>	
Age, y	74.5 $\pm$ 9.6
Male, %	66
<b>Clinical</b>	
Ischemic etiology, %	40.2
Sinusal rhythm, %	46.3
NYHA functional class II/III, %	45.8/52.1
CDSS	1.85 $\pm$ 1.4
LVEF, %	44.6 $\pm$ 16.1
Diabetes, %	54.6
Dyslipidemia, %	58.8
Current smoker, %	10.3
Hypertension, %	85.6
<b>Biochemical</b>	
NT-proBNP, ng/L	4,891.3 $\pm$ 6,594.8
Hemoglobin, g/L	123.8 $\pm$ 22.8
eGFR, mL min <sup>-1</sup> 1.73 m <sup>-2</sup>	48.8 $\pm$ 14.5
<b>Treatment</b>	
No. of medicines	10.2 $\pm$ 3.2
Diuretics, %	95.9
ACEI/ARB, %	76.3
Beta-blockers, %	54.6
Digoxin, %	29.9
Amiodarone, %	13.4
Aldosterone antagonists, %	42.3
Statins, %	61.9
Anticoagulants, %	52.6
Antiplatelets, %	49.5
Proton pump inhibitors, %	78.4
Benzodiazepines, %	39.2
OAD/insulin, %	40.2
Allopurinol, %	23.7
Inhalers, %	34
Iron, %	19.6

NYHA, New York Heart Association; CDSS, clinical disease severity score; LVEF, left ventricular ejection fraction; NT-proBNP, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; eGFR, estimated glomerular filtration rate; ACEI/ARB, angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin-receptor blockers; OAD, oral antidiabetics.

with DNOs were allopurinol (19%), diuretics (13%), and diabetes mellitus treatment drugs, including oral antidiabetics (OAD) and insulin (12%). The drugs involved with rDNOs were diuretics (15%), antiplatelet drugs (13%), and omeprazole (0.9%).

The most frequent health problems detected were uncontrolled serum uric acid levels (ICD-10 R79, 18.5% of cases) and uncontrolled diabetes (ICD-10 E10–14, 12% of cases), followed by anemia and constipation (ICD-10 D50–64 and K59.0, respectively, 8.5% of cases). Gastric injury from antiplatelet drugs (ICD-10 Y44.2 and Y44.4) was the most frequent health problem (23% of cases) at risk of occurrence due to drug use (the patient having  $\geq 2$  of the following characteristics:  $> 65$  years old, concomitant nonsteroidal antiinflammatory drug or anticoagulant treatment, and gastrointestinal symptoms or history of gastrointestinal disease.<sup>28</sup>

The most frequent DRPs identified (Table 4) were “insufficiently treated health problem” (31%), “inappropriate dose, drug regimen, and/or duration” (22%), “adverse effects probability” (16%), and nonadherence (14%). The most prevalent DRP found when assessing diuretics was

**Table 3.** Drug-Related Negative Outcomes (DNOs) and Risks of DNO (rDNOs) Detected in the Follow-Up Period, and Drugs Most Frequently Associated With Them

	DNOs/rDNOs	DNOs	Drugs Associated with DNOs (n)	rDNOs	Drugs Associated with rDNOs (n)
Necessity	42 (29%)	39 (45%)	U (15) I (6)	3 (5%)	C (2)
Nonnecessity	7 (5%)	2 (2%)	U, V (1, each)	5 (8.5%)	H (4)
Nonquantitative ineffectiveness	11 (7.5%)	5 (6%)	L (2)	6 (10%)	T (3)
Quantitative ineffectiveness	39 (26.5%)	21 (24%)	OAD/I (6) D (4)	18 (30%)	D (7) O (5)
Nonquantitative lack of safety	34 (23%)	14 (16%)	D (4)	20 (33.5%)	F (7) A (5)
Quantitative lack of safety	14 (9%)	6 (7%)	D (2)	8 (13%)	D (3)
Total	147 (100%)	87 (100%)		60 (100%)	

A, antiplatelet agent; C, anticoagulants; D, diuretics; F, fizzy (high-sodium) medicines; H, antihistaminic; I, oral iron; L, laxatives; O, omeprazole; OAD/I, oral antidiabetics; T, statins; U, allopurinol; V, venotonic agent.

“inadequate dose, drug regimen, or duration” (52%); the most prevalent DRP when assessing allopurinol and OAD/insulin was “insufficiently treated health problem” (59% and 68%, respectively).

We determined that 94% of DNOs/rDNOs were preventable, and the pharmacist took action in all DNOs/rDNOs detected (Table 5). Eighty-six percent of the interventions were accepted either by clinicians or patients, resulting in a clinical improvement in 39% of the cases and a potential prevention of a new health problem development in 38% of the cases due to these interventions, as seen in the follow-up period (Table 6). When the pharmacist intervention was not accepted (20 cases), 75% of the health problems did not improve (n = 3), the risk of DNO persisted (n = 1) or worsened (n = 7), or the case was considered to be a failure (n = 3: 1 gout attack, 1 hospital admission due to HF decompensation, and 1 death).

Regarding severity, 54% of the DNOs/rDNOs were slight and 40% were moderate. We found 8 (5.5%) serious DNOs/rDNOs (Table 7) that improved or were prevented by pharmacist intervention, except for the single case of nonacceptance of pharmacist intervention, in which the DNO was not solved until the patient was admitted to hospital.

The severity of HF, assessed by CDSS score (CDSS ≥2) or NYHA functional class, and age were not independently associated with the number of DNOs/rDNOs. A positive correlation was found between the number of drugs taken and the number of DNOs/rDNOs ( $P < .013$ ;  $r = 0.250$ ).

### Discussion

To our knowledge, this is the first study to evaluate DNOs and pharmacist interventions in HF patients. Our observations have several important clinical implications. First, HF outpatients suffer a high number of preventable drug-related morbidity events that may be solved or prevented by a pharmacist included in a multidisciplinary team. Second, those events are more related to comorbidities than to the specific HF syndrome, and they are more frequent in patients who take a higher number of drugs.

Polymedication and older age have often been identified as important DNO risk factors,<sup>29</sup> and these 2 characteristics are present in HF patients. Almost 80% of our patients presented ≥1 DNO/rDNO, with up to 6 in some patients. We detected a significant relationship between the number of DNOs/rDNOs per patient and the number of medicines taken, but not the patient’s age. We did not uncover a relationship with the severity of the HF disease, perhaps indicating that polymedicated patients, rather than patients more seriously ill due to their HF, should be prioritized for pharmaceutical intervention in this type of population.

From the methodologic viewpoint, there are various definitions and classifications for assessing drug-related morbidity, sometimes mixing the elements of the process of medication use with the outcomes resulting from medicine use.<sup>18</sup> Our classification separated these 2 elements, focusing on outcomes (change in health status) with the DNOs. Interestingly, our study showed a prevalence of events similar to other published data, such as the Minnesota sample (77% in 1,598 patients) and the South Australia sample (90% in 982 patients), 2 large nonHF-specific studies that used a classification mixing elements of process, such as nonadherence and outcomes.<sup>30</sup> This concordance demonstrates that pharmaceutical care practice identifies and resolves drug-related morbidity despite the classification used. In the Minnesota and South Australia samples, patients were included according to selection criteria that may positively influence the existence of these drug-related events, such as polymedication, complicated medication regimens, difficulty with compliance in the South Australian sample, or referred to or requested the services in the Minnesota sample.<sup>30</sup> The strength of our study is that we included all consecutive patients that visited the HF clinic, not having a priori ideal characteristics for pharmaceutical care services.

The distribution of the DNOs/rDNOs was also quite similar among the earlier and the present studies, especially with the Minnesota sample<sup>30</sup> with a mean age of 68 years (74 years in our study) and an average of 6 medications per patient (10 in our population). Some similarities include a 32% versus 28.6% “necessity of a drug,” 6% versus 4.8%

**Table 4.** Drug-Related Problems Associated With DNOs/rDNOs

	Total		DNOs		rDNOs	
	% (n)	% (n)	Drugs (n)	% (n)	Drugs (n)	
Erroneous administration of the drug	1.5 (2)	2.2 (2)	E, N (1 each)	0 (0)	—	
Personal characteristics	1.5 (2)	2.2 (2)	U, L (1, each)	0 (0)	—	
Inappropriate drug storage	0 (0)	0 (0)	—	0 (0)	—	
Contraindication	6 (9)	1.1 (1)	L (1)	13.3 (8)	F (6)	
Inappropriate dose, drug regimen, and/or duration	22 (32)	10.3 (9)	D (7)	38.3 (23)	D (5)	
Duplication	0 (0)	0 (0)	—	0 (0)	—	
Dispensing errors	1 (1)	0 (0)	—	1.7 (1)	N (1)	
Prescription errors	1 (2)	1.1 (1)	I (1)	1.7 (1)	ACE (1)	
Nonadherence	14 (21)	15.4 (13)	I, D (2 each)	13.3 (8)	A (4)	
Interactions	0 (0)	0 (0)	—	0 (0)	—	
Other health problems that affect treatment	0 (0)	0 (0)	—	0 (0)	—	
Adverse effects probability	16 (24)	18.4 (16)	D (2)	13.3 (8)	A (2)	
Insufficiently treat health problem	31 (45)	46 (40)	U (14) OAD/I (10) I (5)	8.3 (5)	D (2)	
A nonneeded medicine is being taken	2 (3)	1.1 (1)	V (1)	3.4 (2)	H (2)	
Lack of monitoring (effectiveness/safety)	1 (1)	0 (0)	—	1.7 (1)	X (1)	
Other	3 (5)	2.2 (2)	NSAID, R (1 each)	5 (3)	E, D, P (1 each)	

ACE, angiotensin-converting enzyme inhibitors; E, epoetins; N, nitrates; NSAID, nonsteroidal antiinflammatory drugs; P, aldosterone antagonists; R, alendronate; X, l-tiroxine; other abbreviations as in Table 3.

“nonnecessity of a drug,” 23% versus 26.5% “quantitative ineffectiveness,” 6% versus 7.5% “nonquantitative ineffectiveness,” and 6% versus 9.5% “quantitative lack of safety” (all percentages presented as the Minnesota sample versus the current study). The similarity of the results is striking, indicating that DNOs are a common phenomenon

in different populations with different diseases in different countries.

Patient adherence has been the main focus of many HF pharmaceutical care studies.<sup>9,10</sup> Interestingly, in the present study, patient nonadherence was not the first, but the fourth cause of DNOs (nonadherence rate of 14%). This could be

**Table 5.** Pharmacist Interventions to Prevent rDNOs or Solve DNOs, and Most Frequent Drugs Associated With Them

	Total		DNOs		rDNOs	
	% (n)	% (n)	Drugs (n)	n	Drugs (n)	
Add a drug	25.5 (37)	37 (32)	U (13)	8 (5)	A (4)	
Stop a drug	7 (10)	3.5 (3)	U, V, S (1 each)	13 (8)	H (3)	
Substitute a drug	8 (12)	7 (6)	L (2)	10 (6)	NSAID (2)	
Reduce the dose	5 (7)	3.5 (3)	D, U, O (1 each)	7 (4)	D (2)	
Increase the dose	5 (7)	7 (6)	U (2)	2 (1)	D (1)	
Communicate to the doctor that the patient is taking a drug not registered in the medical records	2 (3)	1 (1)	OAD/I (1)	3 (2)	E, D (1, each)	
Communicate to the doctor that the patient is not taking a drug registered in the medical records	2 (3)	2 (2)	D (2)	2 (1)	P (1)	
Communicate to the patient treatment decisions	4 (6)	4.5 (4)	I, T, ACE, A (1 each)	3 (2)	OAD/I (1) PL (1)	
Change the time of administration/ administration with or without food	15 (22)	7 (6)	D (4)	27 (16)	D (5)	
Substitute the dosage form	7 (10)	3.5 (3)	I (3)	12 (7)	F (6)	
Patient education to improve adherence	6 (9)	5 (4)	U (2)	8 (5)	A (2)	
Patient education about nonpharmacologic measures	2 (3)	3.5 (3)	D (2)	0	—	
Patient education for improved drug administration	1.5 (2)	2 (2)	E, N (1 each)	0	—	
Suggest a visit to monitor treatment	3 (4)	2 (2)	D, I (1 each)	3 (2)	D, OAD/I (1 each)	
Refer to another specialist or general practitioner	7 (11)	11.5 (10)	OAD/I (8)	2 (1)	Inh (1)	

Inh, inhalers; Op, opioids; PL, potassium-lowering agents; S, sleep drugs; other abbreviations as in Tables 3 and 4.

**Table 6.** Health Problem Resolution After Pharmacist Intervention

	% (n)
Solved	24.5 (34)
Improved	11 (15)
Partial improvement	4 (6)
Health problem prevention	38 (52)
Stable	6 (8)
Unimproved	6 (8)
Worsened	7 (10)
Failure	3 (4)
Expired	0 (0)
Risk persistence	0.5 (1)

due to patients in specialized clinics being instructed of the severity of their disease and to their awareness of symptoms and frequent clinic visits. We identified the leading DRP as “insufficiently treated health problem.” Frequently in routine clinical practice, there are fewer HF drug prescriptions for patients meeting current clinical practice guidelines than recommended by large randomized clinical trials.<sup>31</sup> In the future, a qualitative study would be useful to obtain a deeper understanding of why some comorbidities also appear to be managed poorly.

The high percentage (85.7%) of acceptance of pharmacist intervention is noteworthy, indicating that the pharmacist influenced the medical specialist’s decisions, leading to altered clinical outcomes by improving or potentially preventing the health problems in 83% of the total cases owing to these interventions. More than one-half of the DNOs/rDNOs were considered to be minor, but 5.5% were serious events and were resolved by pharmacist intervention, suggesting that a pharmacist should be considered to be an integral part of an HF team.

Most of the prevalent health problems detected (uncontrolled blood uric acid levels, diabetes, anemia, constipation, and risk of gastric injury) were health problems that are not directly related to HF, and only 22.5% of DNOs/rDNOs were due to HF drugs. We did not uncover a clear explanation for this phenomenon, but it may be that HF specialists focus on the HF syndrome and its treatment and underestimate other comorbidities. However, when a pharmacist revises the medication history and assesses

**Table 7.** Serious DNO/rDNO Detected

Clinical Problem	n
Uncontrolled blood potassium levels due to spironolactone or calcium polystyrene sulfonate	2
Lack of ACEI in a candidate patient	2
Darbepoietine in a patient with Hb <135	1
Maintenance of high dose of diuretic in a patient with no congestion and renal failure	1
Initiation of acenocumarol without informing the patient about a control visit	1
Aspirin and clopidogrel taken without a gastroprotective agent concomitant with an anticoagulant treatment in a 73-year-old male patient	1
Total	8

the totality of the drugs taken, he or she is able to identify medication issues beyond HF for these patients.

We would like to acknowledge some limitations of the present study. There was no control group. However, with the existing evidence of the prevalence of DNOs in other populations,<sup>6–8</sup> we thought it was not ethical having a pharmacist involved in the HF team and not offering the service to one group of patients. In addition, it cannot be assumed that every rDNO detected would in fact develop into a real problem, and the causality between the health problems and the drugs is not proven. However, as a first attempt to assess these unresolved matters, Niquille et al recently demonstrated that drug-related problems are statistically related to clinical outcomes.<sup>20</sup>

In conclusion, the present study demonstrated that the inclusion of a pharmacist in multidisciplinary HF teams should be considered, because it is clinically beneficial for patients and increases HF specialists’ awareness of DNOs, especially those beyond HF.

**Disclosures**

None.

**References**

- Rich MW. Multidisciplinary heart failure clinics: are they effective in Canada? *CMAJ* 2005;173:53–4.
- Ducharme A, Doyon O, White M, Rouleau JL, Brophy JM. Impact of care at a multidisciplinary congestive heart failure clinic: a randomized trial. *CMAJ* 2005;173:40–5.
- Gonseth J, Guallar-Castillon P, Banegas JR, Rodriguez-Artalejo F. The effectiveness of disease management programmes in reducing hospital re-admission in older patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis of published reports. *Eur Heart J* 2004;18:1570–95.
- Phillips CO, Wright SM, Kern DE, Singra RM, Shepperd S, Rubin HR. Comprehensive discharge planning with postdischarge support for older patients with congestive heart failure: a meta-analysis. *JAMA* 2004;291:1358–76.
- McAlister FA, Stewart S, Ferrua S, McMurray JJ. Multidisciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk for admission: a systematic review of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:810–9.
- Howard RL, Avery AJ, Howard PD, Partridge M. Investigation into the reasons for preventable drug related admissions to a medical admissions unit: observational study. *Qual Saf Health Care* 2003;12:280–5.
- Baena MI, Faus MJ, Fajardo PC, et al. Medicine-related problems resulting in emergency department visits. *Eur J Clin Pharmacol* 2006;62:387–93.
- Blix HS, Viktil KK, Reikvam A, et al. The majority of hospitalized patients have drug-related problems: results from a prospective study in general hospitals. *Eur J Clin Pharmacol* 2004;60:651–8.
- Varma S, McElnay JC, Hughes CM, Passmore AP, Varma M. Pharmaceutical care of patients with congestive heart failure: interventions and outcomes. *Pharmacotherapy* 1999;19:860–9.
- Patel K, Sangsiry SS, Miller L. Pharmacist participation in home health heart-failure programs. *Am J Health Sys Pharm* 2003;60:2259–60.
- Gattis WA, Hasselblad V, Whellan DJ, O’Connor CM. Reduction in heart failure events by the addition of a clinical pharmacist to the heart

- failure management team: results of the Pharmacist in Heart Failure Assessment Recommendation and Monitoring (PHARM) Study. *Arch Intern Med* 1999;159:1939–45.
12. Koshman SL, Charrois TL, Simpson SH, McAlister FA, Tsuyuki RT. Pharmacist care of patients with heart failure: a systematic review of randomized trials. *Arch Intern Med* 2008;168:687–94.
  13. Roughead EE, Barratt JD, Ramsay E, et al. The effectiveness of collaborative medicine reviews in delaying time to next hospitalization for patients with heart failure in the practice setting: results of a cohort study. *Circ Heart Fail* 2009;2:424–8.
  14. Pharmaceutical Care Research Group, University of Granada. Pharmacotherapy follow-up: the Dáder method (3rd rev.; 2005). *Pharmacy Practice* 2006;4:44–53.
  15. Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels. 9th ed. Boston: Little, Brown; 1994. p. 253–6.
  16. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet* 2000; 355:1126–30.
  17. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22:6–13.
  18. Fernández-Llimós F, Tuneu L, Baena MI, García-Delgado A, Faus MJ. Morbidity and mortality associated with pharmacotherapy. Evolution and current concept of drug-related problems. Review. *Curr Pharm Des* 2004;10:3947–67.
  19. Fernández-Llimos F, Faus MJ. From “drug-related problems” to “negative clinical outcomes.”. *Am J Health Syst Pharm* 2005; 62:15.
  20. Niquille A, Bugnon O. Relationship between drug-related problems and health outcomes: a cross-sectional study among cardiovascular patients. *Pharm World Sci* 2010;32:512–9.
  21. Bentsen N, Bridges-Webb C. An international glossary for general/family practice. *Fam Pract* 1995;12:267.
  22. International Classification of Diseases. Available at: <http://www.who.int/classifications/icd/en>. Accessed March 31, 2010.
  23. Available at: <http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/intervention>. Accessed March 31, 2010.
  24. Cipolle RJ, Strand LM, Morley PC. *Pharmaceutical care practice*. New York: McGraw-Hill; 1998.
  25. Real decreto 711/2002, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. Boletín oficial del estado July 7, 2002.
  26. Schumock GT, Thorton JP. Focusing on preventability of adverse drug reactions. *Hosp Pharm* 1992;27:538.
  27. Baena MI, Marín R, Martínez Olmos J, Fajardo P, Vargas J, Faus MJ. Nuevos criterios para determinar la evitabilidad de los problemas relacionados con los medicamentos. Una revisión actualizada a partir de la experiencia con 2.558 personas. *Pharm Care Esp* 2002;4:393–6.
  28. NSAIDs and gastroprotection. MeReC briefing no. 20. National Prescribing Centre. National Health Service 2002.
  29. Roten I, Marty S, Beney J. Electronic screening of medical records to detect inpatients at risk of drug-related problems. *Pharm World Sci* 2010;32:103–7.
  30. Rao D, Gilbert A, Strand L, Cipolle R. Drug therapy problems found in ambulatory patients populations in Minnesota and South Australia. *Pharm World Sci* 2007;29:647–54.
  31. Albert NM, Yancy CW, Liang L, Zhao X, Hernandez AF, Peterson ED, et al. Use of aldosterone antagonists in heart failure. *JAMA* 2009;302:1658–65.

## PUBLICACIÓN 2

▷ Gastelurrutia P, Gastelurrutia MA, Faus MJ, Bayes-Genis A. **Common Health Problem Management Uncertainties in Heart Failure: A Qualitative Study**. Submitted.

**Incertidumbres sobre el manejo de problemas de salud comunes en insuficiencia cardiaca: Un estudio cualitativo.**

En el estudio cuantitativo expuesto previamente, se identificaron ciertos problemas de salud que frecuentemente se trataban de manera insuficiente, a pesar de existir una terapia farmacológica apropiada para ello: anemia, hiperuricemia, diabetes mellitus y riesgo de gastrolesión. El presente estudio se diseñó para obtener una mayor comprensión de las experiencias, sentimientos y comportamientos de los médicos de una unidad de IC en el tratamiento de dichas comorbilidades y contribuir con estrategias que pudieran dar soluciones a las mismas. Para ello, se realizaron entrevistas en profundidad semiestructuradas a los 5 médicos que habían trabajado en una unidad de IC en los 3 años previos. Los resultados del presente estudio, señalan como obstáculos, la falta de interacción con otros especialistas, especialmente endocrinólogos y nefrólogos, para un aproximamiento más global a estos pacientes con múltiples comorbilidades. Y la falta de recomendaciones específicas para el manejo de las mismas en las guías clínicas de IC. (Bibliografía extra<sup>125</sup>)

# Common Health Problem Management Uncertainties in Heart Failure: A Qualitative Study.

Gastelurrutia P (1), Gastelurrutia MA (2), Faus MJ (2), Bayes-Genis A (3,4)

(1) Health Sciences Research Institute Germans Trias i Pujol. Badalona, Spain; (2) Pharmaceutical Care Research Group. University of Granada. Granada, Spain; (3) Cardiology Service. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona, Spain; (4) Department of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona, Spain.

**Objective:** Quantitative studies conducted on heart failure (HF) patients detected health problems that were frequently treated insufficiently: hyperuricemia, gastric injury prevention, anemia, and diabetes mellitus (DM). The aim of this qualitative study was to explore experiences of clinicians in the management of these health problems, and to contribute with strategies to overcome the identified obstacles.

**Methods:** The internal medicine specialists and cardiologists of a tertiary hospital HF clinic underwent in-depth semi-structured interviews and a constant comparative approach was used.

**Results:** Interviewees highlighted there is a lack of guidelines concerning the treatment of asymptomatic hyperuricemia in HF, thus in routine practice it is often not treated. Interviewees said that preventive strategies to avoid gastric injury in at-risk patients taking prophylactic low-dose aspirin are needed, but the most appropriate strategy is not well defined. Interviewees thought that structural support is needed for the management of HF patients with anemia, and proper clinic pathways should be created to identify which service patients should be referred to. The same lack of communication with other services appeared with DM.

**Conclusions:** HF specialists demand a closer interaction with other specialists for a comprehensive approach to these polymedicated patients with multiple co-morbidities. And suggest that specific recommendations in HF guidelines to manage these co-morbidities specifically in HF would be helpful to shed light upon the existing confusing evidence.

## INTRODUCTION

Heart failure (HF) is a complex syndrome [1] with high morbidity and mortality [2]. Furthermore, there is strong evidence that drug-related morbidity and mortality is a major problem in healthcare as a whole [3, 4]. Polymedication and older age have often been identified as important risk factors for drug-related morbidity [5], and both of these characteristics are common in HF patients. In a quantitative study conducted to assess the clinical impact of a pharmacist integrated in a multidisciplinary HF clinic, we identified certain health problems that were commonly treated insufficiently despite the availability of appropriate pharmacological therapy [6]. To achieve a better understanding of this issue and its potential solutions, a qualitative study was designed.

Traditionally, research in the health care field has been based largely on quantitative methods, by hypotheses measuring and testing. Due to the need to find answers to subjective questions generated in clinical practice, there has been a gradual introduction of qualitative techniques in the field of health sciences that produces descriptive data with a more holistic approach [7]. The combination of qualitative and quantitative methods, termed the mixed methods approach, is becoming widespread in health research, due to its ability to assess in greater depth unexpected findings generated by a preliminary quantitative investigation [8], as in the previous study by Gastelurrutia et al [6]. Qualitative methods can shed light on facilitators of and barriers to the uptake of promising interventions or evidence-based guidelines through characterization of key aspects of organizational context and clinical processes [8]. The aim of the current qualitative study was to explore experiences, feelings,

and behaviors of clinicians in the management of non-HF health problems in patients attending a HF clinic, and to contribute with strategies that can be tailored to overcome the identified obstacles.

## METHODS

A qualitative investigation using in-depth, semi-structured interviews was conducted. All participants signed informed consent. This study used a total sample and a constant comparative approach. A number of steps were taken to ensure the rigor of the study, including attention to deviant cases and the inclusion of a wide range of verbatim data.

## PARTICIPANTS

The sampling frame was constructed from all medical specialists that had worked in the HF outpatient's clinic of a tertiary hospital in the previous three years. All five elected medical doctors agreed to participate, identified from number 1 to number 5. Mean age was 38 years; there were four females and one male. The sample included two internal medicine specialists and three cardiologists, one being the chief cardiologist of the HF clinic. These participants ensured different points of view from several specialists being represented in the data set and allowed to reach saturation of the information. Only one of the interviewees (#5) is co-author of the manuscript.

## INTERVIEWS

Interviews were held in privacy in a hospital office. The main investigator conducted all the interviews, which were recorded and fully



transcribed. Interviews ranged in time between 45-60 minutes and were structured around four insufficiently treated health problems previously detected [6]: hyperuricemia, risk of gastric injury due to the use of antiplatelet drugs, anemia, and diabetes mellitus (DM).

**DATA ANALYSIS**

Transcriptions were independently analyzed by P.G. and M.A.G. Analyses were based on open coding using a constant comparative approach. Content analysis was assisted by N-Vivo® software.

**RESULTS**

Responses to the questions were analyzed in four categories corresponding to: hyperuricemia, risk of gastric injury due to the use of antiplatelet drugs, anemia, and DM (Table 1).

**Table 1. Main obstacles and potential solutions identified.**

Health problem	Obstacles * Potential solution
Hyperuricemia	- Doubts about being a prognostic factor - No published guidelines - Add another drug means less quality of life * To appear as a therapeutic goal in HF(a) guidelines
Gastric injury	- Not clear which patients should be treated (criteria) - Risk of gastric injury due to antiplatelet treatment not seen as an important issue - High influence of hospital drug reference list * To clarify the candidates in cardiology guidelines
Anemia	- Lack of training in treating anemia - Multifactorial origin - Pharmacological treatment is complex - Guidelines do not include treatment and Hb(b) target in HFa - Follow-up maybe for an indefinite period * Need of structural support, inclusion in HF(a) guidelines and clinical pathways to refer patients
Diabetes mellitus	- DM(c) management is not considered as a HF(a) unit task - Insufficient communication with other services when HbA1C(d) is not controlled * To develop clinical pathways to refer patients

(a)HF, heart failure; (b)Hb, hemoglobin; (c)DM, diabetes mellitus; (d)HbA1C, glycated hemoglobin.

**HYPERURICEMIA**

The interviewees were aware that hyperuricemia is a HF prognostic factor. However, during the interviews it became apparent that some clinicians were primarily concerned with hyperuricemia as related to acute gout attacks.

It was acknowledged that diuretics raise uric acid blood levels. Along this line, more severe patients (i.e. those with worse prognosis), are generally given larger diuretics doses, thus leading to higher uric acid levels. This led some interviewees to consider that the hyperuricemia-prognosis relationship may be just a statistical phenomenon.

*"There is also an effect of furosemide on uric acid levels ... I don't know to what extent they are independent prognostic factors..." (#3)*

In the interviewees' opinion, the main concern was that there is no study proving that treating hyperuricemia improves prognosis in HF, and there are no published guidelines concerning this issue.

*"As far as I know, some studies have indeed been done, but there are not definitive guidelines about how to treat it nor how to intervene if you detect asymptomatic hyperuricemia." (#2)*

Another factor greatly influencing the decision of physicians to begin a new drug is the perception that more medications mean worse quality of life. This may take precedence over survival in older patients.

*"If I can remove a drug from a patient's regimen ... I don't care if it improves survival in a 85 year old patient, especially if he is particularly bothered by taking an extra pill." (#4)*

*"I try to give the least number of drugs as possible ... it decreases quality of life having to pay attention to taking drugs continuously... and increases the feeling of being very sick if you are all day attending to the pillbox." (#2)*

However, some doctors also acknowledged the good efficacy and safety profile of available drugs to treat hyperuricemia, such as allopurinol, leading them to suggest that resolution of hyperuricemia should be considered a therapeutic goal in HF patients.

**GASTRIC PROPHYLAXIS**

The interviewees acknowledged that many HF patients are at risk of having gastric injury due to the use of low dose antiplatelet drugs (aspirin 100mg) and, to avoid gastric complications, prophylaxis should be started in some patients. However, according to their responses, it is not clear which patients should be treated prophylactically, and the risk of gastric injury is not recognized as an important matter.

*"Yes, I believe and it is proved that with low-dose aspirin (100mg) you have to treat for gastric injury. There are established criteria ... that I knew when I finished the residency." (#1)*

Some pointed out age of 65 years and above as a possible criterion, whereas others could not specify the age limit. The two internal medicine specialists declared that age should not be a criterion by itself to prescribe prophylaxis.

*"Just for age, I am quite sparing." (#2)*

*"Just for age, no." (#4)*

Other suggested criteria were history of gastric disorders and complaint of gastrointestinal symptoms by the patient, regardless of an established diagnosis of digestive disease.

*"If they have a stomach ache, if they complain of dyspepsia even if they don't have a clear cut diagnosis, I usually treat." (#4)*

Concomitant medication was pointed out as a third criterion for intervention: corticosteroids, oral anticoagulants, or nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs).

In terms of which medication should be first-line for prophylaxis, interviewees agreed on omeprazole *in lieu* of other proton pump

inhibitors (PPI) such as pantoprazole. The latter drug was mentioned to be preferred by gastroenterologists because of fewer interactions with anticoagulant drugs. Overall, the chosen PPI was that included in the hospital reference list:

*"At the clinic, pantoprazole, because it is the one we usually use." (#4)*

*"What I use most now is omeprazole mostly based on what I've been taught concerning other factors, but it depends on the hospital you work at. In the hospital where I worked before we used a lot of pantoprazole ... Here, pantoprazole is hardly used, so I end up prescribing much more omeprazole." (#2)*

During the interviews it was noticed that if a patient takes any gastric protective agent, either an antihistamine H2 or a PPI, in most cases doctors would not change it or remove it.

## ANEMIA

Interviewees stated that it is important to control anemia because quality of life, symptoms, and HF prognosis improve.

*"It is very important to treat anemia ... anemia is a prognostic factor... and it has an extraordinary impact on patient's quality of life. When we treat anemia, patient's symptoms and quality of life improve." (#5)*

However, treating anemia is seen as an obstacle. One of the interviewees pointed out a lack of sufficient training as one of the reasons why anemia is not controlled as well as it should be. Another stated reason was its multi-factorial origin: chronic gastrointestinal blood loss plus a renal failure component was given as an example. Thus, it was admitted that many times anemia is treated empirically.

*"I think that the majority of poorly controlled anemia exists because it [anemia] has a multi-factorial cause and we correct iron [levels] because they [patients] have chronic losses or because they are on anticoagulants and they are having losses in the digestive tract ... you correct one thing, but they also have renal failure, or other morbidities ... I mean, it is difficult to control all those things at the same time..." (#2)*

One last proposed reason for poorly controlled anemia was the lack of effectiveness of oral treatment, related to the origin of a specific patient's anemia or due to patients' having gut edema, which limits drug absorption. However, the alternative approaches to treating anemia include drugs that require more hospital resources, such as intravenous iron, or that are very expensive, such as epoetins. In addition, according to the interviewees, there is a lack of conclusive clinical trials that support the inclusion of these therapies in the HF clinical guidelines.

*"If [the anemia] gets fixed with oral iron, then it's all right. But intravenous iron treatment requires a day hospital admission and i.v. insertion. And the epos, they are expensive drugs and not always indicated . . . and are shown to have important adverse effects ..." (#2)*

*"... concerning intravenous iron, there are very small studies ... randomized, double-blind, conclusive studies have not been reported publicly yet, although a lot of them are ongoing." (#5)*

Regarding the hemoglobin target, discrepancies existed: on the one hand some interviewees said that in a cardiac patient, moderate anemia (hemoglobin around 10g/dl) "has more clinical relevance

because it is less tolerated due to pump failure". However, others expressed that it should not be expected to achieve correct hemoglobin levels in such chronic patients:

*"I think that we don't have to tolerate certain [hemoglobin] levels, but we also don't have to become obsessed with correct levels ... we don't achieve normal levels because we don't insist on trashing patients ..." (#4)*

*"... we usually improve them [hemoglobin levels] quite a lot and maybe we don't reach optimal hemoglobin levels but ... acceptable levels are achieved." (#2)*

Interviewees agreed that the differential diagnosis of anemia should be explored in a specialist setting because complementary, sometimes invasive, examinations may be needed to determine its etiology and implement specific treatment. But they also stated that follow up is difficult to perform during regular visits where there is limited time to address laboratory values in addition to the treatment of the multitude of problems that affect a HF patient (renal function, heart rate, electrocardiogram abnormalities). It was expressed that there is a lack of structural support, and a need for more staff and more time (with a special emphasis on the time needed to give explanations to an advanced age patient) to be able to cope with the complexity of HF patients. Considering that follow up may continue indefinitely and the patient may be cardiologically stable, participants suggested that the patient can be referred to a primary care physician for further evaluation.

*"I think that diagnosis could be done here and follow-up should be done many times in primary care because there are a lot of patients that are compensated, the oldest or those with multiple co-morbidities, and we keep seeing them ... because anemia follow-up is indefinite and we keep giving them appointments ... when cardiologically they are already compensated ... Either the GP or the cardiologist that visits the patient on a regular basis should follow up, but this shouldn't be done in the hospital clinic." (#3)*

*"... in a 15 minute visit that we do, managing everything is very difficult..." (#4)*

On the contrary there are types of anemia that should be treated in specialized services such as hematology, nephrology, or gastroenterology. However it was pointed out that sometimes a mild degree of anemia would not receive the importance it deserves in such specialized services. That is why interviewees said that there is a lack of clinical pathways to identify which service or center to refer them to for co-morbidity management.

*"... he [other specialist] checks if the patient is very anemic; if he is not, little attention is paid to the anemia. However, we are quite concerned even if the anemia is mild." (#3)*

*"Yes, the thing is that I don't know who to refer the patient to." (#1)*

## DIABETES MELLITUS

Interviewees considered DM to be one of the cardiovascular risk factors that most affects the health outcomes in these patients and, thus, it is very important to obtain adequate blood glucose control. They added that this control shouldn't be difficult to achieve.

*"Absolutely. Yes, it is very important ... It is one of the most important risk factors that we have to control. Not to say the most important one ..." (#5)*

*"I understand that anemia may be difficult [to control], but diabetes wouldn't have to be at all ..." (#2)*

It was admitted that when glycated hemoglobin is not controlled, more intensive treatment should be initiated. However, HF doctors usually don't get involved in the management of DM because it is taken for granted that it is being treated in another service or center. Some raised the issue that treating DM in a HF clinic is difficult because of the little time assigned to every patient and the already long waiting lists. It was emphasized that a HF clinic should be focused in treating HF and not co-morbidities. HF doctors added that a multidisciplinary HF clinic involving other specialists such as endocrinologists would be very well received due to the epidemic of diabetes among HF patients.

*"An endocrinologist being part of it [the clinic] or as a clinic consultant that is more directly involved in this kind of patient would be ideal ... That would be great in a multidisciplinary world ..." (#2)*

Interviewees said that patients should be referred to a primary care physician or endocrinologist when treatment is needed, because close follow-up will be required. Our local protocol is patient referral to primary care, because it is more accessible and includes regular nurse visits for follow-up. But some participants stated that co-morbidities are not always treated in the strict way these patients require; thus, in some cases patients have to be referred to endocrinology services. However, they were aware that it is not possible to refer all patients with elevated glycated hemoglobins to a specialist service and they feel that there is a lack of communication with that service to decide which patients to refer.

*"...diabetes control, I think a GP could manage it. However, experience proves that GPs are not always as strict as needed to maintain glycated hemoglobin levels, at least in this setting, and this forces us to refer the patient to the area endocrinologist or to the hospital endocrinologist." (#5)*

## DISCUSSION

In a previous quantitative study [6] we found that hyperuricemia, risk of gastric injury, anemia, and DM were common health problems poorly managed in a HF clinic. This qualitative study was designed to explore the reasons for this under-treatment and has provided answer to some questions raised:

### SHOULD ASYMPTOMATIC HYPERURICEMIA BE TREATED IN HF PATIENTS?

High uric acid levels have emerged as an independent prognostic variable both in chronic HF [9] and in acute decompensated HF [10]. A pilot study of 50 patients treating hyperuricemia with 300mg allopurinol significantly reduced circulating BNP levels [11]. Based on these promising findings, a multi-center clinical trial with oxypurinol was designed [12]. Several weaknesses have been attributed to this study design including: 1) Hyperuricemic and non-hyperuricemic patients were included, and the latter should not have been a population to study if the variable of interest is the hyperuricemia-prognosis relationship. 2) A dose of 600 mg of oxypurinol was used. This has a relative bioavailability equivalent to just 81 mg of allopurinol, a dose inferior to the minimum recommended initial dose (100mg) of allopurinol. George et al [13] criticized this because the dose used (600 mg oxypurinol) only reduced uric acid levels by 26%, when doses of 300 mg allopurinol achieve reductions of 44%. In the whole cohort, no clinical benefits

were found; however, among patients with hyperuricemia at inclusion (108 of the total 405 patients) a tendency towards lower risk of all-cause and cardiovascular death was found to correlate with the degree of uric acid reduction [12].

European HF guidelines state that HF patients are prone to develop hyperuricemia and that it confers a poorer prognosis. The guidelines recommend the use of allopurinol as a prophylactic therapy in hyperuricemia (>500 mmol/L) to prevent gout recurrence [1] without specifying what to do with asymptomatic hyperuricemic patients. Based on the existing results, a new study treating HF patients with hyperuricemia with standard doses of uric acid-reducing drugs is needed to obtain enough strong evidence to provide specific recommendations in HF guidelines. Until then, we believe that the signs of benefit are enough to recommend the use of a drug with such a good safety profile as allopurinol in these patients.

### WHICH PATIENTS ON LOW-DOSE ASPIRIN SHOULD BE TREATED WITH PROPHYLACTIC THERAPY TO PREVENT GASTRIC INJURY? WHICH IS THE FIRST-LINE DRUG FOR THIS TREATMENT?

Use of low-dose aspirin is associated with gastro-duodenal mucosal damage and increased risk of upper gastrointestinal (GI) bleeding. Many patients on low-dose aspirin should receive prophylactic treatment, because they often present with several risk factors that may lead to upper GI damage [14]. However, the routine use of proton pump inhibitors (PPI) or cytoprotective agents is not recommended in all patients taking daily doses of aspirin in the range of 75–100 mg, due to lack of randomized trials demonstrating the efficacy of such GI protective strategies in this setting [15].

The risk factors for GI complications in a patient taking low-dose aspirin are not well defined. The most important factors appear to be history of ulcer, concomitant use of NSAIDs, or *Helicobacter pylori* infection [16]. Another risk factor that is commonly mentioned is age ( $\geq 65$  years) [17]: in a study of 991 patients aged  $>60$  years without baseline gastroduodenal ulcer at endoscopy, who were receiving aspirin 75–325 mg once daily, the use of an PPI once daily (esomeprazole,  $n = 493$ ; placebo,  $n = 498$ ) reduced the risk of developing gastric and/or duodenal ulcers (4% vs 1.6%,  $p = 0.0007$ ), erosive esophagitis (4.4% vs 18.3%,  $p < 0.0001$ ), and symptoms (resolution of heartburn, acid regurgitation, and epigastric pain,  $p < 0.05$ ) [18]. Some guidelines also state that patients with serious co-morbidities such as cardiovascular diseases (CVD) should be considered a high-risk group requiring gastroprotection based on individual patient assessment [17].

Omeprazole seems to be very effective in reducing both acute gastro-duodenal mucosal damage and upper GI bleeding in high-risk patients taking low-dose aspirin, whereas data for other drugs are lacking (misoprostol) or inconsistent (ranitidine) [14]. Still, studies to guide the choice of gastro-protective agent in patient taking low dose aspirin are limited [17].

According to the existing evidence, until new studies are undertaken and recommendations are collected in HF guidelines, omeprazole should be the first option for gastroprotection in patients taking low-dose aspirin if they are also taking NSAIDs, have a history of ulcer, upper GI complications, or advanced age. This recommendation for the general population should be specially followed in HF patients, for CVD patients are considered as a higher risk population.

### SHOULD ANEMIA BE TREATED AS PART OF HF MANAGEMENT?

Anemia is a common co-morbidity in HF and has been associated with worsening HF symptoms, reduced exercise capacity, and a do-

uble mortality risk [19, 20]. Its correction improves shortness of breath and fatigue, cardiac function, renal function, functional capacity, quality of life, and dramatically reduces the need for hospitalization [21, 22]. Recently, FAIR-HF trial results were published. In this study, HF patients with iron deficiency (with or without anemia) showed improvement in symptoms, functional capacity, and quality of life after treatment with intravenous ferric carboxymaltose [23]. These findings have suggested anemia to be a modifiable potential therapeutic target in patients with HF. However current HF guidelines provide no specific recommendation for evaluation or treatment of anemia [24]. Large mortality trials are in progress evaluating the effect of anemia treatment on cardiovascular patient's morbidity and mortality (Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy (TREAT) [25, 26] and Reduction of Events with Darbepoetin-alpha in Heart Failure (RED-HF) studies) [27].

Based on existing evidence, anemia should be corrected but HF clinicians express that they don't have appropriate support for the evaluation and treatment of anemia, including identifying its etiology. As far as we are concerned, treatment goals should be included in HF guidelines in consonance with their coexisting HF and pathways to refer patients should be defined, in collaboration between HF professionals and gastroenterology, hematology, and nephrology services to avoid insufficient treatment of HF patients' anemia.

#### SHOULD DIABETES MELLITUS BE TREATED INTENSIVELY IN HF PATIENTS?

The prevalence of diabetes in the HF population has increased from 13% to 25% in the last 30 years [28]. From et al [28] found DM to be associated with a large increase in mortality in patients with HF, underscoring the importance of aggressive management of DM in these patients. However, an inverse relationship between HbA1C or glycemia levels and mortality in HF patients has been found. This so-called reverse epidemiology in patients with HF has been described for other metabolic variables such as obesity, total cholesterol, and lipoprotein levels [29]. Despite this, evidence-based guidelines recommend that therapies for patients with established HF include control of the metabolic syndrome [30], thus patients with poorly controlled HbA1C should be better managed. As HF clinicians state that they are not able to manage co-morbidities such as DM, specific clinical pathways to refer those patients should be defined.

#### STRENGTHS AND LIMITATIONS

This study addresses an important and not previously studied subject. The interviews were conducted by a pharmacist (P.G.) member of the HF clinic team who was able to acknowledge some of the difficulties in the management of HF patients. This may have allowed doctors to express their own experiences with few inhibitions. The total sample strategy employed in this study ensured that a wide range of doctors' views were incorporated. A potential weakness of this study may be that doctors were drawn from only one HF clinic; in other populations the prevalence of these health problems may not be the same. Another limitation of the study is that interviews took place in Spanish and were translated to colloquial English as accurately as possible. Finally, the innate limitation of qualitative methodology is that the findings cannot be generalized to other population [7].

#### CONCLUSION

The findings of this qualitative study highlight a number of obstacles that specialists experience in the management of HF co-morbidities and identified some answers to them: 1) HF specialists demand a

closer interaction with other specialists, mainly with endocrinologists and nephrologists, for a comprehensive approach to these polymedicated patients with multiple co-morbidities. Along this line, there have been successful efforts to create multidisciplinary HF units incorporating other health professionals, such as nurses or pharmacists [31-35]. Future developments may include the incorporation of other specialists. 2) Specific recommendations in HF guidelines to manage these co-morbidities specifically in HF would be helpful to shed light upon the existing confusing evidence.

#### ACKNOWLEDGEMENTS

We thank all doctors who agreed to participate in the study.

#### REFERENCES

- Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail* 2008;10:933-89.
- Gonseth J, Guallar-Castillon P, Banegas JR, Rodriguez-Artalejo F. The Effectiveness of disease management programmes in reducing hospital re-admission in older patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis of published reports. *Eur Heart J* 2004;18:1570-1595.
- Howard RL, Avery AJ, Howard PD, Partridge M. Investigation into the reasons for preventable drug related admissions to a medical admissions unit: observational study. *Qual Saf Health Care* 2003; 12:280-285.
- Blix HS, Viktil KK, Reikvam A, Moger TA, Hjemaas BJ, Pretsch P, et al. The majority of hospitalised patients have drug-related problems: results from a prospective study in general hospitals. *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 60:651-658.
- Roten I, Marty S, Beney J. Electronic screening of medical records to detect inpatients at risk of drug-related problems. *Pharm World Sci* 2010; 32:103-107.
- Gastelurrutia P, Benrimoj SI, Espejo J, Tuneu L, Mangues MA, Bayes-Genis A. Negative clinical outcomes associated with drug-related problems in heart failure outpatients: Impact of a pharmacist in a HF multidisciplinary clinic. *J Card Fail* 2011;17:217-23.
- Varela-Dupotey N, Ramalho-Oliveira D. A qualitative glimpse at pharmaceutical care practice. *Pharm World Sci* 2009; 31:609-611
- Curry LA, Nembhard IM, Bradley EH. Qualitative and mixed methods provide unique contributions to outcomes research. *Circulation* 2009; 119:12-152.
- Anker SD, Doehner W, Rauchhaus M, Sharma R, Francis D, Knosalla C, et al. Uric acid and survival in chronic heart failure: validation and application in metabolic, functional and hemodynamic staging. *Circulation* 2003;107:1991-7.
- Pascual-Figal D, Hurtado-Martinez J, Redondo B, Antolinos M, Ruiperez J, Valdes M. Hyperuricaemia and long-term outcome alter hospital discharge in acute Heart failure patients. *Eur J Heart Fail* 2007;9:518-24.
- Gavin A, Struthers A. Allopurinol reduces B-type natriuretic peptide concentrations and haemoglobin but does not alter exercise capacity in chronic Heart failure. *Heart* 2005;91:749-753.
- Hare JM, Mangal B, Brown J, Fisher C Jr, Freudenberg R, Co-

- lucci WS, et al; OPT-CHF Investigators. Impact of Oxypurinol in Patients with Symptomatic Heart Failure. *JACC* 2008;51:2301-2309.
13. George J, Struthers A. The OPT-CHF (Oxypurinol Therapy for Congestive Heart Failure) Trial. A question of Dose. Letter to the Editor. *JACC* 2009;53:2405-2405.
14. Lanas A. Current approaches to reducing gastrointestinal toxicity of low-dose aspirin. *Am J Med* 2001;8;110:70-73.
15. Patrono C, Bachmann F, Baigent C, Bode C, De Caterina R, Charbonnier B, et al; European Society of Cardiology. Expert consensus document on the use of antiplatelet agents. The task force on the use of antiplatelet agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European society of cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25:166-181.
16. Lanas A, Ferrandez A. ¿Deben administrarse protectores gástricos a los pacientes coronarios que toman dosis baja de aspirina de forma crónica? *Rev Esp Cardiol* 2001; 54:1361-4.
17. NSAIDs and gastroprotection. MeReC briefing, n°20. The National Prescribing Centre, NHS 2002.
18. Yeomans N, Lanas A, Labenz J, van Zanten SV, van Rensburg C, Rácz I, et al. Efficacy of esomeprazole (20 mg once daily) for reducing the risk of gastroduodenal ulcers associated with continuous use of low-dose aspirin. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2465-73.
19. Ralli S, Horwich TB, Fonarow GC. Relationship between anemia, cardiac troponin I, and B-type natriuretic peptide levels and mortality in patients with advanced heart failure. *Am Heart J* 2005;150:1220-1227.
20. Van der Meer P, Groenveld HF, Januzzi JL, Van Veldhuisen DJ. Erythropoietin treatment in patients with chronic heart failure: a meta-analysis. *Heart* 2009;95:1309-1314.
21. Silverberg DS, Wexler D, Iaina A. The importance of anemia and its correction in the management of severe congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 2002;4:681-686.
22. Silverberg DS, Wexler D, Iaina A. The role of anemia in the progression of congestive heart failure. Is there a place for erythropoietin and intravenous iron? *J Nephrol* 2004;17:749-61.
23. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, et al; FAIR-HF Trial Investigators. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med* 2009;361:2436-48.
24. Felker GM, Adams KF, Jr, Gattis WA, O'Connor CM. Anemia as a risk factor and therapeutic target in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:956-966.
25. Mix TC, Brenner RM, Cooper ME, de Zeeuw D, Ivanovich P, Levey AS, et al. Rationale-Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy (TREAT): evolving the management of cardiovascular risk in patients with chronic kidney disease. *Am Heart J* 2005;149:408-13.
26. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, Cooper ME, de Zeeuw D, Eckardt KU, et al; TREAT Investigators. Baseline characteristics in the Trial to Reduce Cardiovascular Events With Aranesp Therapy (TREAT). *Am J Kidney Dis* 2009;54:59-69.
27. McMurray JJ, Anand IS, Diaz R, Maggioni AP, O'Connor C, Pfeffer MA, et al; RED-HF Committees and Investigators. Design of the Reduction of Events with Darbepoetin alfa in Heart Failure (RED-HF): a Phase III, anaemia correction, morbidity-mortality trial. *Eur J Heart Fail* 2009;11:795-801.
28. From AM, Leibson CL, Bursi F, Redfield MM, Weston SA, Jacobsen SJ, et al. Diabetes in heart failure: prevalence and impact on outcome in the population. *Am J Med* 2006;119:591-599.
29. Issa VS, Amaral AF, Cruz FD, Ayub-Ferrreira SM, Guimaraes GV, Chizzola PR, et al. Glycemia and prognosis of patients with chronic heart failure-Subanalysis of the Long-term prospective randomized controlled study using repetitive education at six-month intervals and monitoring for adherence in heart failure outpatients (REMADHE) trial. *Am Heart J* 2010;159:90-7.
30. Horwich TB, Fonarow GC. Glucose, obesity, metabolic syndrome, and diabetes: relevance to incidence of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:28-29.
31. Ducharme A, Doyon O, White M, Rouleau JL, Brophy JM. Impact of care at a multidisciplinary congestive heart failure clinic: a randomized trial *CMAJ* 2005; 173:40-5.
32. Phillips CO, Wright SM, Kern DE, Singra RM, Shepperd S, Rubin HR. Comprehensive discharge planning with postdischarge support for older patients with congestive heart failure: a meta-analysis. *JAMA* 2004; 291:1358-76.
33. McAlister FA, Stewart S, Ferrua S, McMurray JJ. Multidisciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk for admission: a systematic review of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:810-9.
34. Koshman SL, Charrois TL, Simpson SH, McAlister FA, Tsuyuki RT. Pharmacist care of patients with heart failure: A systematic review of randomized trials. *Arch Intern Med* 2008; 168:687-694.
35. Roughead EE, Barratt JD, Ramsay E, Pratt N, Ryan P, Peck R, et al. The effectiveness of collaborative medicine reviews in delaying time to next hospitalization for patients with heart failure in the practice setting: results of a cohort study. *Circ Heart Fail* 2009; 2:424-8.

II —Análisis del pronóstico de los pacientes con IC en función de su composición corporal y la bioimpedancia como método alternativo al IMC para la valoración de dichos pacientes:

### PUBLICACIÓN 3

▷ Gastelurrutia P, Pascual-Figal D, Vazquez R, Cygankiewicz I, Shamagian LG, Puig T, Ferrero A, Cinca J, Bayes- Luna A, Bayes-Genis A on behalf of the MUSIC (MUerte Súbita en Insuficiencia Cardíaca) Investigators. **Obesity Paradox and Risk of Sudden Death in Heart Failure: Results from the Muerte Súbita en Insuficiencia Cardíaca (MUSIC) Study.** American Heart Journal 2011 Jan;161(1):158-64.

### **La paradoja de la obesidad y el riesgo de muerte súbita en insuficiencia cardíaca: resultados del estudio Muerte Súbita en Insuficiencia Cardíaca (MUSIC).**

La obesidad es un factor de riesgo de desarrollar IC. Sin embargo, los pacientes obesos con IC tienen mejor pronóstico que los pacientes con peso dentro de la normalidad, fenómeno al que se ha llamado la paradoja de la obesidad en IC. Dicha paradoja se ha estudiado para muerte por cualquier causa y para muerte cardiovascular, sin embargo existen pocos datos sobre los efectos del IMC alto en la muerte por fallo de bomba y la muerte súbita, que son los dos tipos de muerte principales en la IC. El objetivo del presente estudio fue analizar el valor pronóstico del IMC en una gran cohorte de pacientes con IC con independencia de otros predictores de mortalidad, y analizar la relación entre el IMC, la muerte por fallo de bomba y la muerte súbita. La población a estudio fueron 992 pacientes reclutados para el estudio MUSIC, un estudio prospectivo, multicéntrico, longitudinal diseñado para analizar los predictores de riesgo de mortalidad cardíaca en pacientes ambulatorios con IC. Durante el seguimiento de 44 meses, murieron un 25% de los pacientes. Se realizaron análisis uni- y multivariados y curvas de supervivencia de Kaplan-Meier llegando a la conclusión de que la paradoja de la obesidad afecta a la muerte por cualquier causa y la muerte por fallo de bomba, sin embargo no al riesgo de muerte súbita. (Bibliografía extra<sup>126,127,128,129,130</sup>)

Congestive Heart Failure

# Obesity paradox and risk of sudden death in heart failure: Results from the MUerte Subita en Insuficiencia Cardiaca (MUSIC) Study

Paloma Gastelurrutia, MSc,<sup>a,1</sup> Domingo Pascual-Figal, MD, PhD,<sup>b,1</sup> Rafael Vazquez, MD, PhD,<sup>c,1</sup> Iwona Cygankiewicz, MD, PhD,<sup>d,e,1</sup> Lillian Grigorian Shamagian, MD, PhD,<sup>f,1</sup> Teresa Puig, MD, PhD,<sup>g,h,1</sup> Andreu Ferrero<sup>g,1</sup> Juan Cinca, MD, PhD,<sup>d,i,1</sup> Antoni Bayes de Luna, MD, PhD,<sup>j,1</sup> and Antoni Bayes-Genis, MD, PhD<sup>i,k,1</sup>  
Badalona, Murcia, Cadiz, Barcelona, and Santiago de Compostela, Spain; and Lodz, Poland

**Background** Among patients with heart failure (HF), body mass index (BMI) has been inversely associated with mortality, giving rise to the so-called obesity paradox. The aim of this study was to examine the relationship between BMI and two modes of cardiac death: pump failure death and sudden death.

**Methods** Nine hundred seventy-nine patients with mild to moderate chronic symptomatic HF from the MUSIC (MUerte Subita en Insuficiencia Cardiaca) Study, a prospective, multicenter, and longitudinal study designed to assess risk predictors of cardiac mortality, were followed up during a median of 44 months. Independent predictors of death were identified by a multivariable Cox proportional hazards model.

**Results** Higher BMI emerged as an independent predictor of all-cause mortality (hazard ratio [HR] = 0.94, 95% confidence interval [CI] = 0.91-0.97,  $P = .0003$ ) and pump failure death (HR = 0.93, 95% CI = 0.88-0.98,  $P = .004$ ). Sudden death accounted for 45% of deaths in obese patients, 53% in overweight patients, and 37% in lean patients. No significant relationship between BMI and sudden death was observed (HR = 0.97, 95% CI = 0.92-1.02,  $P = .28$ ). The only independent predictors of sudden death were prior history of myocardial infarction (HR = 1.89, 95% CI = 1.23-2.90,  $P = .004$ ), hypertension (HR = 1.66, 95% CI = 1.05-2.63,  $P = .03$ ), left ventricular ejection fraction (HR = 0.88, 95% CI = 0.79-0.96,  $P = .006$ ), and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (HR = 1.01, 95% CI = 1.00-1.02,  $P = .048$ ).

**Conclusions** The obesity paradox in HF affects all-cause mortality and pump failure death but not sudden death. The risk of dying suddenly was similar across BMI categories in this cohort of ambulatory patients with HF. (*Am Heart J* 2011;161:158-64.)

Obesity is a problem that is reaching unprecedented proportions both in wealthy countries and in developing nations. Considering patients as a function of their body

mass index (BMI),<sup>1</sup> nearly 70% of adults in the United States are classified as overweight or obese,<sup>2</sup> with data suggesting that this growing problem will be expected to lead to higher rates of cardiovascular disease with the passage of time. Obesity is a well-known risk factor for the development of heart failure (HF).<sup>3</sup> Surprisingly, for reasons that remain unclear, obese patients with HF have a better prognosis than normal-weight patients, giving rise to the so-called obesity paradox.<sup>4</sup> Indeed, although obesity is clearly associated with more advanced cardiovascular disease and several studies indicate a progressive increase in all-cause mortality and years of life lost associated with obesity,<sup>5</sup> recent studies have focused on the apparent paradox regarding the relationship between obesity and HF.<sup>6-9</sup> Kenchaiah et al,<sup>9</sup> in the CHARM cohort, demonstrated that patients with the lowest mortality rates were those with a BMI between 30.0 and 34.9 kg/m<sup>2</sup>, a progressive increase in mortality was evident below this range, and a plateau or increase was observed above this range (U- or J-shaped association).

From the <sup>a</sup>ICREC Research Group, Health Science Research Institute, Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain, <sup>b</sup>Cardiology Service, University Hospital Arrixaca, Murcia, Spain, <sup>c</sup>Cardiology Service, Hospital Puerta del Mar, Cadiz, Spain, <sup>d</sup>Cardiology Service, University Hospital Sant Pau, Barcelona, Spain, <sup>e</sup>Department of Electrocardiology, Sterling University Hospital, Lodz, Poland, <sup>f</sup>Cardiology Service, Hospital Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain, <sup>g</sup>Epidemiology Department, University Hospital Sant Pau, Barcelona, Spain, <sup>h</sup>Department of Preventive Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain, <sup>i</sup>Department of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain, <sup>j</sup>ICCC-CSIC, Barcelona, Spain, and <sup>k</sup>Cardiology Service, Hospital Universitari, Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain.

<sup>1</sup>On behalf of the MUSIC (MUerte Subita en Insuficiencia Cardiaca) Investigators.

Submitted July 19, 2010; accepted October 6, 2010.

Reprint requests: Antoni Bayes-Genis, MD, PhD, Cardiology Service, Department of Medicine, UAB, Hospital Universitari, Germans Trias i Pujol, Carretera de Canyetes s/n, 08916 Badalona, Spain.

E-mail: abayes.germanstrias@gencat.cat

0002-8703/\$ - see front matter

© 2011, Mosby, Inc. All rights reserved.

doi:10.1016/j.ahj.2010.10.018

The obesity paradox in HF has been mainly studied for all-cause mortality, and the possibility that extreme leanness could be the expression of malignant non-cardiac diseases has been ruled out.<sup>10</sup> Limited data about the effects of increasing BMI on pump failure death<sup>11</sup> and sudden death, the two main modes of cardiac death in HF,<sup>12</sup> exist.

We aimed to assess the prognostic value of BMI in a large cohort of patients with HF, independently of other strong predictors of mortality, and to assess the relationship between BMI, pump failure death, and sudden death.

## Methods

### Study population

The study population consisted of 992 patients with HF enrolled in the MUSIC (MUerte Subita en Insuficiencia Cardiaca) Study. This is a prospective, multicenter, and longitudinal study designed to assess risk predictors of cardiac mortality in ambulatory patients with HF. Patients were consecutively enrolled from specialized HF clinics of 8 university hospitals between April 2003 and December 2004. The study population has been described elsewhere.<sup>13</sup> Patients with implantable cardioverter defibrillator at enrollment were excluded from this analysis ( $n = 13$ ). All had symptomatic HF (New York Heart Association classes II and III) and were treated according to institutional guidelines. This study included patients with either depressed ( $<45\%$ ) or preserved ( $\geq 45\%$ ) left ventricular ejection fraction (LVEF). Patients were excluded if they had recent acute coronary syndrome or severe valvular disease amenable for surgical repair. Patients with other concomitant diseases expected to reduce life expectancy were also excluded. The study protocol was approved by institutional investigation committees, and all patients signed an informed consent form.

Patients were followed up for a median of 44 months (interquartile range, 34–46 months). Information about deceased patients was obtained from medical records, patients' physicians, and patients' relatives. Mortality was registered as total mortality, pump failure death, and sudden death. Patients lost to follow-up ( $n = 11$ ) were censored in survival analysis.

### Definitions of sudden death and pump failure death

Cases of death were verified by hospital and autopsy records and by either relatives or the primary physicians who had witnessed the death. Death was defined as "sudden death"<sup>14</sup> by an ad hoc committee blinded to each patient's BMI (R.V., J.C., A.B.d.L., and A.B.-G.) if it was (1) a witnessed death occurring within 60 minutes from the onset of new symptoms, unless a cause other than cardiac was obvious; (2) an unwitnessed death ( $<24$  h) in the absence of preexisting progressive circulatory failure or other causes of death; or (3) a death during attempted resuscitation. Deaths occurring as a result of refractory progressive end-stage HF were defined as pump failure death.

### BMI criteria

Weight and height were measured during enrollment, and BMI was calculated as weight in kilograms divided by height in

meters squared. Subjects in the MUSIC Study were stratified according to baseline BMI into the following 3 groups: lean (BMI,  $\leq 24.9$  kg/m<sup>2</sup>), overweight (BMI, 25.0–29.9 kg/m<sup>2</sup>), and obese (BMI,  $\geq 30.0$  kg/m<sup>2</sup>).<sup>1</sup> Given the relatively few individuals with a BMI lower than 18.5 kg/m<sup>2</sup> ( $n = 6$ ), we collapsed those with a BMI lower than 18.5 kg/m<sup>2</sup> and those with a BMI between 18.5 and 24.9 kg/m<sup>2</sup> into one category of a BMI  $<25.0$  kg/m<sup>2</sup>.

All previously mentioned parameters were prospectively collected using specially designed case record forms. Variables such as sex, etiology, diabetes, dyslipidemia, hypertension, and prior myocardial infarction were collected as categorical variables. Variables such as age, hemoglobin, LVEF, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP), and estimated glomerular filtration rate (eGFR) were collected as continuous variables.

### Statistical methods

Descriptive analyses were performed at the first step. Categorical variables were described by frequencies and percentages. Continuous variables were described by the mean  $\pm$  SD or the median with interquartile range in case of skewed distribution. Baseline characteristics of patients across the 3 BMI categories were examined by the  $\chi^2$  test for categorical variables. The comparison of continuous variables between groups was carried out using analysis of variance for unpaired data once normality was demonstrated (Kolmogorov-Smirnov test); otherwise, a non-parametric test (Kruskal-Wallis test) was used. A multivariable Cox proportional hazards model was performed, adjusting for the covariates statistically significant at the univariable analysis ( $P < .1$  as a criterion of entry into multivariate analysis), to identify independent predictors of death. A forward step method was used to define the final model and the independent predictors of death. Given a possible inverse relationship between BMI and survival, the effect of BMI was assessed in 2 separate Cox models, as a continuous variable and as a categorized variable. Variables in the univariable analysis were unadjusted, and all variables that entered the multivariable analysis were adjusted. The variable "lean" was chosen as reference to calculate multivariate hazard ratios (HRs). Significant predictors of mortality at 44 months were expressed in terms of HR and 95% confidence intervals (CIs). Random imputations for missing data were used when necessary. Kaplan-Meier survival curves were plotted, and the groups were compared using the log-rank test. Statistical analyses were performed with the use of SPSS 18 (SPSS, Chicago, Ill). A 2-sided  $P < .05$  was considered significant.

This study was supported by "Red Temática de Investigación Cooperativa MUSIC" and the national network of investigation on HF "REDINSCOR" through grants G03/078 and RD06/0003, Instituto de Salud Carlos III, Ministry of Health, Madrid, Spain. The authors are solely responsible for the design and conduct of this study, all study analyses, and the drafting and editing of the manuscript and its final contents.

## Results

Nine hundred seventy-nine patients were included in the present study. Their mean age was  $65 \pm 12$  years



**Table I.** Clinical characteristics of the study population divided according to BMI category

	Lean ( $\leq 24.9$ kg/m <sup>2</sup> , n = 225)	Overweight (25.0-29.9 kg/m <sup>2</sup> , n = 415)	Obese ( $\geq 30.0$ kg/m <sup>2</sup> , n = 339)	P
Age (mean $\pm$ SD)	64 $\pm$ 13	65 $\pm$ 12	64 $\pm$ 11	.6
Male (%)	75	74	69	.2
Etiology, ischemic HF (%)	48	47	44	.5
Diabetes (%)	24	38	42	<.001
Dyslipidemia (%)	41	51	55	.006
Current smoker (%)	16	11	7	.002
Hypertension (%)	43	54	70	<.0001
Prior myocardial infarction (%)	42	43	42	.9
Anemia (%)	35	30	28	.2
LVEF (mean $\pm$ SD)	34 $\pm$ 14	37 $\pm$ 14	40 $\pm$ 14	<.0001
NT-proBNP (ng/L) (mean $\pm$ SD)	2734 $\pm$ 4597	2150 $\pm$ 3695	1250 $\pm$ 2019	<.0001
eGFR (mean $\pm$ SD)	65 $\pm$ 22	65 $\pm$ 20	63 $\pm$ 18	.2
Diuretics (%)	73	72	73	.9
ACEi/ARB (%)	87	86	87	.9
$\beta$ -Blockers (%)	69	70	65	.4
Aldosterone antagonists (%)	40	36	36	.5

ACEi/ARB, Angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers.

(range, 18-90 years). The majority of patients were male (72%), had HF of ischemic etiology (46%), and were in New York Heart Association class II (79%).

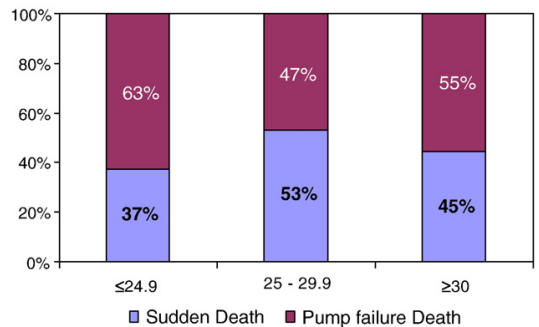
Mean BMI was  $28.4 \pm 4.5$  kg/m<sup>2</sup>; 23% of the patients were lean (BMI,  $\leq 24.9$  kg/m<sup>2</sup>; n = 225), 42% were overweight (BMI, 25.0-29.9 kg/m<sup>2</sup>; n = 415), and 35% were obese (BMI,  $\geq 30.0$  kg/m<sup>2</sup>; n = 339) (81 of these patients had a BMI  $> 35.0$  kg/m<sup>2</sup>). The clinical characteristics of the study population divided according to BMI categories are reported in Table I. As compared with lean patients, patients with a BMI  $\geq 25.0$  kg/m<sup>2</sup> had a higher proportion of diabetes, dyslipidemia, and hypertension. By contrast, NT-proBNP levels were higher and LVEF was lower in patients with a BMI  $\leq 24.9$  kg/m<sup>2</sup>. A larger proportion of smokers was observed among leaner patients. Prior myocardial infarction, anemia, kidney dysfunction (assessed by eGFR), and treatment did not significantly differ among groups.

**Survival analysis**

During a median follow-up of 44 months, there were 242 deaths (25%), 101 pump failure deaths (10%), and 87 sudden deaths (9%). Figure 1 shows the distribution of pump failure death and sudden death across the 3 BMI categories. Sudden death accounted for 45% of deaths in obese patients, 53% in overweight patients, and 37% in lean patients (P = .2).

Among the univariable predictors of prognosis derived from the Cox regression analysis, BMI was predictive for all-cause mortality and pump failure death but not for sudden death. When BMI was included as a continuous variable, a 1-unit increase in BMI was associated with a 7% decrease in all-cause mortality (P < .001) and an 8% decrease in pump failure death (P = .001). Increasing

**Figure 1**



Pump failure death and sudden death across BMI categories.

BMI was not associated with a lower risk of sudden death (P = .16).

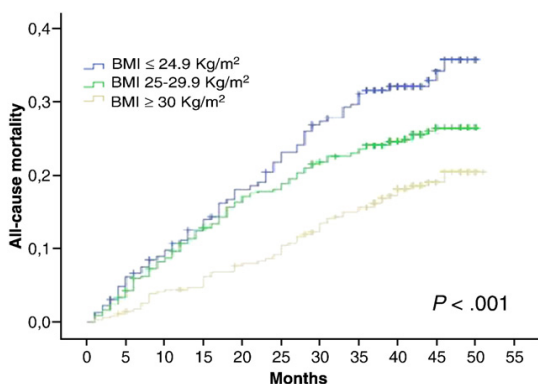
In the multivariable Cox regression analysis, the HRs for BMI as a continuous variable did not change substantially after adjusting for all other variables included in the analysis. Higher BMI emerged as an independent predictor of all-cause mortality (an increase of 1 unit in BMI; HR = 0.94, 95% CI = 0.91-0.97, P = .0003) and pump failure death (HR = 0.93, 95% CI = 0.88-0.98, P = .004) but not sudden death (HR = 0.97, 95% CI = 0.92-1.02, P = .28). The HRs for BMI as a categorical variable yielded similar results. Table II shows the multivariable predictors of all-cause mortality, pump failure death, and sudden death after introducing BMI categories (lean, overweight, and obese) in the Cox

**Table II.** Multivariable predictors of mortality in the Cox proportional hazards model

	Wald	HR	95% CI	P
<b>All-cause mortality (n = 242)</b>				
Lean		1.00		Reference
Overweight	2.90	0.77	0.57-1.04	.089
Obesity	9.10	0.59	0.42-0.83	.003*
Prior myocardial infarction	7.61	1.44	1.11-1.86	.006*
LVEF (+5%)	5.15	0.94	0.89-0.99	.023*
Age (+10 y)	16.64	1.33	1.16-1.53	<.0001*
NT-proBNP (+250 ng/L)	15.09	1.01	1.01-1.02	.0001*
eGFR (+10 mL/min per 1.73 m <sup>2</sup> )	12.26	0.88	0.81-0.94	.0005*
<b>Pump failure death (n = 101)</b>				
Lean		1.00		Reference
Overweight	4.24	0.61	0.38-0.98	.040*
Obesity	3.76	0.60	0.36-1.01	.052
Age (+10 y)	9.83	1.41	1.14-1.76	.002*
NT-proBNP (+250 ng/L)	15.29	1.02	1.01-1.02	<.0001*
eGFR (+10 mL/min per 1.73 m <sup>2</sup> )	18.69	0.77	0.68-0.87	<.0001*
<b>Sudden death (n = 87)</b>				
Lean		1.00		Reference
Overweight	0.46	1.21	0.70-2.08	.49
Obesity	0.29	0.85	0.46-1.57	.59
Hypertension	4.75	1.66	1.05-2.63	.029*
Prior myocardial infarction	8.36	1.89	1.23-2.90	.004*
LVEF (+5%)	7.56	0.88	0.79-0.96	.006*
NT-proBNP (+250 ng/L)	3.92	1.01	1.00**-1.02	.048*

\* Original value: 1.000107.  
\*\* Statistically significant.

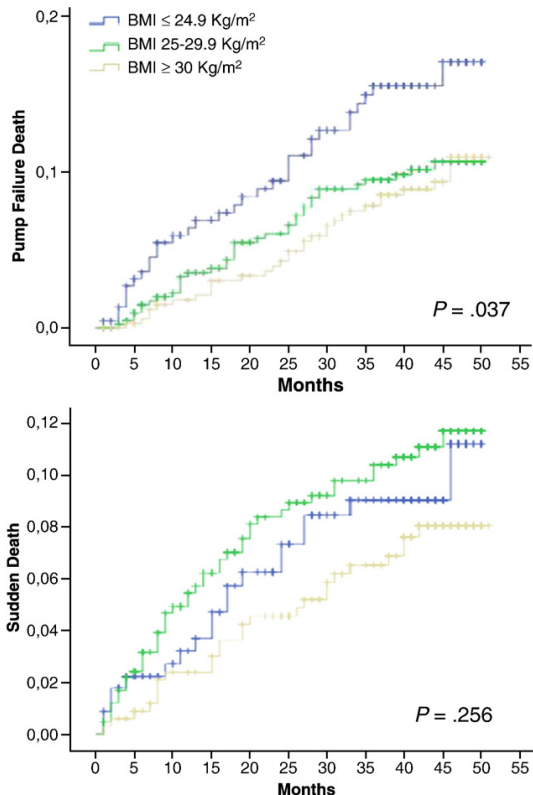
**Figure 2**



Kaplan-Meier curves for all-cause mortality as a function of BMI.

proportional hazards model. The only independent predictors of sudden death were prior history of myocardial infarction (HR = 1.89, 95% CI = 1.23-2.90,  $P = .004$ ), hypertension (HR = 1.66, 95% CI = 1.05-2.63,  $P = .03$ ), LVEF (an increase of 5%; HR = 0.88, 95%

**Figure 3**



Kaplan-Meier curves for pump failure death and sudden death as a function of BMI.

CI = 0.79-0.96,  $P = .006$ ), and NT-proBNP (an increase of 250 ng/L, HR = 1.01, 95% CI = 1.00-1.02,  $P = .048$ ).

Figure 2 represents the cumulative risk of all-cause mortality in the 3 BMI categories during follow-up. Cumulative mortality rates progressively decreased with increasing BMI category, with a rate of 32% in lean patients, that of 25% in overweight patients, and that of 19% in obese patients, showing a quite linear increase in mortality with decrease in baseline BMI ( $P < .001$ ).

Kaplan-Meier curves describing the cumulative probability of time to occurrence of pump failure death and sudden death are represented in Figure 3. We found that pump failure death was higher as the patient's BMI was lower, with a higher mortality for lean patients ( $P = .037$ ). In contrast, no differences across the 3 BMI categories were found for sudden death ( $P = .256$ ).

## Discussion

In this study, we found that overweightness and obesity are not associated with lower sudden death in patients with HF. To our knowledge, no previous study examined the incidence of sudden death across BMIs in HF. Our findings suggest that careful measures to prevent sudden death should be equally implemented in patients with HF with higher body weight.

### Obesity paradox in HF

In this study, similar to others, the obesity paradox was found for all-cause mortality and pump failure death. The explanations for the obesity paradox in HF have been described elsewhere. First, excess of body weight may confer a protective effect on HF mortality. Chronic HF is a catabolic state, and the development of wasting, characterized by loss of muscle, bone, and fat, is a marker of more severe disease. Moreover, patients with advanced HF are often malnourished, with an energy and protein intake that is inadequate to meet their energy requirements. It has been suggested that moderately obese individuals with HF may have a higher metabolic reserve and may tolerate the metabolic stresses better than lean individuals with HF.<sup>15</sup>

It is also possible that altered cytokine and neuroendocrine profiles of obese patients play a role in modulating HF progression. Tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) is elevated in HF and may contribute to cardiac injury and muscle wasting through its proapoptotic and negative inotropic effects. Adipose tissue produces soluble TNF- $\alpha$  receptors and may play a cardioprotective role in obese patients by neutralizing the biologic effects of TNF- $\alpha$ .<sup>16</sup> Higher BNP and NT-proBNP levels are also associated with increasing severity of HF and poorer outcomes. In agreement with other reports,<sup>17</sup> in this study, we found that compared with their counterparts with normal BMI, overweight and obese patients with chronic HF have lower levels of circulating NT-proBNP.

### Obesity and sudden death in HF

By contrast, the risk of suffering sudden death was not significantly lower at higher BMIs. Thus, according to our data, sudden death should be excluded from the obesity paradox concept.

The association between increased body weight and risk of sudden death has been suggested in previous studies.<sup>18,19</sup> However, the mechanism of sudden death in obese patients is still unclear, and several explanations for the high incidence of sudden death in patients with HF with increased body weight exist. First, ventricular repolarization abnormalities in obesity may be a contributing factor. Indeed, recent reports recognized obesity as an important factor associated with prolongation of the QT interval, QTc dispersion,<sup>20</sup> and changes in heart rate variability.<sup>21</sup> More importantly, a subanalysis of the

Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-II (MADIT-II) in patients with ischemic left ventricular dysfunction showed that the risk of the combined end point of appropriate ventricular tachycardia/ventricular fibrillation therapy or sudden death was significantly increased among obese patients.<sup>22</sup> These findings suggest that high BMI is an independent risk factor for ventricular tachyarrhythmias.

Second, histopathological changes occur in cardiac structure and function in response to obesity. Overweightness and obesity are associated with high chronic cardiac workload due to the need to supply more blood to peripheral tissue. The high cardiac output is maintained by an increased stroke volume and is sustained by an increase in ventricular mass. The increase in left ventricular mass may also play a role in the development of electrical abnormalities and sudden death.<sup>23</sup>

Third, sleep apnea, both central due to HF and peripheral due to overweightness and obesity, may be a trigger of different types of cardiac arrhythmias and, eventually, sudden death.<sup>24</sup>

Finally, a significantly higher incidence of diabetes, dyslipidemia, and hypertension was observed in our cohort of overweight and obese patients with HF, which defines a high-risk population for the development of acute coronary syndromes and sudden death. Obesity is a low inflammation state with increased adipocytokine production from truncal adipose tissue that causes endothelial dysfunction and insulin resistance.<sup>25</sup> Pietrasik et al<sup>22</sup> also postulated that one possible explanation for the higher incidence of sudden death in individuals with higher BMIs is increased sympathetic activity caused by leptin. Leptin is one of many adipokines produced by adipose tissue, and its levels positively correlate with BMI.<sup>26</sup>

A very recent post hoc analysis of the MADIT-II Trial found an inverse association between BMI values and risk of all-cause mortality and sudden death.<sup>27</sup> There are several factors that may explain these results. All MADIT-II patients were of ischemic origin with depressed LVEF and with a relatively short follow-up (20 months). By contrast, the MUSIC cohort encompassed a real-life HF cohort including non-ischemic patients and those with preserved LVEF, and the follow-up was extended to 44 months. As discussed by the authors, their results should be interpreted within the short follow-up time because the higher rate of non-fatal ventricular tachyarrhythmias in obese patients from the MADIT-II Trial may translate into a late mortality increase during long-term follow-up. Finally, the MADIT-II population did not include severely obese patients (BMI,  $\geq 35.0$  kg/m<sup>2</sup>), whereas our population included 81 patients in this group.

Sudden death is a hard end point in patients with HF, yet this mode of death is difficult to obtain, and it has

been mainly evaluated by clinical trials of primary prevention. The registry from which current data were obtained was specifically designed to study sudden death, and therefore patients were closely followed and the mode of death was rigorously verified by an independent ad hoc committee, as prespecified. The main limitation of our study relates to the fact that data about rhythm at the time of death could not be collected for MUSIC patients who died suddenly. After 44 months of follow-up, 87 sudden deaths were identified. This group of sudden death patients is a large one, comparable with or greater than those of several published clinical trials on sudden death.<sup>13,28-31</sup> Another limitation relates to the fact that body adipose tissue was only assessed by BMI. BMI is a good estimator of adipose tissue; however, other important anthropometric factors associated with cardiac mortality, such as waist-to-hip ratio, were not collected in MUSIC and were therefore not analyzed in this study. We must also acknowledge that overweight and obese patients had lower NT-proBNP levels and higher LVEF, similar to other studies that evaluated the obesity paradox.<sup>7,9</sup>

In conclusion, our study demonstrates that the obesity paradox affects all-cause mortality and pump failure death but not the risk of dying suddenly. Future studies should address whether the trigger mechanisms for sudden death are the same in lean and obese patients with HF.

## Acknowledgements

We thank all investigators of the MUSIC Study who participated in data collection and patient follow-up.

## References

1. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser* 2000;894: 1-253.
2. Hedley AA, Ogden CL, Johnson CL, et al. Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents, and adults, 1999-2002. *JAMA* 2004;291:2847-50.
3. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:305-13.
4. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, et al. The relationship between obesity and mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:789-95.
5. He J, Ogden LG, Bazzano LA, et al. Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANES I epidemiologic follow-up study. *Arch Intern Med* 2001;161:996-1002.
6. Lavie CJ, Osman AF, Milani RV, et al. Body composition and prognosis in chronic systolic heart failure: the obesity paradox. *Am J Cardiol* 2003;91:891-4.
7. Fonarow G, Srikanthan P, Costanzo MR, et al. An obesity paradox in acute heart failure: analysis of body mass index and in-hospital mortality for 108927 patients in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry. *Am Heart J* 2007;153: 74-81.
8. Bozkurt B, Deswal A. Obesity as a prognostic factor in chronic symptomatic heart failure. *Am Heart J* 2005;150: 1233-9.
9. Kenchaiah S, Pocock S, Wang D, et al, for the CHARM Investigators. Body mass index and prognosis in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2007;116:627-36.
10. Ciccoira M, Maggioni A, Latini R, et al, for the Val-HeFT Investigators. Body mass index, prognosis and mode of death in chronic heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial. *Eur J Heart Fail* 2007;9:397-402.
11. Curtis J, Selter J, Wang Y, et al. The obesity paradox. Body mass index and outcomes in patients with heart failure. *Arch Intern Med* 2005;165:55-61.
12. Grigorian-Shamagian L, Otero F, Abu E, et al. Why and when do patients with heart failure and normal left ventricular ejection fraction die? Analysis of >600 deaths in a community long-term study. *Am Heart J* 2008;156:1184-90.
13. Vazquez R, Bayes-Genis A, Cygankiewicz I, et al, on behalf of the MUSIC Investigators. The MUSIC risk score: a simple method for predicting mortality in ambulatory patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2009;30:1088-96.
14. Tapanainen JM, Lindgren KS, Makikallio TH, et al. Natriuretic peptides as predictors of non-sudden and sudden cardiac death after acute myocardial infarction in the beta-blocking era. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:757-63.
15. Oreopoulos A, Padwal R, Kalantar-Zadeh K, et al. Body mass index and mortality in heart failure: a meta-analysis. *Am Heart J* 2008;156: 13-22.
16. Mohamed-Ali V, Goodrick S, Bulmer K, et al. Production of soluble tumor necrosis factor receptors by human subcutaneous adipose tissue in vivo. *Am J Physiol* 1999;277:971-5.
17. Taylor JA, Christenson RH, Rao K, et al. B-type natriuretic peptide and N-terminal pro B-type natriuretic peptide are depressed in obesity despite higher left ventricular end diastolic pressures. *Am Heart J* 2006;152:1071-6.
18. Chugh SS, Reinier K, Teodorescu C, et al. Epidemiology of sudden cardiac death: clinical and research implications. *Prog Cardiovasc Dis* 2008;51:213-28.
19. Poirier P, Giles TD, Bray GA, et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:968-76.
20. Mshui ME, Saikawa T, Ito K, et al. QT interval and QT dispersion before and after diet therapy in patients with simple obesity. *Proc Soc Exp Biol Med* 1999;220:133-8.
21. Fralley MA, Birchmeier JA, Senkottaiyan N, et al. Obesity and the electrocardiogram. *Obesity Rev* 2005;6:275-81.
22. Pietrasik G, Goldenberg I, McNitt S, et al. Obesity as a risk factor for sustained ventricular tachyarrhythmias in MADIT II patients. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18:181-4.
23. Morse SA, Bravo PE, Morse MC, et al. The heart in obesity-hypertension. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2005;3: 647-58.
24. Wolk R, Gami AS, Garcia-Touchard A, et al. Sleep and cardiovascular disease. *Curr Probl Cardiol* 2005;30:625-62.
25. Frederiksen L, Nielsen TL, Wraage K, et al. Subcutaneous rather than visceral adipose tissue is associated with adiponectin levels and insulin resistance in young men. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94: 4010-5.
26. Maffei M, Halaas J, Ravussin E, et al. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and obRNA in obese and weight-reduced subjects. *Nat Med* 1995;1: 1155-61.

27. Choy B, Hansen E, Moss AJ, et al. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-II Investigators. Relation of body mass index to sudden cardiac death and the benefit of implantable cardioverter-defibrillator in patients with left ventricular dysfunction after healing of myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2010;105: 581-6.
28. Zimetbaum PJ, Buxton AE, Batsford W, et al. Electrocardiographic predictors of arrhythmic death and total mortality in the Multicenter Unsustained Tachycardia Trial. *Circulation* 2004;110: 766-9.
29. Berger R, Huelsman M, Strecker K, et al. B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2002;105:2392-7.
30. Hodges M, Bailey JJ, Church TR. B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2003; 107:e13.
31. Saxon LA, Bristow MR, Boehmer J, et al. Predictors of sudden cardiac death and appropriate shock in the Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) trial. *Circulation* 2006;114:2766-72.

**Receive tables of contents by e-mail**

To receive the tables of contents by e-mail, sign up through our Web site at

<http://www.ahjonline.com>

Choose Email Notification

Simply type your e-mail address in the box and click on the Subscribe button

Alternatively, you may send an e-mail message to

[majordomo@mosby.com](mailto:majordomo@mosby.com)

Leave the subject line blank, and type the following as the body of your message:

*subscribe ahj\_toc*

You will receive an e-mail to confirm that you have been added to the mailing list.

Note that TOC e-mails will be sent when a new issue is posted to the Web site.

## PUBLICACIÓN 4

▷ Nescolarde L, Gastelurrutia P, Calpe J, Hernández R, Bayés-Genis A, Rosell-Ferrer J. **Comment on “Is bioelectrical impedance vector analysis of value in the elderly with malnutrition and impaired functionality?”** Nutrition 2009; 25:370-1.

**Comentario sobre “¿Tiene valor el análisis del vector bioimpedancia en los ancianos con malnutrición y funcionalidad dañada?”**

Norman *et al.*<sup>131</sup> analizaron 112 ancianos de una residencia determinando su estado nutricional, concluyendo que el IMC no es un buen marcador del estado nutricional en pacientes no sanos y que no se debería utilizar nunca como criterio aislado. En el presente trabajo se comentó dicho estudio, comparando sus resultados con el análisis mediante el vector bioimpedancia (BIVA) de 140 pacientes con hiperhidratación debida a fallo renal o a IC. El resultado de una medida mediante el método BIVA es un vector que da información sobre el estado de hidratación con su parte real o resistencia (R) y sobre la estructura de los tejidos blandos con su parte imaginaria o reactancia (Xc), sin tener que asumir un peso seco. Ambas se normalizan con la altura del sujeto medido: R/H y Xc/H, y se representan sobre elipses para compararlas con una población de referencia. Sin embargo, en el IMC, que generalmente se correlaciona con el estado nutricional, en los pacientes hiperhidratados el peso refleja un exceso de retención de líquido, dando un error al aumentar los kilos por ese líquido. En las medidas realizadas se observó que distintas categorías de IMC (normopeso y sobrepeso) no eran significativamente diferentes en cuanto a las variables de BIVA, como cabría esperar. Este trabajo, corroboró que la asociación entre el IMC y la composición corporal observada en individuos sanos, no se puede asumir en estados patológicos y que la hiperhidratación es un factor limitante para la utilización del IMC. (Bibliografía extra<sup>132,133,134</sup>)

## Comment on “Is bioelectrical impedance vector analysis of value in the elderly with malnutrition and impaired functionality?”

To the Editor:

Norman et al. [1] in “Is bioelectrical impedance vector analysis of value in the elderly with malnutrition and impaired functionality?” analyzed 112 nursing-home residents (34 males, 78 females, mean age 85.1 y, age range 79.1–91.4 y) and determined the nutritional status by the Mini Nutritional Assessment (MNA); the functional status by handgrip strength, knee extension strength, and Barthel’s index; and whole-body bioelectrical impedance measures at 50 kHz with bioelectrical impedance vector analysis (BIVA). Patients were classified as nourished (MNA I), at nutritional risk (MNA II), and malnourished (MNA III). The BIVA method showed a significant displacement of the mean vector in MNA II and MNA III compared with MNA I, and the authors also found reduced muscle function and body mass index (BMI) in patients classified as at nutritional risk or malnourished. Moreover, muscle function parameters (handgrip strength and knee extension strength) were significantly correlated with the phase angle.

Malnutrition is accompanied by changes in body composition, with decreases in muscle function and body cell mass, even in patients with normal body weight [2]. Al-

though BMI generally correlates with nutritional status, it may be an inaccurate surrogate of malnutrition in patients with hyperhydration [3]. Indeed, in these patients body weight reflects an excess of water retention despite having reductions in fat-free mass and fat mass [4].

The BIVA method [5] is sensitive to the amount of fat-free mass and to soft tissue hydration. The impedance vector (Z/H) components (R/H and Xc/H) divided by the height of the patients H provides information on the hydration state through real part (resistance, R/H) and on the structure of soft tissues through imaginary part (reactance, Xc/H) without assuming a patient’s dry weight [4,6–8].

We obtained BIVA results from whole-body bioimpedance measurements at 50 kHz using the bioimpedance analyzer model Imp SFB7 (ImpediMed, Queensland, Australia). We measured 140 patients (93 males, 47 females, age  $70.3 \pm 12.4$  y) with hyperhydration due to end-stage renal failure ( $n = 110$ ) or heart failure ( $n = 30$ ). The patients with end-stage renal disease were classified as hyperhydrated (with edema) by clinical inspection. In patients with heart failure, the Framingham score was used to assess the degree of decompensation and hyperhydration [9]. Seventy-nine patients (50 males, 29 females) had a normal BMI, G1

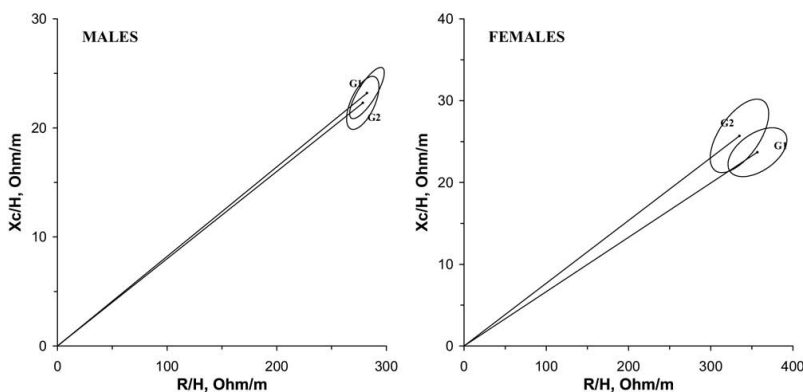


Fig. 1. The 95% confidence ellipses of 140 hyperhydrated patients classified as normal weight (18.5–24.9 kg/m<sup>2</sup>, G1: 50 males, 29 females) and overweight (25–29.9 kg/m<sup>2</sup>, G2: 43 males, 18 females) by body mass index.

(18.5–24.9 kg/m<sup>2</sup>) and 61 patients (43 males, 18 females) were overweight, G2 (25–29.9 kg/m<sup>2</sup>) [10]. The 95% confidence ellipses were obtained through resistance/reactance graphing by the BIVA method (Fig. 1). Hotelling's  $T^2$  test was used to analyze the mean impedance vector according to BMI strata in the male and female samples separately. Non-statistically significant differences were observed with Hotelling's  $T^2$  test, with overlapping 95% confidence ellipses of the mean impedance vector with a similar impedance vector length. Different BMI classes have the same vector distribution in subjects with edema, which obscures the relation between BMI and soft tissue. BIVA is independent of body weight and provides information about the hydration state and the structure of soft tissues. This method could be applied to assess body composition or nutritional state in hyperhydrated patients who often demonstrate a normal BMI.

Lexa Nescolarde, Ph.D.  
 Javier Rosell-Ferrer, Ph.D.  
*Department of Electronic Engineering  
 Technical University of Catalonia  
 Barcelona, Spain*

Paloma Gastelurrutia, B.Pharm.  
 Antoni Bayés-Genis, M.D., Ph.D.  
*Cardiology and Clinical Pharmacy Service  
 Hospital de la Santa Creu i Sant Pau  
 Barcelona, Spain*

José Calpe, B.M.  
 Rafael Hernández, B.M.  
*Dialysis Center DIAVERUM "Emilio Rotellar"  
 Barcelona, Spain*

## References

- [1] Norman K, Smoliner C, Valentini L, Lochs H, Pirlich M. Is bioelectrical impedance vector analysis of value in the elderly with malnutrition and impaired functionality? *Nutrition* 2007;23: 564–9.
- [2] Norman K, Schutz T, Kemps M, Josef LH, Lochs H, Pirlich M. The Subjective Global Assessment reliably identifies malnutrition-related muscle dysfunction. *Clin Nutr* 2005;24:143–50.
- [3] Campillo B, Paillaud E, Uzan I, Merlier I, Abdellaoui M, Perennec J, et al. Value of body mass index in the detection of severe malnutrition: influence of the pathology and changes in anthropometric parameters. *Clin Nutr* 2004;23:551–9.
- [4] Piccoli A. Whole body—single frequency bioimpedance. *Contrib Nephrol* 2005;49:150–61.
- [5] Piccoli A, Pastori G. BIVA software. Padova: University of Padova; 2002.
- [6] Piccoli A, Rossi B, Pillon L, Buccianti G. A new method for monitoring body fluid variation by bioimpedance analysis: the RXc graph. *Kidney Int* 1994;46:534–9.
- [7] Piccoli A, Nigrelli S, Caberlotto A, Bottazzo S, Rossi B, Pillon L, Maggiore Q. Bivariate normal values of the bioelectrical impedance vector in adult and elderly populations. *Am J Clin Nutr* 1995;61:269–70.
- [8] Nescolarde L, Piccoli A, Doñate T, J Rosell. Bioelectrical impedance vector analysis in haemodialysis patients: relation between oedema and mortality. *Physiol Meas* 2004;25:1271–80.
- [9] Pascual-Figal DA, Domingo M, Casas T, Gich I, Ordoñez-Llanos J, Martínez P, et al. Usefulness of clinical and NT-proBNP monitoring for prognostic guidance in destabilized heart failure outpatients. *Eur Heart J* 2008;29:1011–8.
- [10] Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser* 2000;894:i–xii, 1–253.

## Authors' reply

To the Editor:

We read with interest the findings by Nescolarde et al. that substantially corroborate our conclusion that the body mass index (BMI) is no sensitive or qualitative marker of nutritional status in diseased individuals. It should thus never be used as sole criterion when evaluating the nutritional status in apparently normal-weight, overweight, or obese individuals in the clinical setting. In Nescolarde et al.'s study population of 140 hyperhydrated patients, the bioelectrical impedance vector position of the group with an inconspicuous BMI from 18.5 to 24.9 kg/m<sup>2</sup> and that of the group with an overweight BMI from 25 to 29.9 kg/m<sup>2</sup> were not significantly different as they would be anticipated to be. The BMI is usually associated with a characteristic vector migration because an increase in BMI causes a proportional decrease in resistance and capacitance in healthy subjects [1]. In disease, this pattern is clearly not observed as demonstrated by Nescolarde et al. in their cohort of hyperhydrated patients, which implies that the usual association between BMI and body composition seen in health cannot be assumed in disease states.

Hyperhydration is one factor stressing the limitations of BMI in assessing the true nutritional status in patients. One additional factor of even broader implications is global obesity, because it obscures the clinical features of disease-related malnutrition, which in previous times was put on a level with a low BMI. The German Hospital Malnutrition Study, enrolling 1886 patients, was the first to observe that 87% of those classified as malnourished were normal weight, overweight, or obese [2]. Now more and more investigations report similar findings [3]. Thus, easy bedside methods that identify compromised nutritional status despite normal or supranormal BMI are becoming essential.

Bioelectrical impedance vector analysis can help to identify malnourished patients independent of BMI because there is an apparent difference between disease-related malnutrition and nutritional BMI classification with regard to electric tissue properties and accordingly soft tissue mass. This was shown in our study, "Is bio-



## PUBLICACIÓN 5

▷ Gastelurrutia P, Nescolarde L, Rosell-Ferrer J, Domingo M, Ribas N, Bayes-Genis A. **Bioelectrical impedance vector analysis (BIVA) in stable and non-stable heart failure patients: A pilot study.** International Journal of Cardiology 2011 Jan 21;146(2):262-4.

**El análisis del vector bioimpedancia (BIVA) en pacientes estables y no estables con insuficiencia cardiaca: un estudio piloto.**

BIVA es un método útil para el análisis de la hidratación de los tejidos blandos y los pacientes con IC son pacientes que, en los estadios de descompensación, están hiperhidratados. El objetivo del presente estudio fue analizar la hidratación mediante el método BIVA de 54 pacientes con IC, separados en 2 grupos según un *score* de gravedad clínica (CDSS) derivado de los criterios de Framingham: grupo G1 (CDSS $\leq$ 2) de compensados y G2 (CDSS $>$ 2) de descompensados. Los vectores individuales de más de dos tercios de los pacientes de G2 y alrededor de un tercio de G1 se localizaron en la región de hidratación (más allá del percentil 75) de las elipses de tolerancia. Además, los vectores media de los pacientes con IC fueron más cortos (sobrecarga de líquidos) y con un ángulo de fase más pequeño (menos tejido blando) que la población de referencia en las elipses de confianza (95% de los puntos individuales de la población). Se identificó en el gráfico *Z-score* (gráfico en el que se pueden representar distintas poblaciones para su comparación) la región en la que se localizan los pacientes con IC compensados y los descompensados. Por último, se desarrolló un nuevo índice IC-impedancia, compuesto por una variable de BIVA relacionada con la sobrecarga de líquido (R/H) y un biomarcador cardiaco (NTproBNP), que fue significativamente más bajo en pacientes con IC descompensada. Por tanto, este trabajo abre la puerta al uso del BIVA en IC para añadir información a la exploración clínica y el NTproBNP para evaluar la hidratación, incluso detectando hidratación subclínica. (Bibliografía extra<sup>135,136,137,138,139,140</sup>)

## Bioelectrical impedance vector analysis (BIVA) in stable and non-stable heart failure patients: A pilot study

Paloma Gastelurrutia<sup>a</sup>, Lexa Nescolarde<sup>b,1</sup>, Javier Rosell-Ferrer<sup>b,1</sup>, Maite Domingo<sup>c</sup>, Nuria Ribas<sup>c,1</sup>, Antoni Bayes-Genis<sup>d,e,\*</sup>

<sup>a</sup> ICREC Research Group, Health Research Institute Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain

<sup>b</sup> Department of Electronic Engineering, Technical University of Catalonia, Barcelona, Spain

<sup>c</sup> Cardiology Service, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain

<sup>d</sup> Cardiology Service, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain

<sup>e</sup> Department of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 26 August 2010

Accepted 23 October 2010

Available online 15 December 2010

#### Keywords:

Bioelectrical impedance vector analysis

Heart failure

NTproBNP

Heart failure (HF) patients have a high morbidity and mortality and often require numerous visits and hospital readmissions related to fluid retention [1]. Bioimpedance is a method of body composition analysis studied in HF in different ways such as impedance cardiography [2] or as a home monitoring method in telemedicine systems [3], but little data exist about the analysis of the components of the impedance vector (BIVA-Bioimpedance Vector Analysis-) in HF. The result of a measurement using bioelectrical impedance is a vector (Z vector) in which the opposition of an alternating current flow through intra- and extracellular ionic solutions is resistance (R), and the capacitance of biological tissues, is reactance (Xc). The arc tangent of the vector is the phase angle (PA) [4]. BIVA is a validated method where the components of the impedance vector are normalized by the height (H) of the subjects (R/H and Xc/H) [5]. They are represented on confidence and tolerance ellipses in an RXc-graph [6] separated by gender [7,8]. Many populations have already been characterized by BIVA [7–14], but little data exist in HF. The aim of this pilot study was to assess the usefulness of BIVA in assessing the hydration state in stable and non-stable HF patients.

We enrolled fifty-four ambulatory patients with established diagnosis of HF and at least one hospital admission for symptoms of HF within the last year from April to October 2008 in a HF clinic. Patient clinical status, NTproBNP levels and bioimpedance measurements (BIVA) were obtained at enrolment (Table 1). The study was approved by the Local Ethics Committee and informed consent was obtained from each patient. Exclusion criteria included limb amputations; large metallic prosthesis; and pacemaker or implantable automatic defibrillators.

A HF clinical disease severity score (CDSS) based on Framingham criteria [15] was used to separate patients in two groups: group G1 = stable HF patients with CDSS ≤ 2, and group G2 = non-stable congestive HF patients with CDSS > 2. Twenty eight percent of patients showed signs of non-stable congestive HF (G2: CDSS > 2), and 72% were clinically stable (G1: CDSS ≤ 2).

Whole-body (right-side) bioimpedance measurements were obtained with the patient lying in supine position with the examining

couch lifted 30°. Two pairs of electrodes (a current injector and a voltage detector) were dorsally placed on the right hand and foot (third metacarpo-phalangeal articulation and carpus; third metatarso-phalangeal articulation and ankle, respectively) [16]. The impedance measurement was obtained at 50 kHz using the bioimpedance analyzer model Imp DF50 (ImpediMed, Queensland, Australia). The injected current was 800 µA. Specified errors for this equipment are: ± 1% of full scale ± 1 Ω for resistance, and ± 2% of full scale ± 3 Ω for the reactance (full scales are 999 Ω and 200 Ω, respectively).

Individual bioelectrical impedance vectors were analysed with tolerance ellipses (50%, 75% and 95% of individual points of the reference population) [7] (Fig. 1A). All patients in G2 were located in the inferior half of the ellipse; and 78% of male and 83% of female were located beyond the 75th percentile. In G1 only 22% of male and 45% of female were located beyond the 75% of the ellipse. The vectors were shorter and had lower phase angles (particularly in G2) compared to the reference population.

Mean impedance vectors of a reference population [17] and those of our HF clinically stable (G1) and non-stable (G2) patients were represented as confidence ellipses (95% of individual points of the population) [5] (Fig. 1B). Statistically significant differences in BIVA vector positions were found between the two HF groups and the reference population ( $p < 0.05$  for all three comparisons).

Mann Whitney U-test analyses were performed to compare the two clinical groups with NTproBNP and the BIVA components (Table 2). A new variable composed of a bioimpedance component related to fluid overload (R/H) and a biomarker of cardiac stretch (NTproBNP) was developed, named HF-impedance index [(R/H)/log 10(NTproBNP)]. This index was significantly lower in non-stable HF patients (G2) as compared to stable patients (G1), both in male (74.4 ± 15.9 vs. 95.1 ± 25.1;  $p = 0.008$ ) and female (89.7 ± 17.6 vs. 115.0 ± 26.9;  $p = 0.03$ ).

Finally, our HF population was positioned in the Z-score graph for comparison with other populations' bioimpedance measurements (Fig. 2) [8]. G2 male (−0.76, −1.83) and female (−1.67, −1.82) were located in

**Table 1**  
Demographic, clinical and biochemical data for male and female HF patients.

	Male n = 36	Female n = 18
Age, year	74 ± 8	76 ± 10
BMI <sup>a</sup> , kg/m <sup>2</sup>	26.9 ± 4.0	28.0 ± 5.2
NYHA class, II/III/IV	21/15/0	10/7/1
CDSS <sup>b</sup>	1.6 ± 0.9	1.7 ± 1.1
LVEF <sup>c</sup> , %	39 ± 16	55 ± 16
eGFR <sup>d</sup> , ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	51 ± 13	49 ± 13
NTproBNP, ng/L	3722 ± 4207	2748 ± 1906

<sup>a</sup> BMI: Body mass index.

<sup>b</sup> CDSS: Clinical disease severity score.

<sup>c</sup> LVEF: left ventricular ejection fraction.

<sup>d</sup> eGFR: estimated glomerular filtration rate.

\* Corresponding author. Cardiology Service, Department of Medicine, UAB, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Carretera de Canyetes s/n, 08916 Badalona, Spain. Tel.: +34 934978915.

E-mail address: abayes.germantrias@gencat.cat (A. Bayes-Genis).

<sup>1</sup> These co-authors were granted by Ministerio de Sanidad y Consumo through Redes de Investigación del Instituto de Salud Carlos III (project REDINSCOR).

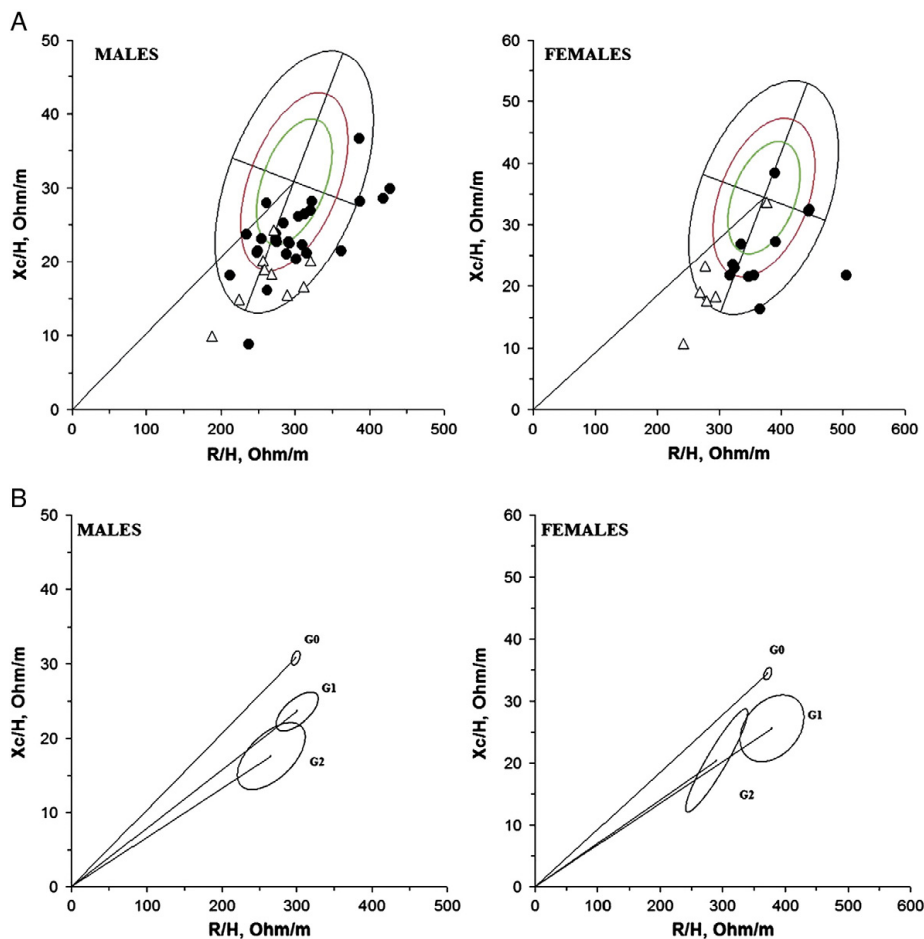


Fig. 1. A. Individual impedance vectors of male and female HF patients in relation to clinical status (CDSS) on the tolerance ellipses (50% in green; 75% in red; and 95% in black) of the reference population. ● = G1, CDSS ≤ 2 △ = G2, CDSS > 2. B. Confidence ellipses (95th percentile) of mean vectors of a reference population (G0), G1 (CDSS ≤ 2), and G2 (HCDSS > 2) by gender.

an area between nephritic syndrome with oedema and haemodialysis before fluid removal, both characterised by great fluid retention. G1 male (0.04, -1) and female (0.14, -1.14) appeared closer to other chronic illnesses with high morbidity and mortality such as lung cancer.

In conclusion, our results set an important foundation for the use of BIVA in HF, evaluating for the first time stable and non-stable HF patients' tolerance and confidence ellipses. It may provide additional

information to clinical acumen and NTproBNP for assessing hydration, even detecting sub-clinical hyperhydration.

The authors would like to thank the HF clinic and the Pharmacy Service team in Hospital Sant Pau for their collaboration.

The authors of this manuscript certified that they comply with the Principles of Ethical Publishing in the International Journal of Cardiology [18].

Table 2  
Bioimpedance vector components and NTproBNP in stable (G1) and non-stable (G2) HF patients.

	Male			Female		
	G1	G2	p value	G1	G2	p value
CDSS	1.1 ± 0.5	2.9 ± 0.9	<0.001	1.0 ± 0.3	3.1 ± 0.4	<0.001
R/H, Ω/m	300.5 ± 55.2	265.9 ± 41.3	0.06	378.8 ± 59.2	290.1 ± 45.5	0.007
Xc/H, Ω/m	23.6 ± 5.1	17.6 ± 4.1	0.001	25.6 ± 6.2	20.4 ± 7.6	0.15
PA, °	4.5 ± 0.8	3.8 ± 0.7	0.02	3.9 ± 0.8	3.9 ± 0.9	0.96
NTproBNP, ng/L	2977 ± 3457	5960 ± 5575	0.05	2995 ± 2156	2253 ± 1300	0.48

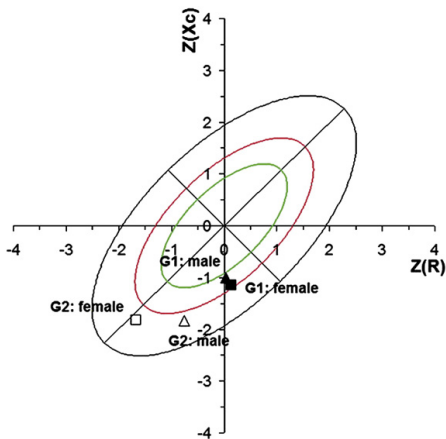


Fig. 2. Z-Score graph for HF patients in relation to clinical status (CDSS) by gender.

## References

- [1] Gonthier J, Guallar-Castillon P, Banegas JR, Rodriguez-Artalejo F. The effectiveness of disease management programmes in reducing hospital re-admission in older patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis of published reports. *Eur Heart J* 2004;18:1570–95.
- [2] Thompson B, Drazner MH, Dries DL, Yancy CW. Systolic time ratio by impedance cardiography to distinguish preserved vs impaired left ventricular systolic function in heart failure. *Congest Heart Fail* 2008;14:261–5.
- [3] Radai MM, Arad M, Zlochiver S, Krief H, Engelman T, Abboud S. A novel telemedicine system for monitoring congestive heart failure patients. *Congest Heart Fail* 2008;14:239–44.
- [4] Grimnes S, Martinsen OG. *Bioimpedance and bioelectricity basics*. London: Academic Press; 2000. p. 114–5.
- [5] Piccoli A, Pastori G. BIVA software. University of Padova, Italy: Department of Medical and Surgical Sciences; 2002.
- [6] Piccoli A, Rossi B, Pillon L, Bucciante G. A new method for monitoring body fluid variation by bioimpedance analysis: the RXc graph. *Kidney Int* 1994;46:534–9.
- [7] Piccoli A, Nigrelli S, Caberlotto A. Bivariate normal values of the bioelectrical impedance vector in adult and elderly populations. *Am J Clin Nutr* 1995;61:269–70.
- [8] Piccoli A, Pillon L, Dumler F. Impedance vector distribution by sex, race, body mass index, and age in the United States: standard reference intervals as bivariate Z scores. *Nutrition* 2002;18:156–70.
- [9] Piccoli A, Fanos V, Peruzzi L, et al. Reference values of the bioelectrical impedance vector in neonates in the first week after birth. *Nutrition* 2002;18:17–21.
- [10] De Palo T, Messina G, Edefonti A, et al. Normal values of the bioelectrical impedance vector in childhood and puberty. *Nutrition* 2000;16:417–24.
- [11] Piccoli A, Brunani A, Savia G. Discriminating between body fat and fluid changes in the obese adult using bioimpedance vector analysis. *Int J Obes* 1998;22:97–104.
- [12] Nescolarde L, Piccoli A, Doñate T, Rosell J. Bioelectrical impedance vector analysis in haemodialysis patients: relation between oedema and mortality. *Physiol Meas* 2004;25:1271–80.
- [13] Nescolarde L, Doñate T, Piccoli A, Rosell J. Comparison of segmental with whole-body impedance measurements in peritoneal dialysis patients. *Med. Eng Phys* 2008;30:817–24.
- [14] Toso S, Piccoli A, Gusella M, Menon D, Bononi A, Crepaldi G. Altered tissue electric properties in lung cancer patients as detected by bioelectrical impedance vector analysis. *Nutrition* 2000;16:120–4.
- [15] Pascual-Figal D, Domingo M, Casas T, et al. Usefulness of clinical and NT-proBNP monitoring for prognostic guidance in destabilized heart failure outpatients. *Eur Heart J* 2008;29:1011–8.
- [16] Lukaski HC, Bolonchuck WW, Hall CB, Siders WA. Validation of tetrapolar bioelectrical impedance method to assess human body composition. *J Appl Physiol* 1986;60:1327–32.
- [17] Piccoli A. Whole body-single frequency bioimpedance. *Contrib Nephrol Basel Karger* 2005;49:150–61.
- [18] Coats AJ. Ethical authorship and publishing. *Int J Cardiol* 2009;131:149–50.

0167-5273/\$ – see front matter © 2010 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.  
doi:10.1016/j.ijcard.2010.10.072

## Co-treatment with azelinidipine and olmesartan inhibits advanced glycation end products (AGEs) elicited down-regulation of adiponectin mRNA levels in cultured adipocytes partly via its anti-oxidative property

Sayaka Maeda<sup>a</sup>, Takanori Matsui<sup>a</sup>, Masayoshi Takeuchi<sup>b</sup>, Sho-ichi Yamagishi<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Department of Pathophysiology and Therapeutics of Diabetic Vascular Complications, Kurume University School of Medicine, Kurume, Japan

<sup>b</sup> Department of Life Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Hokuriku University, Kanazawa, Japan

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 5 September 2010

Accepted 23 October 2010

Available online 20 November 2010

#### Keywords:

AGEs  
Azelinidipine  
Olmesartan  
Adiponectin

Reducing sugars can react non-enzymatically with the amino groups of proteins to form Amadori products [1]. These early glycation products undergo further complex reaction, such as rearrangement, dehydration and condensation, to become irreversibly cross-linked, heterogeneous fluorescent derivatives, termed advanced glycation end products (AGEs) [1]. The formation and accumulation of AGEs have been known to progress under oxidative stress conditions such as diabetes and insulin resistance [1,2]. There is a growing body of evidence that AGEs are implicated in a variety of disorders such as vascular complications of diabetes, Alzheimer's disease and insulin resistance [1–4]. Indeed, we have recently found that AGEs attenuate cellular insulin sensitivity in cultured adipocytes and hepatoma cells and that serum level of AGEs is independently correlated with insulin resistance in non-diabetic subjects [2,4,5].

Adiponectin is a secretory protein derived from adipocytes, and decreased expression of adiponectin has been shown to play a role in insulin resistance in humans [6,7]. Since oxidative stress is reported to elicit hypoadiponectinemia in rats [8] and AGEs exert pleiotropic

\* Corresponding author. Department of Pathophysiology and Therapeutics of Diabetic Vascular Complications, Kurume University School of Medicine, 67 Asahi-machi, Kurume 830-0011, Japan. Tel.: +81 942 31 7873; fax: +81 942 31 7895.  
E-mail address: shoichi@med.kurume-u.ac.jp (S. Yamagishi).

# 7. DISCUSIÓN



Según nuestro conocimiento, esta tesis es el primer trabajo que evalúa importantes aspectos del seguimiento farmacoterapéutico y de la composición corporal en pacientes ambulatorios con IC. De sus resultados, se derivan observaciones con importantes implicaciones clínicas que discutiremos en dos secciones: **I** — Análisis del perfil farmacoterapéutico de los pacientes con IC, del papel del fármaco y sus repercusiones clínicas. **II** — Análisis del pronóstico de los pacientes con IC en función de su composición corporal y la bioimpedancia como método alternativo al IMC para la valoración de dichos pacientes.

**I** — Análisis del perfil farmacoterapéutico de los pacientes con IC, del papel del fármaco y sus repercusiones clínicas:

La polimedicación y la edad avanzada se han identificado con frecuencia como importantes factores de riesgo de RNMs<sup>141</sup>, siendo ambas dos características que están presentes en los pacientes con IC. Concurriendo con estos datos, alrededor de un 80% de nuestros pacientes presentaron al menos un RNM/rRNM, encontrando una relación entre el número de medicamentos tomados por el paciente, pero no con su edad. Tampoco se encontró relación con la severidad de la IC, lo que puede indicar que los pacientes polimedcados deberían ser prioritarios sobre los pacientes con una IC más severa para este tipo de intervención. Desde el punto de vista metodológico, a pesar de la existencia de diversas definiciones y clasificaciones para analizar los resultados del Seguimiento Farmacoterapéutico, *Pharmaceutical care* o *Medicine Review with Follow-up*, lo importante son los resultados clínicos. El objetivo debe ser evaluar la morbilidad relacionada con la medicación y la influencia que un fármaco puede tener en su prevención y resolución. En el presente estudio, se utilizó una hoja de recogida de datos diseñada específicamente para este tipo de pacientes con IC, que facilitó las tareas de Seguimiento Farmacoterapéutico. Se obtuvo un alto porcentaje de aceptación de las intervenciones farmacéuticas (85,7%), indicando que el fármaco influyó en las decisiones de los especialistas, y esto se tradujo en una mejora de los resultados clínicos. La mayoría de los problemas de salud más prevalentes detectados (hiperuricemia, riesgo de gastrolesión, anemia y diabetes), no estaban directamente relacionados con la IC, por lo que cabe pensar

que los especialistas en IC se centran en este síndrome y su tratamiento, subestimando otras comorbilidades. Sin embargo, el farmacéutico revisa la medicación en su totalidad, dando un punto de vista más global y se obtiene un impacto positivo en salud. Estas comorbilidades detectadas, se asociaron al PRM más prevalente detectado: “problema de salud insuficientemente tratado”. En base a estos resultados, se diseñó la parte cualitativa del estudio.

El objetivo del estudio cualitativo fue explorar las razones por las que esta serie de problemas de salud que aparecían con frecuencia, no se manejaban correctamente en una UIC.

Con respecto al ácido úrico, los entrevistados señalaron que faltaba evidencia sobre el beneficio del tratamiento de la hiperuricemia en el pronóstico de la IC. El ácido úrico ha demostrado ser una variable independiente de pronóstico en IC<sup>142,143</sup> y en un estudio piloto se obtuvieron resultados prometedores<sup>144</sup>. Sin embargo, el estudio multicéntrico realizado para confirmar dichos beneficios<sup>145</sup>, obtuvo resultados negativos, y recibió diversas críticas en relación a su diseño<sup>146</sup>. Por otro lado, las guías de IC<sup>3</sup> confirman que los pacientes con IC tienden a desarrollar hiperuricemia y que ésta les confiere un peor pronóstico, sin embargo no especifican cómo actuar ante una hiperuricemia asintomática. Basándonos en los datos expuestos, es necesario un nuevo estudio que obtenga una evidencia consistente que permita incluir recomendaciones específicas en las guías de IC. Hasta entonces, los datos beneficiosos derivados de la bibliografía actual hacen recomendar el uso de fármacos con un buen perfil de seguridad como el alopurinol para su tratamiento en estos pacientes.

En cuanto al riesgo de gastrolesión, el uso de la aspirina a dosis bajas está asociado al riesgo de daño en el tracto gastrointestinal en pacientes con factores de riesgo<sup>147</sup>. Sin embargo, el uso de manera rutinaria de inhibidores de la bomba de protones no está recomendado para todos los pacientes que toman aspirina a dosis baja, por la falta de ensayos randomizados que demuestren la eficacia de estas estrategias preventivas<sup>148</sup>. Por otro lado, los factores de riesgo mencionados no están bien definidos. Los más importantes parecen ser la historia de úlcera, uso concomitante de AINEs o la infección por *Helicobacter pylori*<sup>149</sup>. Otro factor de riesgo comúnmente mencionado es la edad ( $\geq 65$  años)<sup>150,151</sup>. Por último, también faltan estudios que clarifiquen cuál es la mejor opción farmacológica en este escenario<sup>150</sup>. Por tan-



to, son necesarios nuevos estudios que permitan incluir en las guías clínicas, las recomendaciones farmacológicas concretas, definiendo el grupo de pacientes diana.

La anemia se ha asociado al empeoramiento de los síntomas de la IC, reducción de la capacidad de ejercicio y a un riesgo doble de mortalidad<sup>152,153</sup>. Su corrección mejora la disnea y fatiga, la función cardiaca y renal, la capacidad funcional y la calidad de vida, y reduce dramáticamente la necesidad de hospitalización<sup>154,155</sup>. Recientemente, se han publicado los resultados del estudio FAIR-HF, en el que los pacientes con deficiencia de hierro (con o sin anemia) obtuvieron una mejoría en los síntomas, la capacidad funcional y la calidad de vida al ser tratados con carboximaltosa férrica<sup>156</sup>. Estos hallazgos han propuesto la anemia como un potencial objetivo terapéutico modificable en pacientes con IC. Sin embargo, las guías de IC actuales no dan recomendaciones específicas para la evaluación o tratamiento de la anemia<sup>157</sup> y los estudios multicéntricos para evaluar el efecto de su tratamiento en la morbi-mortalidad de los pacientes cardiovasculares aún están en marcha<sup>158,159,160</sup>. Por tanto, para facilitar la corrección de la anemia, su objetivo de tratamiento en consonancia con la IC debería estar recogido en las guías de IC y se deberían definir vías para derivar a los pacientes en colaboración con profesionales de los servicios de digestivo, hematología y nefrología.

La prevalencia de la diabetes en IC ha aumentado del 13% al 25% en los últimos 30 años y se ha asociado con un aumento de la mortalidad en los pacientes con IC, subrayando la importancia de su tratamiento<sup>161</sup>. Sin embargo, se ha encontrado una asociación inversa entre los niveles de glucemia y la mortalidad de pacientes con IC<sup>162</sup>. A pesar de ello, las guías clínicas basadas en la evidencia recomiendan el control del síndrome metabólico<sup>163</sup>, por lo que la diabetes en estos pacientes debería ser mejor controlada y para ello es preciso definir vías específicas para derivar a estos pacientes.

**II** — Análisis del pronóstico de los pacientes con IC en función de su composición corporal y la bioimpedancia como método alternativo al IMC para la valoración de dichos pacientes:

En esta parte del estudio se demostró por un lado que la paradoja de la obesidad en IC no se cumple para la muerte súbita y por otro,

que la bioimpedancia aporta un valor añadido para la valoración de los pacientes con IC.

Respecto a la paradoja de la obesidad en IC, se han descrito diversas explicaciones. En primer lugar, un exceso de peso corporal podría conferir un efecto protector sobre la mortalidad por IC ya que ésta es una situación catabólica en la que se puede dar una pérdida de músculo, hueso y grasa. Además, los pacientes con IC están muchas veces desnutridos, con unas ingestas de energía y proteínas inadecuadas a sus requerimientos. Por ello, se ha sugerido que los pacientes con IC moderadamente obesos podrían tener mayores reservas metabólicas y por tanto, tolerar mejor el estrés metabólico, que los pacientes delgados<sup>94</sup>. También se ha propuesto como explicación las diferencias de los pacientes obesos en cuanto a sus perfiles neuroendocrinos y de citoquinas<sup>95</sup>, y los menores niveles de NTproBNP circulante en pacientes obesos y con sobrepeso, ya que mayores niveles de éste, están asociados con peores resultados clínicos<sup>96</sup>. Sin embargo, la asociación entre el peso corporal y el riesgo de muerte súbita ha sido sugerida en estudios previos<sup>164,165</sup>. Los mecanismos de ésta en los pacientes obesos no están claros y se han propuesto diversas explicaciones: el IMC alto como un factor de riesgo independiente de taquiarritmias ventriculares<sup>166,167,168</sup>, los cambios histopatológicos en la estructura y función cardíaca en respuesta a la obesidad<sup>169</sup> y la apnea de sueño, que puede ser un desencadenante de arritmias cardíacas<sup>170</sup>. Además, en la obesidad está aumentada la producción de adipocitoquinas<sup>171</sup>, entre ellas la leptina<sup>172</sup>, la cual se ha propuesto como una posible causa de muerte súbita en los individuos con alto IMC por el aumento que produce en la actividad simpática<sup>168</sup>. Estudios futuros deberán confirmar si los mecanismos desencadenantes de la muerte súbita en pacientes obesos y delgados, son los mismos.

En cuanto a la utilización de la bioimpedancia en IC, es necesario discutir dos aspectos:

Por un lado, el IMC ha demostrado no ser un buen marcador del estado nutricional en pacientes no sanos<sup>131</sup>. La IC además es una enfermedad que como se ha comentado cursa con retención de líquido, por lo que el peso de un paciente de este tipo conllevará un error en exceso. El método BIVA no precisa asumir un peso seco y por tanto es un método idóneo en pacientes que cursen con congestión.

Si el IMC correlacionara con la composición corporal, los pacientes clasificados en las distintas categorías según el IMC deberían tener distintos valores en las variables de bioimpedancia. Sin embargo, en el presente estudio se demostró que no se obtienen diferencias estadísticamente significativas entre ellas. Por tanto, este trabajo, corroboró que la asociación entre el IMC y la composición corporal observada en individuos sanos, no se puede asumir en estados patológicos y que la hiperhidratación es un factor limitante para la utilización del IMC.

Por otro lado, cabe destacar que existe una necesidad de nuevos indicadores del estado de la enfermedad en IC<sup>173</sup> ya que los usados en la práctica clínica como la clasificación funcional de la NYHA, el *score* clínico derivado de los criterios de Framingham<sup>10</sup> y los péptidos natriuréticos, tienen ciertas limitaciones en cuanto a subjetividad los dos primeros y heterogeneidad entre individuos éstos últimos. Además, la FEVI reducida sólo se encuentra en un subgrupo de pacientes<sup>3</sup> y cada vez es mayor el grupo con FEVI conservada. En los pacientes con IC, la retención de líquidos es responsable de los signos y síntomas de congestión, reduciendo la calidad de vida, causando hospitalizaciones y finalmente, muertes. La importancia del análisis del vector bioimpedancia es que por medio de un procedimiento no invasivo, fácilmente aplicable en la práctica clínica, se puede conseguir información sobre el estado de hidratación sin tener que asumir un peso seco, el cual sería difícil de calcular en pacientes no euvolémicos, como los que padecen IC. Pocos estudios han evaluado la hiperhidratación en IC, utilizando el método BIVA. Algunos han utilizado bioimpedancia, pero sin analizar los componentes del vector<sup>174</sup>. Otros, han comparado la composición corporal con la clase funcional según la NYHA<sup>175</sup>. En el presente estudio, en lugar de utilizar esta clasificación funcional, que está basada en una evaluación clínica subjetiva, afectada por otros procesos como enfermedades respiratorias o la fragilidad del paciente, se utilizó el *score* derivado de los criterios de Framingham. Las medidas realizadas obtuvieron vectores más cortos y con menor ángulo de fase que la población de referencia. El hecho de que parte de los pacientes compensados, estuvieran localizados en el área de hiperhidratación de las elipses sugiere que BIVA, una medida directa no afectada por subjetividad, puede dar información extra a la valoración clínica, incluso reflejando hiperhidratación subclínica.



# 8. CONCLUSIONES



**I** — Análisis del perfil farmacoterapéutico de los pacientes con IC, del papel del seguimiento farmacéutico y sus repercusiones clínicas:

**A:** Los pacientes ambulatorios con IC padecen resultados negativos asociados a la medicación, que la inclusión de un farmacéutico como parte del equipo clínico ayuda a identificar, prevenir y resolver.

**A.1.** En la mayoría de los pacientes ambulatorios de una UIC de un hospital universitario se detectan comorbilidades que requieren una optimización de la terapia farmacológica.

**A.2.** Los pacientes ambulatorios con IC sufren una alta incidencia de RNMs/rRNMs evitables, de los que un pequeño porcentaje se considera grave.

**A.3.** El farmacéutico tiene un gran papel en la revisión de los medicamentos utilizados por el paciente desde una perspectiva global, que permite identificar aspectos de la medicación más allá de la IC. Este dato es de gran relevancia ya que la mayoría de los fármacos implicados en los RNMs/rRNMs identificados no tenían relación con la medicación para la IC.

**A.4.** La figura de un farmacéutico integrado en un equipo multidisciplinar de IC aumenta la percepción del médico sobre comorbilidades más allá de la IC que sufre el paciente con este síndrome.

**A.5.** Los PRMs asociados más frecuentemente detectados están relacionados con el déficit de optimización de la farmacoterapia en diversas comorbilidades.

**A.6.** La inclusión de un farmacéutico en un equipo multidisciplinario de IC debe ser considerada ya que es clínicamente beneficiosa para los pacientes, influenciando las decisiones de los especialistas mediante las intervenciones farmacéuticas y, por tanto, mejorando los resultados clínicos.

**B:** Los especialistas en IC piden una interacción más cercana con otros especialistas, sobre todo con endocrinólogos y nefrólogos, para un tratamiento más completo a estos pacientes polimedificados con múltiples comorbilidades. Además, proponen incluir recomendaciones específicas en las guías de IC sobre el manejo de varias comorbilidades en estos pacientes para iluminar la confusa evidencia existente.

**II** — Análisis del pronóstico de los pacientes con IC en función de su composición corporal y la bioimpedancia como método alternativo al IMC para la valoración de dichos pacientes:

**C:** La paradoja de la obesidad en pacientes con IC afecta a la mortalidad por cualquier causa y a la mortalidad por fallo de bomba, pero no al riesgo de muerte súbita.

**D:** El método BIVA puede ser de utilidad en la valoración del paciente con IC, ya que los indicadores utilizados en la actualidad tienen ciertas limitaciones.

**D.1.** El análisis del vector bioimpedancia puede ser un complemento para analizar el estado de hidratación en pacientes con IC, tanto compensados y descompensados, incluso detectando hiperhidratación subclínica.

**D.2.** El análisis del vector bioimpedancia aporta un componente objetivo y reproducible que complementa el examen clínico y el NTproBNP para el análisis de la severidad del paciente con IC.



**9.**

**PROPUESTAS Y  
RECOMENDACIONES**



### **IMPLANTACIÓN DE SERVICIOS DE SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO GENERALIZADOS.**

Existen múltiples iniciativas de proyectos individuales que demuestran que el Seguimiento Farmacoterapéutico reporta beneficios clínicos, humanísticos y económicos. Es necesario un ensayo clínico a nivel nacional con potencia suficiente para convencer a la administración pública y a los gerentes de los hospitales y centros sanitarios, que facilite la implantación generalizada de dicho servicio.

### **REENFOQUE DEL MÉTODO DÁDER HACIA RESULTADOS EN FORMA DE PROBLEMAS DE SALUD.**

Sería idóneo disponer de resultados por tipo de problema de salud e incremento de mejora del indicador clínico estudiado para cada patología. Por ejemplo, porcentaje de descenso de la hemoglobina glicosilada en pacientes diabéticos o porcentaje de disminución de ingresos en pacientes con IC. Deberían estar tabulados para tener un comparador firme y realizarse tanto para los problemas de salud presentes (RNMs) como para los riesgos de que aparezcan (rRNM). En el caso de los rRNMs se podrían registrar tanto los problemas de salud con una probabilidad de aparición descrita en la literatura alta (moderado, frecuente y muy frecuente) y aquellos que, a pesar de no estar descritos con una prevalencia alta, comporten un elemento de gravedad importante. Esto implicaría realizar un estudio epidemiológico de análisis de riesgos y una revisión bibliográfica exhaustiva de fichas técnicas de medicamentos con sus registros de eficacia en ensayos clínicos, contraindicaciones y reacciones adversas, actualizadas mediante los programas de farmacovigilancia.

### **CONTINUUM ASISTENCIAL**

Cada vez existen más experiencias de trabajo de equipos multidisciplinares, ya que se han observado grandes beneficios. Sin embargo, los pacientes pasan por distintos servicios sanitarios, muchas veces, independientes entre sí. Es imprescindible crear trayectorias por proceso clínico que sean transversales y en las que no se pierda la continuidad (información y comunicación) en beneficio del paciente. Por ello, se deben establecer unos circuitos estandarizados de comunicación entre los distintos servicios de un centro y entre los distintos centros y niveles en los que el paciente es tratado.

### **CONCRECIÓN EN EL TRATAMIENTO DE COMORBILIDADES EN LAS GUÍAS CLÍNICAS**

En las guías clínicas de IC, se hace referencia a distintas comorbilidades, como es la anemia o la hiperuricemia. Sin embargo, no se especifica cuál debería ser su tratamiento (objetivos del mismo y medidas a seguir). Sería de gran ayuda para los clínicos que se incluyeran este tipo de recomendaciones más concretas en comorbilidades frecuentes de síndromes tan complejos como la IC.

### **RECOMENDACIONES SOBRE LA OBESIDAD EN IC**

Existen numerosos artículos sobre la paradoja de la obesidad en IC. Sin embargo, en la práctica clínica, los facultativos no tienen claras las recomendaciones específicas: es decir, son necesarios estudios que clarifiquen si se debe recomendar perder, ganar o conservar el peso en los pacientes con IC de manera global y por tipo de paciente. Estos estudios deberían realizarse teniendo en cuenta distintas variables que permitan discernir la obesidad como acumulación de grasa, del exceso de peso debido a otros motivos, como por ejemplo un aumento en la cantidad de líquido retenido.

### **UTILIZACIÓN DE LA BIOIMPEDANCIA EN IC**

En la práctica clínica, el manejo de la retención de líquidos en los pacientes con IC se realiza mediante parámetros clínicos (signos y síntomas) y las variaciones del peso. La utilización de una serie de parámetros objetivos como son los obtenidos de medidas de bioimpedancia de manera rutinaria, podría optimizar dicho manejo.

**10.**  
**APORTACIONES.**  
**DIVULGACIÓN Y**  
**VISIBILIDAD.**



**10.1. Elaboración de un libro sobre el Seguimiento Farmacoterapéutico de pacientes con insuficiencia cardiaca.** Dicho libro constituye una guía con los fundamentos teórico-prácticos sobre la fisiopatología y tratamiento de la insuficiencia cardiaca, así como los aspectos metodológicos del Seguimiento Farmacoterapéutico mediante el método Dáder.

- Gastelurrutia P, Tuneu L. **Guía de atención farmacéutica: Seguimiento farmacoterapéutico y educación sanitaria en paciente con insuficiencia cardiaca.** Cátedra Sández, Granada: GIAF-UGR; 2008.

**10.2. Publicaciones, pósters y otras comunicaciones a congresos** derivadas de esta tesis doctoral:

**Comunicaciones a congresos y mesas redondas:**

- Ribas-Pizá N, Domingo M, Rull P, Noguero M, Ferrero A, Garcia-Malo C, Gastelurrutia P, Cinca J, Bayés-Genís A. **La fracción de eyección como condicionante de la causademuertedelospacientesconinsuficienciacardiaca.** Póster. SEC 2010, El Congreso de las Enfermedades Cardiovasculares. Rev Esp Cardiol. Supl.3 - Vol. 63 (1 - 232).
- Gastelurrutia P, Espejo J, Tuneu L, Mangues MA, Faus MJ. **Visitas más productivas al hacer seguimiento farmacoterapéutico en una unidad de insuficiencia cardiaca congestiva.** Póster. X Simpodader. Girona, Mayo 2010.
- Ribas N, Nescolarde L, Domingo M, Gastelurrutia P, Bayés-Genis A, Rosell-Ferrer J. **Longitudinal and Transversal Bioimpedance Measurements in Addition to Diagnosis of Heart Failure.** International Conference on Electrical Bioimpedance IOP Publishing. Journal of Physics: Conference Series 224 (2010) 012099. Florida, Abril 2010.
- Gastelurrutia P, Tuneu L, Espejo J, Domingo M, Bayes-Genis A, Mangues MA. **Resultados negativos asociados a la medicación en pacientes que acuden a una unidad de insuficiencia cardiaca congestiva.** Póster. VI Congreso Nacional de Atención Farmacéutica. Sevilla, Octubre 2009.
- Gastelurrutia P. **Impacte clínic i humanístic de la incorporació d'un farmacèutic dins d'un equip multidisciplinar**

**en una unidad de insuficiencia cardíaca en malalts ambulatoris.** Presentación oral de los resultados de la beca “Joaquim Bonal” de la Societat Catalana de Farmàcia Clínica 2007. XIV Jornada de la Sociedad Catalana de Farmacia Clínica, Junio 2008.

- Antonio M, Remacha A, Domingo M, Noguero M, Gastelurrutia P, Ribas N, Vich I, Bayés-Genís A. **Prevalencia, etiología y grado de severidad de la anemia en pacientes con disfunción sistólica atendidos en un hospital de día de insuficiencia cardiaca.** X Reunión de la Sección de Insuficiencia Cardiaca de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Sevilla, Abril 2008.

- Gastelurrutia P, Tuneu V, Magues MA, Noguero M, Antonio M, Bayes A. **Análisis de la evolución de una práctica asistencial de reciente implantación por un farmacéutico en un equipo multidisciplinar.** Póster. Congreso Nacional de Atención Farmacéutica. Oviedo, Octubre 2007 ([http://www.pharmaceutical-care.org/doccontenidos/documentos/file/INDICE\\_COMUNICACIONES.pdf](http://www.pharmaceutical-care.org/doccontenidos/documentos/file/INDICE_COMUNICACIONES.pdf)).

- Gastelurrutia P, Tuneu V, Magues MA, Espejo J, Domingo M. **Análisis de la percepción de la enfermedad y la medicación de los pacientes de una unidad de insuficiencia cardiaca congestiva.** Póster. Congreso Nacional de Atención Farmacéutica. Oviedo, Octubre 2007 ([http://www.pharmaceutical-care.org/doccontenidos/documentos/file/INDICE\\_COMUNICACIONES.pdf](http://www.pharmaceutical-care.org/doccontenidos/documentos/file/INDICE_COMUNICACIONES.pdf)).

- Gastelurrutia P, Noguero M, Antonio M, Bayes A, Faus MJ, Magues MA. **Intervenciones poblacionales e individuales realizadas por un farmacéutico integrado en una unidad ambulatoria de insuficiencia cardiaca congestiva.** Comunicación oral. Simpodáder 07. San Sebastián, Junio 2007.

- Domingo Baldrich M, Gastelurrutia Soto P, Espejo Guerrero J, Tuneu Valls L, Bayés Genis A, Mangues Bafalluy MA. **Análisis de la autopercepción de la enfermedad en pacientes con insuficiencia cardiaca (IC) de un hospital de día.** Comunicación oral. Congreso de Enfermería en Cardiología, Salamanca, Mayo 2007.

- Gastelurrutia P, Tuneu L, Espejo J, Faus MJ, Mangues MA.



**Health self-perception analysis in patients with congestive heart failure (CHF) who attend to an outpatients unit.** Poster. ESCP 6th Spring Conference. Vilnius, Lithuania, May 2006.

- Gastelurrutia P. **El farmacéutico en la unidad de insuficiencia cardiaca.** Mesa redonda: ¿Cómo evolucionar desde una consulta monográfica de IC a una unidad de IC multidisciplinaria?: Una estructura funcional con los recursos disponibles. IV Reunión Anual de la Sección de Insuficiencia Cardiaca, Transplante Cardiaca y otras Alternativas Terapéuticas de la SEC. Valencia, Mayo 2007.

- Gastelurrutia P. **Seguimiento farmacoterapéutico en pacientes ambulatorios con insuficiencia cardiaca congestiva.** Seguimiento Farmacoterapéutico nos Cuidados Hospitalares. Mesa redonda: Cuidados Farmacéuticos Hospitalares. Grupo de Investigaçao em Cuidados Farmacêuticos da Universidade Lusófona (GICUF-ULHT). Lisboa, Portugal, Marzo 2007.

#### Otras publicaciones:

- Gastelurrutia P. Farmacología cardiovascular en **Manual de Enfermería. Prevención y Rehabilitación Cardíaca.** Asociación Española de Enfermería en cardiología. Madrid 2009.

- Gastelurrutia P. Tratamiento farmacológico en la insuficiencia cardiaca en **El médico en casa. Comprender la insuficiencia cardiaca.** Editorial Amat S.L. Barcelona 2009.

- Gastelurrutia P, Murillo D. Capítulos “Dieta y Ejercicio Físico” y “Eficacia de las medidas preventivas” del curso **Riesgo cardiovascular** de El Correo Farmacéutico, 2006.

#### 10.3. Seminarios y docencia sobre el Seguimiento Farmacoterapéutico en insuficiencia cardiaca:

- Clase **Seguimiento Farmacoterapéutico en Insuficiencia cardiaca.** Máster de Atención Farmacéutica de la Universidad de Barcelona, 1 hora 2009 y 2 horas 2008, 2010 y 2011.

- Clases **Atención farmacéutica en pacientes externos: insuficiencia cardiaca.** XXXVI curso de farmacia clínica Joaquim Bonal. Barcelona, 4 horas 2009, 2010 y 2011.

- Ponencia en VI jornada de nutrición del Hospital de Mataró, Disfunción orgánica y nutrición artificial (2ª parte): **Dieta hiposódica y restricción de líquidos en los pacientes con insuficiencia cardiaca**. Mataró, Abril 2010.
- Clase **Atención Farmacéutica**. Postgrado de Gestión para farmacéuticos de la Universidad Ramón Llull. Barcelona, 6 horas 2088 y 2009.
- Clases **Atención farmacéutica en insuficiencia cardiaca, Entrevista clínica y Adherencia**. Maestría internacional en Atención farmacéutica, 2ª Cohorte, 20 horas. Universidad de Granada, España y Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Mayo 2009.
- Seminarios **Seguimiento farmacoterapéutico y educación sanitaria en paciente con insuficiencia cardiaca**, Cátedra Sández. Madrid, Barcelona, Bilbao, Sevilla, Valencia 25 horas, 2008.
- Clases **Atención farmacéutica en enfermedades cardiovasculares**. IV maestría internacional en Atención farmacéutica, 20 horas. Universidad de Granada, España y Universidad de San Carlos, Guatemala, Noviembre 2008.
- Clase **Educación sanitaria: la nutrición y el ejercicio físico en el paciente hipertenso**. Curso de hipertensión arterial del Colegio Oficial de Farmacéuticos de Zaragoza, Febrero 2007.

#### 10.4. Otros

- Finalista en la categoría personal de los IV Premios Esteve “Unidos por la Atención al Paciente” por el proyecto **"Impacto clínico de un farmacéutico en una unidad de pacientes ambulatorios con insuficiencia cardiaca"**, 2010.
- Finalista en la categoría personal de los III Premios Esteve “Unidos por la Atención al Paciente” por el proyecto **“Seguimiento farmacoterapéutico en pacientes ambulatorios con insuficiencia cardiaca congestiva”**, 2008.

# 11.

# REFERENCIAS



**1**— Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Jessup M, Konstam MA, Mancini DM, Michl K, Oates JA, Rahko PS, Silver MA, Stevenson LW, Yancy CW, Antman EM, Smith SC Jr, Adams CD, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Halperin JL, Hiratzka LF, Jacobs AK, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American College of Chest Physicians; International Society for Heart and Lung Transplantation; Heart Rhythm Society. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *Circulation* 2005;112:154–235 AND *J Am Coll Cardiol* 2005;46:e1- 82.

**2**— Jessup M, Abraham WT, Casey DE, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Konstam MA, Mancini DM, Rahko PS, Silver MA, Stevenson LW, Yancy CW. 2009 focused update: ACCF/AHA guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation* 2009;119:1977- 2016.

**3**— Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, Strömberg A, van Veldhuisen DJ, Atar D, Hoes AW, Keren A, Mebazaa A, Nieminen M, Priori SG, Swedberg K; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008; 10:933-89 AND *Eur J Heart Fail* 2008;10:933- 89.

- 4**— Jugdutt BI. Heart failure in the elderly: advances and challenges. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2010;8:695-715.
- 5**— Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, Strömberg A, van Veldhuisen DJ, Atar D, Hoes AW, Keren A, Mebazaa A, Nieminen M, Priori SG, Swedberg K; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Insuficiencia cardiaca y miocardiopatías: Guías europeas de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica (2008) *Rev Esp Cardiol* 2008;61:1329-1329.
- 6**— Gonseth J, Guallar-Castillon P, Banegas JR, Rodriguez-Artalejo F. The Effectiveness of disease management programmes in reducing hospital re-admission in older patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis of published reports. *Eur Heart J* 2004;18:1570-1595.
- 7**— Heart Failure Society of America (HFSA) practice guidelines. HFSA guidelines for management of patients with heart failure caused by left ventricular systolic dysfunction—pharmacological approaches. *J Card Fail* 1999;5:357-82.
- 8**— AHA medical/scientific statement. 1994 revisions to classification of functional capacity and objective assessment of patients with diseases of the heart. *Circulation* 1994;90:644-5.
- 9**— The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. 9th Ed. Boston Mass: Little Brown & Co 1994;253-6.
- 10**— Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N- BNP) concentrations. *Lancet* 2000;355:1126-1130.
- 11**— Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiolo-

gy of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:6-13.

**12**— Segovia J, Alonso-Pulpón L, Pereira R, Silva L. Heart Failure: Etiology and Approach to Diagnosis. *Rev Esp Cardiol* 2004;57:250-9.

**13**— Dipiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM. Pharmacotherapy. A pathophysiologic approach. McGraw-Hill 2008;175-177.

**14**— The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987;316:1429-35.

**15**— The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:293-302.

**16**— Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1667-75.

**17**— McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Yusuf S, Pfeffer MA; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003;362:767-71.

**18**— Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Køber L, Maggioni AP, Solomon SD, Swedberg K, Van de Werf F, White H, Leimberger JD, Henis M, Edwards S, Zelenkofske S, Sellers MA, Califf RM; Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003;349:1893-906.

- 19**— Dickstein K, Kjekshus J. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan*. *Lancet* 2002;360:752-60.
- 20**— McMurray JJ, Pfeffer MA, Swedberg K, Dzau VJ. Which inhibitor of the renin- angiotensin system should be used in chronic heart failure and acute myocardial infarction? *Circulation* 2004;110:3281-8.
- 21**— CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9-13.
- 22**— MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001-7.
- 23**— Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjekshus J, Wikstrand J, El Allaf D, Vítovec J, Aldershvile J, Halinen M, Dietz R, Neuhaus KL, Jánosi A, Thorgeirsson G, Dunselman PH, Gullestad L, Kuch J, Herlitz J, Rickenbacher P, Ball S, Gottlieb S, Deedwania P. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA* 2000;283:1295-302.
- 24**— Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJ, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Staiger C, Holcslaw TL, Amann-Zalan I, DeMets DL; Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study Group. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation* 2002;106:2194-9.



**25**— Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:709-17.

**26**— Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, Hurley S, Kleiman J, Gatlin M; Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:1309-21.

**27**— Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, Cobb F, Francis G, Tristani F, Smith S, Dunkman B, Loeb H, Wong M, Bhat G, Goldman S, Fletcher RD, Doherty J, Hughes CV, Carson P, Cintron G, Shabetai R, Haakenson C. A comparison of enalapril with hydralazine- isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:303-10.

**28**— Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D'Agostino R Jr, Ferdinand K, Taylor M, Adams K, Sabolinski M, Worcel M, Cohn JN; African-American Heart Failure Trial Investigators. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med* 2004;351:2049-57.

**29**— Loeb HS, Johnson G, Henrick A, Smith R, Wilson J, Cremo R, Cohn JN. Effect of enalapril, hydralazine plus isosorbide dinitrate, and prazosin on hospitalization in patients with chronic congestive heart failure. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation* 1993;87 Suppl:VI78-87.

**30**— Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L; SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010;376:875-85.

**31**— Murdoch DR, Love MP, Robb SD, McDonagh TA, Davie AP,

Ford I, Capewell S, Morrison CE, McMurray JJ. Importance of heart failure as a cause of death. Changing contribution to overall mortality and coronary heart disease mortality in Scotland 1979-1992. *Eur Heart J* 1998;19:1829-35.

**32**— Senni M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Evans JM, Bailey KR, Redfield MM. Congestive heart failure in the community: trends in incidence and survival in a 10-year period. *Arch Intern Med* 1999;159:29-34.

**33**— Rich MW. Multidisciplinary heart failure clinics: are they effective in Canada? *CMAJ* 2005;173:53-4.

**34**— Orn S, Dickstein K. How do heart failure patients die?. *Eur J Heart Fail* 2002;Suppl:4,D59–D65.

**35**— Ducharme A, Doyon O, White M, Rouleau JL, Brophy JM. Impact of care at a multidisciplinary congestive heart failure clinic: a randomized trial *CMAJ* 2005;173:40-5.

**36**— Phillips CO, Wright SM, Kern DE, Singra RM, Shepperd S, Rubin HR. Comprehensive discharge planning with postdischarge support for older patients with congestive heart failure: a meta-analysis. *JAMA* 2004;291:1358-76.

**37**— McAlister FA, Stewart S, Ferrua S, McMurray JJ. Multidisciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk for admission: a systematic review of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:810-9.

**38**— Johnson JA, Bootman JL. Drug-related morbidity and mortality: a cost-of-illness model. *Arch Intern Med* 1995;155:1949-56.

**39**— Phillips DP, Christenfeld N, Glynn LM. Increase in US medication-error deaths between 1983-1993. *The Lancet* 1998;351:643-44.

**40**— Howard RL, Avery AJ, Howard PD, Partridge M. Investiga-

tion into the reasons for preventable drug related admissions to a medical admissions unit: observational study. *Qual Saf Health Care* 2003;12:280-285.

**41**— Blix HS, Viktil KK, Reikvam A, Moger TA, Hjemaas BJ, Pretsch P, Vraalsen TF, Walseth EK. The majority of hospitalised patients have drug-related problems: results from a prospective study in general hospitals. *Eur J Clin Pharmacol* 2004;60:651-658.

**42**— Juntti-Patinen L, Neuvonen PJ. Drug-related deaths in a university central hospital. *Eur J Clin Pharmacol* 2002;58:479-482.

**43**— Baena MI, Faus MJ, Fajardo PC, Luque FM, Sierra F, Martinez-Olmos J, Cabrera A, Fernandez-Llimos F, Martinez-Martinez F, Jimenez J, Zarzuelo A. Medicine-related problems resulting in emergency department visits. *Eur J Clin Pharmacol* 2006;62:387-93.

**44**— Tuneu L, Garcia-Pelaez M, Lopez-Sanchez S, Serra G, Alba G, de Irala C, Ramos J, Tomas R, Bravo P, Bonal J. Problemas relacionados con los medicamentos en pacientes que visitan un servicio de urgencias. *Pharm Care Esp* 2000;2:177-192.

**45**— Cipolle R, Strand L, Morley P. *Pharmaceutical Care Practice. The Clinician's Guide*. New York: McGraw-Hill; 2004.

**46**— Hepler Ch, Strand LM. Opportunities and Responsibilities in Pharmaceutical Care. *Am J Hosp Pharm* 1990;457:533-43.

**47**— Pouyanne P, Aramburu F, Imbs JL, Bégaud B. Admissions to hospital caused by adverse drug reaction. Cross sectional incidence study. *BMJ* 2000;320:1036.

**48**— Beijer HJ, de Blaey CJ. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. *Pharm World Sci* 2002;24:46-54.

**49**— Foster A, Murff H, Peterson J, Gandhi T, Bates D. The inci-

dence and severity of adverse events affecting patients after discharge from the hospital. *Ann Intern Med* 2003;138:161-167.

**50**— Bates DW, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Small SD, Servi D, Laffel G, Sweitzer BJ, Shea BF, Hallisey R. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. ADE Prevention Study Group. *JAMA* 1995;274:29-34.

**51**— Martin MT, Codina C, Tuset M, Carne X, Nogue S, Ribas J. Problemas relacionados con la medicación como causa de un ingreso hospitalario. *Med Clin (Barc)* 2002;118:205-210.

**52**— Kirsten K Viktil, Hege S Blix, Aasmund Reikvam, Tron A Moger, Bodil J Hjemaas, Elspeth K Walseth, Tine F Vraalsen, Piia Pretsch, Frank Jorgensen. Comparison of drug-related problems in different patient groups. *Ann Pharmacother* 2004;38:942-48.

**53**— Francke GN. Evolvement of “Clinical Pharmacy”. *Drug Intell* 1969;3:348-353.

**54**— Brodie DC, Parrish PA, Poston JW. Societal needs for drugs and drug-related services. *Am J Pharm Ed* 1980;44:276-78.

**55**— Hepler CD. Clinical Pharmacy, Pharmaceutical Care, and the Quality of Drug Therapy. *Pharmacotherapy* 2004;24:1491-98.

**56**— Laine C, Davidoff F. Patient-centered medicine: A professional evolution *JAMA* 1996;275:152-56.

**57**— Bentsen N, Bridges-Webb C. An international glossary for general/family practice. *Fam Pract* 1995;12:267.

**58**— Cipolle RJ, Strand LM, Morley PC. *Pharmaceutical Care Practice*. 1st ed New York: McGraw-Hill; 1998.

**59**— Faus MJ, Martínez F, Fernández-Llimós F. Programa Dáder de implantación del Seguimiento del Tratamiento Farmacológico. Granada: GIAF-UGR; 2000.

- 60**— Machuca M, Fernández-Llimós F, Faus MJ. Método Dáder. Guía de Seguimiento Farmacoterapéutico. Granada: GIAF-UGR; 2003.
- 61**— Sabater D, Silva-Castro MM, Faus MJ. Método Dáder: Guía de Seguimiento Farmacoterapéutico. Granada: GIAF-UGR; 2007.
- 62**— Pharmaceutical Care Research Group, University of Granada. Pharmacotherapy follow-up: The Dáder Method (3rd revision; 2005). *Pharmacy Practice* 2006;4:44-53.
- 63**— Foro de Atención Farmacéutica informa. Seguimiento farmacoterapéutico. *Farmacéuticos* 2007;329:45-58.
- 64**— Fernandez-Llimos F, Tuneu L, Baena MI, Garcia-Delgado A, Faus MJ. Morbidity and mortality associated with pharmacotherapy. Evolution and current concept of drug-related problems. Review. *Curr Pharm Des* 2004;10:3947-67.
- 65**— Fernandez-Llimos F, Faus MJ. From “drug-related problems” to “negative clinical outcomes” *Am J Health-Syst Pharm* 2005;62:15.
- 66**— Silva-Castro MM, Tuneu L, Faus MJ Systematic review of the implementation and evaluation of Pharmaceutical Care in hospitalised patients. *Farm Hosp* 2010;34:106- 124.
- 67**— <http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/intervention> (March 2010).
- 68**— Varma S, McElnay JC, Hughes CM, Passmore AP, Varma M. Pharmaceutical care of patients with congestive heart failure: interventions and outcomes. *Pharmacotherapy* 1999;19:860-9.
- 69**— Patel K, Sansgiry SS, Miller L. Pharmacist participation in home health heart-failure programs. *Am Jour Health Sys Pharm* 2003;60:2259-2260.
- 70**— Gattis WA, Hasselblad V, Whellan DJ, O’Connor CM. Reduction in heart failure events by the addition of a clinical pharmacist

to the heart failure management team: results of the Pharmacist in Heart Failure Assessment Recommendation and Monitoring (PHARM) Study. *Arch Intern Med* 1999;159:1939-1945.

**71**— Roughead EE, Barratt JD, Ramsay E, Pratt N, Ryan P, Peck R, Killer G, Gilbert AL. The effectiveness of collaborative medicine reviews in delaying time to next hospitalization for patients with heart failure in the practice setting: results of a cohort study. *Circ Heart Fail* 2009;2:424-8.

**72**— Simpsom M, Buckman R, Stewart M, Maguire P, Lipkin M, Novack D, Till J. Doctor-patient communication: the Toronto consensus statement. *BMJ* 1991;30:1385-7.

**73**— Russell BH. *Research Methods in Anthropology: Qualitative and Quantitative Approaches* 2nd Ed. Walnut Creek; CA: AltaMira Press; 1994.

**74**— Gastelurrutia P, Tuneu L. *Guía de atención farmacéutica: Seguimiento farmacoterapéutico y educación sanitaria en paciente con insuficiencia cardíaca*. Cátedra Sández, Granada: GIAF-UGR; 2008.

**75**— Elwyn G, Edwards A, Gwyn R, Grol R. Towards a feasible model for shared decision making: focus group study with general practice registrars. *BMJ* 1999;319:753-56.

**76**— Real Decreto 711/2002, por el que se regula la Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (Boletín Oficial del Estado de 20/07/02).

**77**— Schumock GT, Thorton JP. Focusing on preventability of adverse drug reactions. *Hosp Pharm* 1992;27:538.

**78**— Baena MI, Marín R, Martínez Olmos J, Fajardo P, Vargas J, Faus MJ. Nuevos criterios para determinar la evitabilidad de los problemas relacionados con los medicamentos. Una revisión actualizada a partir de la experiencia con 2.558 personas. *Pharm Care Esp* 2002;4:393-396.

**79**— Varela-Dupotey N, Ramalho-Oliveira D. A qualitative glimpse at pharmaceutical care practice. *Pharm World Sci* 2009;31:609-611.

**80**— Curry LA, Nembhard IM, Bradley EH. Qualitative and mixed methods provide unique contributions to outcomes research. *Circulation* 2009;119:12-152.

**81**— Malterud K. Qualitative research: standards, challenges, and guidelines. *The Lancet* 2001;358:483-488.

**82**— Pope C, Mays N. Reaching the parts other methods cannot reach: an introduction to qualitative methods in health and health services research. *BMJ* 1995;311:42-45.

**83**— Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser* 2000;894:1-253.

**84**— Hedley AA, Ogden CL, Johnson CL, Carroll MD, Curtin LR, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents, and adults, 1999-2002. *JAMA* 2004;291:2847-50.

**85**— He J, Ogden LG, Bazzano LA, Vupputuri S, Loria C, Whelton PK. Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANES I epidemiologic follow-up study. *Arch Intern Med* 2001;161:996-1002.

**86**— Lavie CJ, Milani RV, Artham SM, Patel DA, Ventura HO. The obesity paradox, weight loss and coronary disease. *Am J Med* 2009; 122:1106-1114.

**87**— Curtis JP, Selter JG, Wang Y, Rathore S, Jovin IS, Jadbabai F, Kosiborod M, Portany E, Sokol S, Bader F, Krumholz H. The obesity paradox. Body mass index and outcomes in patients with heart failure. *Arch Intern Med* 2005; 165:55-61.

**88**— Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PW, Benjamin EJ,

Larson MG, Kannel WB, Vasan RS. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:305-13.

**89**— Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, MacLellan WR, Woo MA, Tillisch JH. The relationship between obesity and mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:789-95.

**90**— Lavie CJ, Osman AF, Milani RV, Mehra MR. Body composition and prognosis in chronic systolic heart failure: the obesity paradox. *Am J Cardiol* 2003;91:891-4.

**91**— Fonarow G, Srikanthan P, Costanzo MR, Cintron G and Lopatin M. An obesity paradox in acute heart failure: Analysis of body mass index and inhospital mortality for 108927 patients in the Acute Decompensated Heart Failure National registry. *Am Heart J* 2007;153:74-81.

**92**— Bozkurt B, Deswal A. Obesity as a prognostic factor in chronic symptomatic heart failure. *Am Heart J* 2005;150:1233-9.

**93**— Kenchaiah S, Pocock S, Wang D, Finn P, Zornoff L, Skali H, Pfeffer M, Yusuf S, Swedberg K, Michelson E, Granger C, McMurray J, Solomon S, for the CHARM Investigators. Body mass index and prognosis in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2007;116:627-36.

**94**— Oreopoulos A, Padwal R, Kalantar-Zadeh K, Fonarow GC, Norris CM, McAlister FA. Body mass index and mortality in heart failure: A meta-analysis. *Am Heart J* 2008;156:13-22.

**95**— Mohamed-Ali V, Goodrick S, Bulmer K, Holly JM, Yudkin JS, Coppel SW. Production of soluble tumor necrosis factor receptors by human subcutaneous adipose tissue in vivo. *Am J Physiol* 1999;277:971-5.

**96**— Taylor JA, Christenson RH, Rao K, Jorge M, Gottlieb SS. B-type natriuretic peptide and N-terminal pro B-type natriuretic peptide are depressed in obesity despite higher left ventricular end diastolic pressures. *Am Heart J* 2006;152:1071-6.



- 97**— Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO, Romero-Corral A. Body composition and heart failure prevalence and prognosis: getting to the fat of the matter in the "obesity paradox". *Mayo Clin Proc.* 2010; 85:605-8.
- 98**— Kalantar-Zadeh K, Anker SD, Horwich T, Fonarow GC. Nutritional and anti-inflammatory interventions in chronic heart failure. *Am J Cardiol.* 2008;101:89E-103E.
- 99**— Cicoira M, Maggioni A, Latini R, Barlera S, Carretta E, Janosi A, Soler J, Anand I, Cohn J, Val-HeFT Investigators. Body mass index, prognosis and mode of death in chronic heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial. *Eur J Heart Fail* 2007;9:397-402.
- 100**— Curtis J, Selter J, Wang Y, Rathore S, Jovin I, Jadbabaie F, Kosiborod M, Portnay E, Sokol S, Bader F, Krumholz H. The obesity paradox. Body mass index and outcomes in patients with heart failure. *Arch Intern Med* 2005;165:55-61.
- 101**— Grigorian-Shamagian L, Otero F, Abu E, Vidal R, Teixeira-Fernandez E, Varela A, Moreira L, Gonzalez-Juanatey JR. Why and when do patients with heart failure and normal left ventricular ejection fraction die? Analysis of >600 deaths in a community long-term study. *Am Heart J* 2008;156:1184-90.
- 102**— Piccoli A, Nescolarde L, Rosell J. Análisis convencional y vectorial de bioimpedancia en la práctica clínica. *Nefrología* 2002;22:228-238.
- 103**— Grimnes S, Martinsen ØG. Bioimpedance and bioelectricity basics. London, Academic Press, 2000:114-115.
- 104**— Piccoli A, Pastori G: BIVA software. Department of Medical and Surgical Sciences, University of Padova, Italy, 2002.
- 105**— Piccoli A, Rossi B, Pillon L, Bucciantie G. A new method for monitoring body fluid variation by bioimpedance analysis: The RXc graph. *Kidney Int* 1994;46:534-539.

- 106**— Stolarczyk LM, Heyward VH, Hicks VL, Baumgartner RN. Predictive accuracy of bioelectrical impedance in estimating body composition of Native American women. *Am J Clin Nutr* 1994;59:964-970.
- 107**— Piccoli A, Nigrelli S, Caberlotto A, Botazzo S, Rossi B, Pillon L, Maggiore Q. Bivariate normal values of the bioelectrical impedance vector in adult and elderly populations. *Am J Clin Nutr* 1995;61:269-270.
- 108**— Roubenoff R, Baumgartner RN, Harris TB, Dallal GE, Hannan MT, Economos CD, Stauber PM, Wilson PW, Kiel DP. Application of bioelectrical impedance analysis to elderly populations. *J Gerontol Med Sci* 1997;52:129-136.
- 109**— Piccoli A, Pillon L, Dumler F. Impedance vector distribution by sex, race, body mass index, and age in the United States: standard reference intervals as bivariate Z scores. *Nutrition* 2002;18:156-170.
- 110**— Piccoli A, Fanos V, Peruzzi L, Schena S, Pizzini C, Borgione S, Bertino E, Chiaffoni G, Coppo R, Tatò L. Reference values of the bioelectrical impedance vector in neonates in the first week after birth. *Nutrition* 2002;18:383-7.
- 111**— De Palo T, Messina G, Edefonti A, Perfumo F, Pisanello L, Peruzzi L, Di Iorio B, Mignozzi M, Vienna A, Conti G, Penza R, Piccoli A. Normal values of the bioelectrical impedance vector in childhood and puberty. *Nutrition* 2000;16:417-424.
- 112**— Piccoli A, Brunani A, Savia G. Discriminating between body fat and fluid changes in the obese adult using bioimpedance vector analysis. *Int J Obesity* 1998;22:97-104.
- 113**— Nescolarde L, Piccoli A, Doñate T, J Rosell. Bioelectrical impedance vector analysis in haemodialysis patients: relation between oedema and mortality. *Physiol Meas* 2004;25:1271-1280.

- 114**— Nescolarde L, Doñate T, Piccoli A, Rosell J. Comparison of segmental with whole- body impedance measurements in peritoneal dialysis patients *Med Eng Phys* 2008;30:817-824.
- 115**— Toso S, Piccoli A, Gusella M, Menon D, Bononi A, Crepaldi G. Altered tissue electric properties in lung cancer patients as detected by bioelectric impedance vector analysis. *Nutrition* 2000;16:120-4.
- 116**— Piccoli A, Codognotto M, Di Pascoli L, Boffo G, Caregaro L. Body Mass Index and Agreement between Bioimpedance and Anthropometry Estimates of Body Compartments in Anorexia Nervosa. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2005;29:148-156.
- 117**— Thompson B, Drazner MH, Dries DL, Yancy CW. Systolic time ratio by impedance cardiography to distinguish preserved vs impaired left ventricular systolic function in heart failure. *Congest Heart Fail* 2008;14:261-5.
- 118**— Radai MM, Arad M, Zlochiver S, Krief H, Engelman T, Abboud S. A novel telemedicine system for monitoring congestive heart failure patients. *Congest Heart Fail* 2008;14:239-44.
- 119**— Vazquez R, Bayes-Genis A, Cygankiewicz I, Pascual-Figal D, Grigorian-Shamagian L, Pavon R, Gonzalez-Juanatey JR, Cubero JM, Pastor L, Ordonez-Llanos J, Cinca J, de Luna AB; MUSIC Investigators. The MUSIC Risk score: a simple method for predicting mortality in ambulatory patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2009;30:1088-96.
- 120**— Koshman SL, Charrois TL, Simpson SH, McAlister FA, Tsuyuki RT. Pharmacist care of patients with heart failure: A systematic review of randomized trials. *Arch Intern Med* 2008;168:687-694.
- 121**— Niquille A, Bugnon O. Relationship between drug-related problems and health outcomes: a cross-sectional study among cardiovascular patients. *Pharm Word Sci* 2010;32:512-9.

- 122**— <http://www.who.int/classifications/icd/en> (March 2010).
- 123**— Rao D, Gilbert A, Strand L, Cipolle R. Drug therapy problems found in ambulatory patients populations in Minnesota and South Australia. *Pharm World Sci* 2007;29:647- 654.
- 124**— Albert NM, Yancy CW, Liang L, Zhao X, Hernandez AF, Peterson ED, Cannon CP, Fonarow GC. Use of aldosterone antagonists in heart failure. *JAMA*. 2009;302:1658- 65.
- 125**— Koshman SL, Charrois TL, Simpson SH, McAlister FA, Tsuyuki RT. Pharmacist care of patients with heart failure: A systematic review of randomized trials. *Arch Intern Med* 2008;168:687-694.
- 126**— Choy B, Hansen E, Moss AJ, McNitt S, Zareba W, Goldenberg I; Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-II Investigators. Relation of body mass index to sudden cardiac death and the benefit of implantable cardioverter-defibrillator in patients with left ventricular dysfunction after healing of myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2010;105:581-6.
- 127**— Zimetbaum PJ, Buxton AE, Batsford W, Fisher JD, Hafley GE, Lee KL, O'Toole MF, Page RL, Reynolds M, Josephson ME. Electrocardiographic predictors of arrhythmic death and total mortality in the multicenter unsustained tachycardia trial. *Circulation* 2004;110:766-9.
- 128**— Berger R, Huelsman M, Strecker K, Bojic A, Moser P, Stanek B, Pacher R. B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2002;105:2392-7.
- 129**— Hodges M, Bailey JJ, Church TR. B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2003;107:3.
- 130**— Saxon LA, Bristow MR, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, Carson P, DiCarlo L, Feldman AM, Galle E, Ecklund F. Predictors of sudden cardiac death and appropriate shock in the

comparison of medical therapy, pacing, and defibrillation in heart failure (COMPANION) trial. *Circulation* 2006;114:2766-72.

**131**— Norman K, Smoliner C, Valentini L, Lochs H, Pirlich M. Is bioelectrical impedance vector analysis of value in the elderly with malnutrition and impaired functionality? *Nutrition* 2007;23:564-9.

**132**— Norman K, Schutz T, Kemps M, Josef LH, Lochs H, Pirlich M. The Subjective Global Assessment reliably identifies malnutrition-related muscle dysfunction. *Clin Nutr* 2005;24:143-50.

**133**— Campillo B, Paillaud E, Uzan I, Merlier I, Abdellaoui M, Perrenec J, Louarn F, Bories PN; Comité de Liaison Alimentation-Nutrition. Value of body mass index in the detection of severe malnutrition: influence of the pathology and changes in anthropometric parameters. *Clin Nutr* 2004;23:551-9.

**134**— Piccoli A. Whole body-single frequency bioimpedance. *Contrib Nephrol* 2005;49:150-61.

**135**— Lukaski HC, Bolonchuck WW, Hall CB, Siders WA. Validation of tetrapolar bioelectrical impedance method to assess human body composition. *J Appl Physiol* 1986;60:1327-1332.

**136**— Morrison DF. *Multivariate Statistical Methods*. New York, MacGraw Hill, 1967.

**137**— Letner C. Introduction to statistics. Statistical tables. Mathematical formulae, in Geigy Scientific Tables. 8th Ed. Basle, Ciba-Geigy Limited, 1982:215-218.

**138**— Ellis KJ. Human body composition: in vivo methods. *Physiol Rev* 2000;80:649-680.

**139**— Lainchbury JG, Campbell E, Frampton CM, Yandle TG, Nicholls MG, Richards AM. Brain natriuretic peptide and n-terminal brain natriuretic peptide in the diagnosis of heart failure in patients with acute shortness of breath. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:728-735.

- 140**— Januzzi JL, van Kimmenade R, Lainchbury J, Bayes-Genis A, Ordonez-Llanos J, Santalo-Bel M, Pinto YM, Richards M. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: the International Collaborative of NT-proBNP Study. *Eur Heart J* 2006;27:330-7.
- 141**— Roten I, Marty S, Beney J. Electronic screening of medical records to detect inpatients at risk of drug-related problems. *Pharm World Sci* 2010;32:103–107.
- 142**— Anker SD, Doehner W, Rauchhaus M, Sharma R, Francis D, Knosalla C, Davos CH, Ciccoira M, Shamim W, Kemp M, Segal R, Osterziel KJ, Leyva F, Hetzer R, Ponikowski P, Coats AJ. Uric acid and survival in chronic heart failure: validation and application in metabolic, functional and hemodynamic staging. *Circulation* 2003;107:1991-7.
- 143**— Pascual-Figal D, Hurtado-Martinez J, Redondo B, Antolin M, RUIPEREZ J, Valdes M. Hyperuricaemia and long-term outcome alter hospital discharge in acute Heart failure patients. *Eur J Heart Fail* 2007;9:518-24.
- 144**— Gavin A, Struthers A. Allopurinol reduces B-type natriuretic peptide concentrations and haemoglobin but does not alter exercise capacity in chronic Heart failure. *Heart* 2005;91:749-753.
- 145**— Hare JM, Mangal B, Brown J, Fisher C Jr, Freudemberger R, Colucci WS, Mann DL, Liu P, Givertz MM, Schwarz RP; OPT-CHF Investigators. Impact of Oxypurinol in Patients with Symptomatic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:2301-2309.
- 146**— George J, Struthers A. The OPT-CHF (Oxypurinol Therapy for Congestive Heart Failure) Trial. A question of Dose. Letter to the Editor. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:2405-2405.
- 147**— Lanos A. Current approaches to reducing gastrointestinal toxicity of low-dose aspirin. *Am J Med* 2001;110:70-73.

**148**— Patrono C, Bachmann F, Baigent C, Bode C, De Caterina R, Charbonnier B, Fitzgerald D, Hirsh J, Husted S, Kvasnicka J, Montalescot G, García Rodríguez LA, Verheugt F, Vermylen J, Wallentin L, Priori SG, Alonso Garcia MA, Blanc JJ, Budaj A, Cowie M, Dean V, Deckers J, Fernández Burgos E, Lekakis J, Lindahl B, Mazzotta G, Morais J, Oto A, Smiseth OA, Morais J, Deckers J, Ferreira R, Mazzotta G, Steg PG, Teixeira F, Wilcox R; European Society of Cardiology. Expert consensus document on the use of antiplatelet agents. The task force on the use of antiplatelet agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European society of cardiology. *Eur Heart J* 2004;25:166-181.

**149**— Lanas A, Ferrandez A. ¿Deben administrarse protectores gástricos a los pacientes coronarios que toman dosis baja de aspirina de forma crónica? *Rev Esp Cardiol* 2001;54:1361-4.

**150**— NSAIDs and gastroprotection. MeReC briefing, no20. The National Prescribing Centre, NHS 2002.

**151**— Yeomans N, Lanas A, Labenz J, van Zanten SV, van Rensburg C, Rácz I, Tchernev K, Karamanolis D, Roda E, Hawkey C, Nauclér E, Svedberg LE. Efficacy of esomeprazole (20 mg once daily) for reducing the risk of gastroduodenal ulcers associated with continuous use of low-dose aspirin. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2465-73.

**152**— Ralli S, Horwich TB, Fonarow GC. Relationship between anemia, cardiac troponin I, and B-type natriuretic peptide levels and mortality in patients with advanced heart failure. *Am Heart J* 2005;150:1220-1227.

**153**— Van der Meer P, Groenveld HF, Januzzi JL, Van Veldhuisen DJ. Erythropoietin treatment in patients with chronic heart failure: a meta-analysis. *Heart* 2009;95:1309-1314.

**154**— Silverberg DS, Wexler D, Iaina A. The importance of anemia and its correction in the management of severe congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 2002;4:681-686.

**155**— Silverberg DS, Wexler D, Iaina A. The role of anemia in the progression of congestive heart failure. Is there a place for erythropoietin and intravenous iron? *J Nephrol* 2004;17:749-61.

**156**— Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, Lüscher TF, Bart B, Banasiak W, Niegowska J, Kirwan BA, Mori C, von Eisenhart Rothe B, Pocock SJ, Poole-Wilson PA, Ponikowski P; FAIR-HF Trial Investigators. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med* 2009;361:2436-48.

**157**— Felker GM, Adams KF, Jr, Gattis WA, O'Connor CM. Anemia as a risk factor and therapeutic target in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:956-966.

**158**— Mix TC, Brenner RM, Cooper ME, de Zeeuw D, Ivanovich P, Levey AS, McGill JB, McMurray JJ, Parfrey PS, Parving HH, Pereira BJ, Remuzzi G, Singh AK, Solomon SD, Stehman-Breen C, Toto RD, Pfeffer MA. Rationale--Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy (TREAT): evolving the management of cardiovascular risk in patients with chronic kidney disease. *Am Heart J* 2005;149:408-13.

**159**— Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, Cooper ME, de Zeeuw D, Eckardt KU, Ivanovich P, Kewalramani R, Levey AS, Lewis EF, McGill J, McMurray JJ, Parfrey P, Parving HH, Remuzzi G, Singh AK, Solomon SD, Toto R, Uno H; TREAT Investigators. Baseline characteristics in the Trial to Reduce Cardiovascular Events With Aranesp Therapy (TREAT). *Am J Kidney Dis* 2009;54:59-69.

**160**— McMurray JJ, Anand IS, Diaz R, Maggioni AP, O'Connor C, Pfeffer MA, Polu KR, Solomon SD, Sun Y, Swedberg K, Tendera M, van Veldhuisen DJ, Wasserman SM, Young JB; RED-HF Committees and Investigators. Design of the Reduction of Events with Darbe-poetin alfa in Heart Failure (RED-HF): a Phase III, anaemia correction, morbidity–mortality trial. *Eur J Heart Fail* 2009;11:795-801.

**161**— From AM, Leibson CL, Bursi F, Redfield MM, Weston SA,



Jacobsen SJ, Rodeheffer RJ, Roger VL. Diabetes in heart failure: prevalence and impact on outcome in the population. *Am J Med* 2006;119:591-599.

**162**— Issa VS, Amaral AF, Cruz FD, Ayub-Ferreira SM, Guimarães GV, Chizzola PR, Souza GE, Bocchi EA. Glycemia and prognosis of patients with chronic heart failure-- subanalysis of the Long-term Prospective Randomized Controlled Study Using Repetitive Education at Six-Month Intervals and Monitoring for Adherence in Heart Failure Outpatients (REMADHE) trial. *Am Heart J* 2010;159:90-7.

**163**— Horwich TB, Fonarow GC. Glucose, obesity, metabolic syndrome, and diabetes: relevance to incidence of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:28-29.

**164**— Chugh SS, Reinier K, Teodorescu C, Evanado A, Kehr E, Al Samara M, Mariani R, Gunson K, Jui J. Epidemiology of sudden cardiac death: clinical and research implications. *Prog Cardiovasc Dis.* 2008;51:213-28.

**165**— Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, Eckel RH. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26:968-76.

**166**— Mshui ME, Saikawa T, Ito K, Hara M, Sakata T. QT interval and QT dispersion before and after diet therapy in patients with simple obesity. *Proc Soc Exp Biol Med* 1999;220:133-8.

**167**— Fraley MA, Birchem JA, Senkottaiyan, Alpert MA. Obesity and the electrocardiogram. *Obesity Rev* 2005;6:275-81.

**168**— Pietrasik G, Goldenberg I, McNitt S, Moss AJ, Zareba W. Obesity as a risk factor for sustained ventricular tachyarrhythmias in MADIT II patients. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18:181-4.

**169**— Morse SA, Bravo PE, Morse MC, Reisin E. The heart in obesity-hypertension. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2005;3:647-58.

- 170**— Wolk R, Gami AS, Garcia-Touchard A, Somers VK. Sleep and cardiovascular disease. *Curr Probl Cardiol* 2005;30:625-62.
- 171**— Frederiksen L, Nielsen TL, Wraae K, Hagen C, Frystyk J, Flyvbjerg A, Brixen K, Andersen M. Subcutaneous rather than visceral adipose tissue is associated with adiponectin levels and insulin resistance in young men. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:4010-5.
- 172**— Maffei M, Halaas J, Ravussin E, Pratley RE, Lee GH, Zhang Y, Fei H, Kim S, Lallone R, Ranganathan S. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and obRNA in obese and weight reduced subjects. *Nat Med* 1995;1:1155-61.
- 173**— Pascual-Figal DA, Domingo M, Casas T, Gich I, Ordoñez-Llanos J, Martínez P, Cinca J, Valdés M, Januzzi JL, Bayes-Genis A. Usefulness of Clinical and NT-proBNP Monitoring for Prognostic Guidance in Destabilized Heart Failure Outpatients. *Eur Heart J* 2008;29:1011-8.
- 174**— Paterna S, Di Pasquale P, Parrinello G, Fornaciari E, Di Gaudio F, Fasullo S, Giammanco M, Sarullo FM, Licata G. Changes in Brain Natriuretic Peptide Levels and Bioelectrical Impedance Measurements after Treatment with High-Dose Furosemide and Hypertonic Saline Solution versus High-Dose Furosemide Alone in Refractory Congestive Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1997-2003.
- 175**— Castillo L, Colín E, Orea A, Asensio E, Bernal LP, Rebollar V, Narváez R, Dorantes J. Bioelectrical impedance and strength measurements in patients with heart failure: comparison with functional class. *Nutrition* 2007;23:412-8.

# 12.

# ANEXOS



## **Anexo 1.**

### **Grados de recomendación y niveles de evidencia<sup>5</sup>**

#### GRADOS DE RECOMENDACIÓN

- Clase I** Evidencia y/o acuerdo general de que un determinado procedimiento diagnóstico/tratamiento es beneficioso, útil y efectivo.
- Clase II** Evidencia conflictiva y/o divergencia de opinión acerca de la utilidad/eficacia del tratamiento.
- Clase IIa** El peso de la evidencia/opinión está a favor de la utilidad/eficacia.
- Clase IIb** La utilidad/eficacia está menos establecida por la evidencia/opinión.
- Clase III** Evidencia o acuerdo general de que el tratamiento no es útil/efectivo y en algunos casos puede ser perjudicial.

#### NIVELES DE EVIDENCIA

- A** Datos procedentes de múltiples ensayos clínicos con distribución aleatoria o metaanálisis.
- B** Datos procedentes de un único ensayo clínico con distribución aleatoria o de grandes estudios sin distribución aleatoria.
- C** Consenso de opinión de expertos y/o pequeños estudios, práctica convencional.

## Anexo 2. Estado de situación del método Dader.

Fecha:

Paciente:

Edad:  Género:  IMC:  Alergias:

PROBLEMAS DE SALUD				MEDICAMENTOS				EVALUACION			I.F.	
Inicio	PS	Control	Preocupa	Inicio	Principio activo	Pauta		N	E	S	Clasif. RNM	Fecha de la IF
						Prescrita	Usada					

Observaciones:

Parámetros:

Fecha	Hora	Parámetro	Valor

### **Anexo 3.**

#### **Consentimiento informado.**

Estimado señor/señora,

Se le invita a participar en un estudio de investigación cuyo objeto es recoger información sobre la efectividad de un programa de seguimiento farmacoterapéutico y nutricional para conocer el impacto del mismo en su estado de salud. Este estudio no interfiere en su tratamiento.

La información sobre su estado de salud será recogida en una base de datos tratada confidencialmente por el equipo científico. Todos los datos serán confidenciales de acuerdo con las leyes que rigen este tipo de estudios. Su nombre, dirección, teléfono u otros datos personales no serán recogidos. Usted podrá ser identificado únicamente por un código numérico, pero esta asociación no será difundida.

Los resultados de esta investigación pueden ser presentados en reuniones científicas o médicas, o publicados en revistas científicas. Sin embargo, en ningún caso será revelada su identidad.

Si usted cambia de opinión una vez haya aceptado su participación en este estudio, tiene libertad para retirar su consentimiento inicial y, en ningún caso, afectará a la calidad de la asistencia que recibe en nuestro centro hospitalario. No dude consultar cualquier duda relacionada con lo expuesto anteriormente. La persona de referencia para esto es ..... y puede localizarle en el siguiente teléfono .....

Acepta: ..... Fecha: .....

Firmado

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

## Anexo 4. Hoja de recogida de datos y seguimiento.

### SEGUIMIENTO DE IC

Fecha ..... Primera visita   
Código .....  
Fecha de nacimiento ..... Hombre  Mujer

### FACTORES DE RIESGO

Tabaco Sí  No  Ex-fumador   
Alcohol Sí  No  Ex-enólico   
Dislipemia No  Sí   
HTA No  Sí   
DM No  Sí: DM 1  DM 2  Insulino-dep

### ANTECEDENTES DE HISTORIA CLÍNICA

.....  
.....

CAUSA DE IC: Dilatada   
Miocardiopatía idiopática   
Miocardiopatía isquémica   
Miocardiopatía valvular   
Miocardiopatía enólica   
Miocardiopatía por tóxicos   
Miocardiopatía hipertrófica   
Otros

### ALERGIAS / INTOLERANCIAS

.....  
.....

CONTROL DE VACUNAS: Gripe  Pneumococo

### ACTIVIDAD COTIDIANA

¿Cómo come? .....  
¿Cómo duerme? .....  
¿Cómo va de vientre? .....  
¿Realiza algún tipo de actividad física? .....



CUESTIONARIO DE COMUNICACIÓN DEL AUTOCUMPLIMIENTO:

La mayoría de las personas, por una u otra razón, tienen dificultad en tomar los comprimidos, ¿tiene usted dificultad en tomar todos los suyos? (Sí / No)

No: Entonces, ¿los toma todos? (Todos los días / muchos días / algunos días)

Muchas personas tienen dificultad en seguir los tratamientos; ¿por qué no me comenta cómo le va a usted?

EKG

Frecuencia cardíaca, lpm .....

Ritmo: Sinusal  ACxFA  MP  Otro   
Bloqueos rama: BRI  BRD  HBSA  HBIP

Duración QRS, msc ..... Duración PR, msec .....

ECO-DOPPLER

DTDVI, mm .....

DTSVI, mm .....

FEVI, % .....

TIV, mm (septo) .....

PP, mm (pared posterior) .....

Aurícula Izq, mm .....

Valvulopatía: IM ..... EM ..... Iao ..... Eao ..... IT ..... ET .....

Ventriculo Derecho, mm .....

Ventriculo Derecho ..... Normocinetico  Hipocinetico

Función Diastólica: Normal  Pseudonormal  Restrictiva

Relajación anómala

EXPLORACIÓN FÍSICA

Talla:

Fecha								
Edad								
PAS/PAD								
F Respiratoria								
F Cardíaca								
C Funcional								
Score Clínico								
Peso								



Fecha				
RNM				
Riesgo RNM				
PRM				
Otro PRM				
Evitabilidad				
Intervención				
Aceptada				
Resultado				
PS				

ADJUNTAR ESTADOS DE SITUACIÓN

## Anexo 5. Hoja de medicación.

HOSPITAL DE SANT PAU  
FARMACIA 93 2919144

Planificación horaria del tratamiento

Paciente: **PRUEBA**

Fecha: **02/11/2006**

Horario:  **6**  **8** **10**  **12** **16** **18** **20**  **22**  **24**



  
**1**

Tome 1 cápsula por la mañana, al levantarse, con el estómago vacío. ORAL.



  
**1**

Tome 1 comprimido cada mañana con el estómago vacío y quédese tumbado 1 hora y media antes de ingerir alimento. ORAL.



  
**1**

Tome 1 comprimido en el desayuno. ORAL.



  
**1**

  
**1**

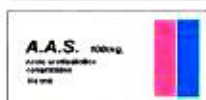
Tome 1 comprimido en el desayuno y en la cena. ORAL.



  
**1**

  
**1**

Tome 1 comprimido en el desayuno y en la cena. ORAL.



  
**1**

Tome 1 comprimido en la comida. ORAL.



SEGUN PAUTA MEDICA. ORAL.



  
**1**

Tome 1 comprimido en la cena. ORAL.













