



## ORIGINAL BREVE

## Seguimiento de guías farmacoterapéuticas en mayores de 85 años con insuficiencia cardiaca estadio C. Efecto sobre la mortalidad al año

Ainhoa Esteve Arrién<sup>a,\*</sup>, Gema Domínguez de Pablos<sup>b</sup> y Jesús Minaya Saiz<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Geriátría, Hospital Gregorio Marañón, Madrid, España

<sup>b</sup> Unidad de Crónicos Agudizados, Hospital Guadarrama, Guadarrama, Madrid, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

## Historia del artículo:

Recibido el 9 de septiembre de 2008

Aceptado el 17 de octubre de 2008

On-line el 6 de marzo de 2009

## Palabras clave:

Insuficiencia cardiaca

Anciano frágil

Adherencia guías clínicas

Mortalidad

Estudio prospectivo

## RESUMEN

**Objetivo:** Describir factores relacionados con la prescripción farmacológica al alta hospitalaria de tratamiento para Insuficiencia Cardiaca (IC)-estadio C y analizar la relación entre dicho tratamiento y la incidencia de muerte al año.

**Material y Métodos:** Estudio observacional prospectivo de pacientes mayores de 85 años ingresados en 2006 y 2007 con IC descompensada en un hospital de apoyo periurbano. La adecuación de la prescripción farmacológica se evaluó según las recomendaciones de la Sociedad Americana de Geriátría-2007 y American Heart Association-2005. Se realizó un análisis multivariante de regresión logística para objetivar el riesgo de mortalidad con los fármacos recomendados para tratar la IC estadio C ajustado por factores basales predictores de mortalidad.

**Resultados:** Se siguieron 104 pacientes de  $90 \pm 3$  años, 85% mujeres con clase funcional basal NYHA I-28,2%, II-37,9%, III-30,1%, IV-3,9%. La fármacos más frecuentemente prescritos fueron diuréticos de asa (83,3%) e IECAs/ARA II (62%) y el menos frecuente beta-bloqueantes (19,1%). Se prescribieron más IECAs/ARAII a menor deterioro funcional ( $p = 0.04$ ), más Betabloqueantes a peor clase NYHA ( $p = 0.02$ ). Todos los fármacos estudiados presentaron una tendencia a reducir el riesgo de mortalidad al año ajustado por edad, situación funcional, comorbilidad, clase NYHA y presencia de fibrilación auricular, salvo la espironolactona (OR-1,8; IC95% 0,48-17,19).

**Conclusiones:** El tratamiento con fármacos moduladores de IC salvo la espironolactona puede reducir el riesgo de mortalidad al año en pacientes también mayores de 85 años, existiendo un margen de mejoría en la frecuencia de prescripción en este grupo de edad.

© 2008 SEGG. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

## Adherence to pharmaceutical guidance in patients over 85 years of age with chronic heart failure-stage C. Effects on 12-month mortality

## ABSTRACT

**Objective:** To describe factors related to prescription on discharge of treatment for Chronic Heart Failure(CHF)-Stage C and to analyse whether this is related to 12month-mortality.

**Material and methods:** Observational follow-up study of patients over 85 hospitalized during 2006/7 with Stage C-Chronic Heart Failure in an outskirt support hospital. Drug-prescription adherence was assessed according to the American Heart Society 2005-Guidelines and recommendations of the American Geriatrics Society-2007. A multivariate analysis of logistic regression was performed to obtain odds for 12-month mortality for each recommended therapy, adjusting by mortality risk factors.

**Results:** 104 patients aged  $90 \pm 3$  yr were followed on discharge, 85% of which were women. NYHA-classes were distributed NYHA I-28,2%, II-37,9%, III-30,1%, IV-3,9%. Most frequently prescribed drugs were loop diuretics (83,3%) and IACEs/ARB (62%), and the less frequent beta-blockers (19,1%). IACEs/ARB were prescribed to those with lower functional impairment ( $p = 0.04$ ), and beta-blockers to those with worse NYHA class ( $p = 0.02$ ). All recommended prescriptions had a tendency to 12 month mortality risk reduction, even adjusted by age, functional status, co-morbidity, NYHA class and co-morbid atrial fibrillation, except for spironolactone (OR-1,8; IC95% 0,48-17,19).

## Keywords:

Chronic heart failure

Frail elderly

Guidelines-adherence

Mortality

Follow up study

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [ainhoa.esteve@salud.madrid.org](mailto:ainhoa.esteve@salud.madrid.org), [aestevearren@hotmail.com](mailto:aestevearren@hotmail.com) (A. Esteve Arrién).

*Conclusions:* Treatment with CHF disease-modifying therapies except for spironolactone can reduce 12 month risk mortality, also in the oldest old. There exists room for improvement in frequency of drug prescription in this group of age.

© 2008 SEGG. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

La Insuficiencia Cardíaca (IC) es la fase final de múltiples enfermedades y factores de riesgo cardiovascular (FRCV) que repercuten en el funcionamiento cardíaco. Es una enfermedad prevalente, con inicio de la fase sintomática entorno a 75 años y mortalidad del 50% a los 5 años<sup>1,2</sup>.

En Europa afecta al 17% de los mayores de 85 años y su incidencia aumenta debido al envejecimiento poblacional y supervivencia de la enfermedad coronaria<sup>2</sup>. En España la IC es responsable del 5% de las hospitalizaciones y consume el 2% del gasto sanitario total.

Aunque algunos ensayos han mostrado fármacos que reducen la morbimortalidad, no ha mejorado el pronóstico en la población. Diversos factores podrían explicar el escaso impacto de los ensayos clínicos sobre la población con IC, entre otros la inadecuada utilización de recursos diagnóstico-terapéuticos, insuficiente educación del paciente (escasa adherencia) e infra-prescripción terapéutica.

En 2001 la American Heart Association (AHA) y el American College of Cardiology (ACC) adoptaron un estadiaje basado en estadios preclínicos (A = FRCV sin lesión estructural (LE); B = FRCV y LE sin síntomas) y clínicos (C = LE con síntomas; D = síntomas refractarios) que infiere un carácter evolutivo a la IC. Esta clasificación fue utilizada como base de las recomendaciones formuladas en las guías del año 2005 y recogida en las guías de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la IC aguda y crónica publicadas por la Sociedad Europea de Cardiología a finales de 2008<sup>3,4</sup>. El tratamiento de pacientes con IC estadio C se basa en controlar factores de riesgo, hábitos tóxicos, comorbilidad, evaluación periódica de signos/síntomas de IC, retirada de fármacos contraindicados (recomendaciones comunes para estadios A,B,C), y tratamiento farmacológico basado en diuréticos, IECAs, betabloqueantes (si no existe contraindicación), con nivel de recomendación clase I<sup>3</sup>, según el esquema de la ACC/AHA. En el anciano con fallo diastólico, con la evidencia disponible (recomendación IIb, grado de evidencia C de la ACC/AHA), las recomendaciones son similares<sup>3</sup>.

Tratar la IC requiere administrar un número creciente de fármacos de difícil manejo. Los programas multidisciplinarios que abarcan educación al paciente, adecuación farmacológica según guías y monitorización domiciliar o seguimiento ambulatorio reducen rehospitalizaciones<sup>5</sup>. Las guías clínicas no contemplan al anciano como grupo relevante aunque son los principales afectados por la IC, y aceptan resultados de ensayos realizados en población más joven<sup>3</sup>.

Por ello planteamos analizar factores relacionados con la adecuación en la prescripción farmacológica de acuerdo a las guías farmacoterapéuticas de la AHA-2005<sup>3</sup> y criterios de calidad de la American Geriatrics Society 2007 (AGS-2007)<sup>6</sup> y su asociación con la incidencia de muerte o reingreso por cualquier causa al año en mayores de 85 años ingresados con IC.

## Pacientes y métodos

Se recogieron de forma prospectiva datos de todos los pacientes mayores de 85 años ingresados con criterios clínicos

de IC (Criterios de Framingham<sup>7</sup>) entre el 1 de Enero de 2006 y el 31 de Diciembre de 2007 en un hospital de apoyo periurbano del área VI de Madrid, que recibe ingresos de servicios de Urgencias de un Hospital de tercer nivel y de un Hospital comarcal en los cuales no existe ningún recurso de Geriátrica. En este centro coexisten diversos niveles asistenciales (Agudos, Media y Larga estancia, Cuidados Paliativos, Hospital de Día Geriátrico, Consultas Externas de Geriátrica, Consulta Monográfica de IC de creación posterior a la realización de este estudio y Telemedicina) y diversos profesionales (especialistas en Geriátrica, Medicina Interna, Neumología y generalistas). Los pacientes que precisan asistencia cardiológica especializada o ecocardiograma son derivados a los centros de referencia quedando a criterio de sus Servicios de Cardiología la realización de pruebas complementarias.

Las variables independientes consideradas fueron: edad, sexo, ubicación previa en domicilio o residencia, Índice Katz<sup>8</sup> (puntuado de 0-independencia a 6-dependencia en todas las actividades de la vida diaria), situación cognitiva previa mediante Global Deterioration Scale de Reisberg<sup>9</sup> (GDS), índice de comorbilidad de Charlson<sup>10</sup> clase funcional basal previa según la New York Heart Association (NYHA)<sup>11</sup>, y tratamiento farmacológico al alta prescrito según criterio del médico responsable de la asistencia y sin intervención específica para ajustarlo a las recomendaciones de las guías.

El seguimiento fue telefónico y llevado a cabo por un geriatra desconocedor de las variables basales, asistenciales y tratamiento de los pacientes incluidos en el estudio. Se obtuvieron datos sobre la situación funcional, cognitiva, reingreso y/o fallecimiento por cualquier causa. En caso de éxitus del paciente se recogió el tiempo transcurrido desde el alta hospitalaria.

Se comprobó el ajuste a la distribución normal mediante el test Kolmogorov-Smirnoff, y se utilizaron tests de Mann-Whitney para comparación de medias,  $\chi^2$ -Pearson con correcciones de Fisher/Yates para comparación de proporciones.

Se realizó un análisis multivariante de regresión logística para objetivar el riesgo de mortalidad con los fármacos recomendados para tratar la IC estadio C (diuréticos, IECAs/ARAI y Betabloqueantes de rutina y espironolactona, digoxina e hidralazina/nitratos en pacientes seleccionados), ajustado por factores basales predictores de mortalidad (edad, Índice de Katz categorizado en función de la mediana entre 0-2 ó 3 o más puntos), índice de comorbilidad, clase funcional NYHA agrupada en grados I-II y III-IV y presencia de Fibrilación auricular permanente concomitante (FAP).

Los análisis estadísticos se realizaron mediante el programa SPSS15.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois).

## Resultados

Ingresaron 104 pacientes en los que la IC estadio C fue el diagnóstico principal al alta. La mediana de seguimiento al alta fue de 11.7 meses y 16 pacientes fueron perdidos durante el mismo. Fallecieron 9 en el ingreso y 37 en el seguimiento (35% de la muestra, mediana supervivencia 6 meses). Reingresaron 39 (44,3% de los 95 pacientes dados de alta en el ingreso inicial). Las características de los pacientes según fallecieron o no en el seguimiento se muestran en la tabla 1.

**Tabla 1**  
Características de los pacientes de la muestra distribuida según fallecimiento en el seguimiento

Variables	No Fallecidos	Fallecidos	p
N	43	46	
Edad (media)	89.9	90.8	0.29
Mujeres	86%	82.6%	0.77
I. Katz *previo	1 (0-4)	3(1-6)	0.03
Charlson index	2,52	2,91	0,07
GDS previo *	2(1-5)	3(1-5)	0.19
FAP	28.6%	63.6%	0.01
NYHA			0.004
I	41.9%	15.6%	
II	39.5%	33.3%	
III	18.6%	42.2%	
IV	0%	8.8%	
Pro NT-BNP*	3042(1011-4790)	6480(2184-15647)	0.01
Tratamiento al alta			
IECA/ARA II	79.1%	50.0%	0.009
B-bloqueantes	20.9%	13.9%	0.56
Espironolactona	27.9%	33.3%	0.6
Digoxina	18.6%	29.7%	0.29
Diuréticos Asa	88.4%	78.9%	0.36
Nitratos	25.6%	28.9%	0.7
Antiagregación	53.5%	34.2%	0.08
Anticoagulación	25.6%	36.8%	0.27
Estatinas	16.3%	5.6%	0.13
Antagonistas calcio	9.3%	8.3%	0.1
RAM grave ACO	7%	15.8%	0.08
Contraindicaciones			
ACO	20.1%	28.9%	0.29
B-Bloqueantes	46.5%	63.1%	0.4

GDS: "Global deterioration Scale" de Reisberg; FAP: fibrilación auricular permanente; IECA: inhibidores de la enzima convertora de angiotensina; ARA: antagonistas de receptores de angiotensina II; ACO: anticoagulantes orales. RAM: reacciones adversas a medicamentos.

\* Datos expresados en Mediana (rango intercuartílico).

Procedían de domicilio el 63.5% (35.5% institucionalizados). Al alta se trasladaron 7.4% a otros niveles asistenciales (hospitales de tercer nivel), 36.8% a residencia y 55.7% a domicilio.

Sólo en 15 pacientes había datos sobre la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), de los cuales en 73.3%(11) era mayor del 40%.

Al ingreso, los valores de péptido natriurético (NT-proBNP) fueron de 7127 mg/dl ( $\pm 3424$ ), colesterol total 169.4 mg/dl ( $\pm 47.8$ ) y albúmina 3.43 mg/dl ( $\pm 0.43$ ).

Respecto a factores de riesgo, 87(87.3%) eran hipertensas, 23(22.1%) diabéticas, 7(6.7%) fumadoras.

Tenían asociada fibrilación auricular permanente (FAP) el 49(47.1%), y 39(41.5%) alguna contraindicación para el uso de betabloqueantes.

Las frecuencias de prescripción según guías clínicas se muestran en la tabla 2. La digoxina se prescribió solo en pacientes con FAP, y la anticoagulación en ausencia de FAP solo en dos (2 de los 3 pacientes con FEVI documentada menor del 30%).

Respecto a tratamientos recomendados en estadios A-B, el 89.7% de los HTA recibió un IECA y 80.1% un diurético, el 100% de los diabéticos insulina/antidiabéticos orales y el 30% un IECA. Sólo 9.6% recibió estatinas aunque la media de colesterolemia fue baja.

Se prescribieron más IECAs/ARAII a menor edad ( $p = 0.05$ ) y menor deterioro funcional ( $p = 0.04$ ) y más betabloqueantes a peor clase funcional NYHA ( $p = 0.02$ ). Se prescribió más espironolactona a mayor edad ( $p = 0.06$ ). Ningún factor basal determinó la prescripción de digoxina, diurético, nitratos o calcioantagonista al alta.

**Tabla 2**  
Análisis de regresión logística entre la prescripción farmacológica y riesgo de mortalidad al año

Frecuencia prescripción		Odds Ratio (IC95%)*
Bbloqueantes	19.1%	0.32 (0,05-1,82)
IECAS/ARAII	61.7%	0.27 (0,07-1,06)
Digoxina	25.3%	0,18 (0,02-1,12)
Espironolactona	28.7%	1,8 (0,48-7,19)
Diuréticos asa	83.3%	0.08 (0,01-0,53)

\* Ajustado por edad, I.Katz, clase funcional NYHA, presencia de Fibrilación auricular e Índice de comorbilidad de Charlson.

Ninguna variable se asoció con menor incidencia de reingreso.

Los principales factores basales predictores de mortalidad al año fueron: edad (OR = 1,23; IC95% 0,97-1,56), Índice de Katz previo mayor de 2 (OR = 9,71; IC95% 1,45-64,99), presencia de FAP (OR = 65,04; IC95% 6,42-658,59) y clase funcional NYHA previa mayor de II (OR = 6,82; IC95% 1,45-31,97). La relación entre prescripción farmacéutica y el riesgo de mortalidad objetivada en el análisis multivariante al año se presenta en la tabla 2.

## Discusión

El objetivo fue analizar los efectos de la intervención terapéutica recomendada en guías clínicas de IC sobre la mortalidad por cualquier causa al año en una muestra de ancianos muy mayores con IC en fase sintomática. La asignación de tratamiento se realizó según criterio del médico responsable y no fue ciega respecto a variables basales, aunque sí la evaluación. El seguimiento de las guías farmacoterapéuticas fue pobre y no existió intervención para optimizar el tratamiento al alta o seguimiento. Se intentó ajustar por factores basales predictores de mortalidad para disminuir los efectos del diseño.

La elevada edad y su ubicación acercan esta muestra al sector más vulnerable y con menor probabilidad de acceder a tratamiento adecuado. La edad mayor de 75 años y el sexo femenino se han asociado de manera independiente a la infraprescripción de tratamiento adecuado para la IC, a pesar de ser la mayoría de las afectadas<sup>12</sup>.

El NT-proBNP es el biomarcador que más se ha asociado con el diagnóstico y pronóstico clínico de los pacientes con IC Crónica, y en nuestra muestra se asoció con mayor mortalidad, aunque presenta un alto grado de variabilidad, condicionado por factores genéticos y clínicos, por lo que no se ha incluido en el análisis multivariante<sup>13</sup>.

Un estudio realizado en EE.UU. con datos del registro OPTIMIZE-HF (Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients With Heart Failure) que incluyó ancianas, con IC de etiología no isquémica y función sistólica conservada no objetivó relación entre prescripción de IECA/ARAII y mortalidad o reingreso a 90 días<sup>14</sup>. En un estudio retrospectivo con 19492 pacientes de 85 y más años del medio residencial en USA, los IECAs sí aumentaron la supervivencia (RR 0.89, IC95% 0.83-0.95)<sup>15</sup>. En nuestro estudio se objetivó un efecto protector sobre la mortalidad al año pero no alcanzó significación estadística, probablemente relacionado con el escaso tamaño muestral de este trabajo.

La prescripción de betabloqueante(19%) fue menor que en otros estudios (34-57%)<sup>16</sup> y se asoció con un descenso en la mortalidad no estadísticamente significativo a pesar de ajustar por la presencia de fibrilación auricular permanente. Debido al diseño de este estudio podría influir algún sesgo no corregido o el escaso tamaño muestral. El efecto de los betabloqueantes sobre la

insuficiencia cardiaca diastólica es controvertido y sobre las muy ancianas debe ser analizado con más detalle<sup>17</sup>. En mayores de 70 años con función sistólica preservada o no, el nebivolol disminuyó la mortalidad por cualquier causa (SENIORS) del inglés Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors with heart failure) pero en función sistólica preservada no se objetivaron cambios ecocardiográficos que sustentaran su efectividad<sup>18</sup>. En nuestro estudio ningún paciente tuvo al alta nebivolol y predominó el carvedilol. Algunos autores sugieren que la respuesta al betabloqueante en >75 años podría ser menor<sup>19</sup>; los cambios en la respuesta endotelial durante el envejecimiento podrían condicionar la respuesta a vasodilatación mediada por L-arginina/óxido nítrico que producen los Betabloqueantes de tercera generación frente a los de segunda<sup>20,21</sup> y explicar que los de efecto vasodilatador sean más efectivos.

La espirolactona se asoció de manera no significativa a mayor mortalidad, probablemente debido a la ausencia de control sobre la función renal. En el estudio RALES se analizó el efecto sobre la supervivencia de pacientes no frágiles con disfunción sistólica y estrecha monitorización bioquímica, mientras que los muy ancianos son una población de riesgo renal y metabólico en los que el uso de este fármaco es controvertido y el seguimiento analítico estricto al alta difícil<sup>22</sup>.

Como conclusiones, en esta muestra y tras el análisis multivariante, la reserva funcional (IKatz<2) y cardiaca (clase funcional NYHA<II) junto con la prescripción de diurético de asa fueron protectores independientes de mortalidad al año. Existió una clara tendencia del resto de tratamientos recomendados (IECA/ARAII, betabloqueantes, digoxina) a reducir la incidencia de mortalidad al año, no significativa debido al escaso tamaño muestral. Cabe pensar que una muestra de ancianas muy mayores alejada de las poblaciones de ensayo se beneficia de la prescripción terapéutica de acuerdo a la evidencia obtenida de ensayos en poblaciones más jóvenes, aunque es necesario un seguimiento y control analítico estricto para disminuir los potenciales efectos adversos. Son necesarios más estudios y ensayos controlados sobre población muy anciana que nos muestren el efecto de las terapias recomendadas por las guías clínicas, pero la ausencia de evidencia específica de nivel I en esta población no excusa la infraprescripción de terapias potencialmente modificadoras de la evolución de la insuficiencia cardiaca.

## Agradecimientos

Agradecemos al Dr Diego López-Macias su ayuda en la recogida de datos.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran la ausencia de conflictos de interés.

## Bibliografía

- Rodríguez-Artalejo F, Banegas Banegas J, Guallar-Castillón P. Epidemiología de la Insuficiencia cardiaca. Rev Esp Cardiol. 2004;57(2):163-70.
- Grigorian Shamagian L, Gonzalez-Juanatey JR, Varela Roman A, García Acuña JM, Virgós Lamela A. The death rate among hospitalized heart failure patients with normal and depressed left ventricular ejection fraction in the year

- following discharge: evolution over a 10-year period. Eur Heart J. 2005;26(21):2251-8.
- Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, et al. 2005-ACC/AHA 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. Circulation. 2005;112:e154-235.
- Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJV, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 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;29:2388-442.
- Taylor S, Bestall J, Cotter S, Falshaw M, Hood S, Parsons S, et al. Organización de los servicios clínicos para la insuficiencia cardiaca (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008, Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en <http://www.update-software.com> (Traducida de The Cochrane Library Plus, 2008, Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- Heidenreich PA, Fonarow GC. Quality Indicators for the Care of Heart Failure in Vulnerable Elders. JAGS. 2007;55(S2):S340-6.
- McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. N Engl J Med. 1971;285(26):1441-6.
- Katz S, Down TD, Cash HR, Grotz RC. Progress in the Development of the Index of ADL. Gerontologist. 1970;10(1):20-30.
- Reisberg B, Ferris SH, De Leon MJ, Crook T. The global deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. Am J Psychiatry. 1982;139(9):1136-9.
- Charlson ME, Pompei P, Ales K, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chron Dis. 1987;40:373-83.
- By New York Heart Association: Functional Capacity and Objective Assessment. En: Dolgin, M.: Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. The Criteria Committee of the New York Heart Association. (Ninth). Boston, Massachusetts, Little, Brown and Co. 1994; 4: p. 253-255.
- Nicol ED, Fitall B, Roughton M, Cleland JG, Dargie H, Cowie MR. NHS heart failure survey: a survey of acute heart failure admissions in England, Wales and Northern Ireland. Heart. 2008;94(2):172-7.
- Bruch C, Fischer C, Sindermann J, Stypmann J, Breithardt G, Gradaus R. Comparison of the Prognostic Usefulness of N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide in Patients With Heart Failure With Versus Without Chronic Kidney Disease. Am J Cardiol. 2008;102(4):469-74.
- Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, Albert NM, Gheorghide M, Greenberg BH, et al. Characteristics, Treatments and Outcomes of Patients With Preserved Systolic Function Hospitalized for Heart Failure: a report from the OPTIMIZE-HF Registry. J Am Coll Cardiol. 2007;50(8):768-77.
- Gambassi G, Lapane KL, Sgadari A, Carboni P, Gatsonis C, Lipsitz LA, et al. Effects of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Digoxin on Health Outcomes of very Old Patients with Heart Failure. Arch Intern Med. 2000; 160(1):53-60.
- Komajda M, Follach F, Swedberg K, Cleland J, Aguilar JC, Cohen-Solal A, et al. The Euro Heart Failure Survey programme- a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 2: Treatment. Eur Heart J. 2003;24(5):464-74.
- Fu M. Beta-blocker therapy in Heart failure in the elderly. Int J Cardiol. 2008; 125(2):149-53.
- Ghio S, Magrini G, Serio A, Klersy C, Fucili A, Ronaszèki A, et al. Effects of nebivolol in elderly heart failure patients with or without systolic left ventricular dysfunction: results of the SENIORS echocardiographic substudy. Eur Heart J. 2006;27(5):562-8.
- Dobre D, Haaijer-Ruskamp FM, Voors AA, van Veldhuisen DJ. Beta-adrenoceptor Antagonists in Elderly Patients with Heart Failure: a Critical Review of their Efficacy and Tolerability. Drugs and Ageing. 2007;24(12):11031-44.
- Coats AJ. Beta-adrenoreceptor antagonists in elderly patients with chronic heart failure: therapeutic potential of third-generation agents. Drugs Ageing. 2006;32(2):93-9.
- Brodde OE, Philipp T. Role of the L-arginine/nitric oxide system in the action of nebivolol. Dtsch Med Wochenschr. 2006;131(45):2545-50.
- Masoudi FA, Gross CP, Wang Y, Rathore SS, Havranek EP, Foody JM, et al. Adoption of Spironolactone therapy for older patients with Heart Failure and Left Ventricular Systolic Dysfunction in the United States, 1998-2001. Circulation. 2005;112(1):39-47.