

Puesta al día: Enfermedades sistémicas y corazón (VII)

Enfermedad cardiovascular en el anciano

Charles F. Jackson* y Nanette K. Wenger

Division of Cardiology, Department of Medicine, Emory University School of Medicine and Grady Memorial Hospital, Atlanta, Georgia, Estados Unidos

Palabras clave:

Medicina geriátrica
Enfermedad coronaria
Estenosis de válvula aórtica
Ensayos clínicos

Keywords:

Geriatric medicine
Coronary disease
Aortic valve stenosis
Clinical trials

RESUMEN

El envejecimiento de la población en todo el mundo dará lugar a un número creciente de pacientes ancianos, en los que la cardiopatía es la principal causa de muerte. Las alteraciones de la fisiología cardiovascular con el envejecimiento normal y las comorbilidades causan diferencias en los problemas cardíacos y en la respuesta a los tratamientos en los pacientes ancianos. Los objetivos de la asistencia centrados en el paciente, como el mantenimiento de la independencia y la reducción de los síntomas, pueden ser más prioritarios que el aumento de la longevidad. Es probable que los nuevos tratamientos menos invasivos mejoren los resultados obtenidos en pacientes ancianos en los que antes se consideraba que el riesgo de los procedimientos tradicionales impedía su aplicación. Los ensayos clínicos en los que se ha incluido a pacientes ancianos son limitados y es frecuente que las recomendaciones de tratamiento basadas en pacientes de menor edad carezcan de respaldo en la evidencia para los pacientes de edad superior a 75 años.

© 2011 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Cardiovascular Disease in the Elderly

ABSTRACT

The aging of the population worldwide will result in increasing numbers of elderly patients, among whom heart disease is the leading cause of death. Changes in cardiovascular physiology with normal aging and prevalent comorbidities result in differences in the effects of common cardiac problems as well as the response to their treatments. Patient-centered goals of care such as maintenance of independence and reduction of symptoms may be preferred over increased longevity. New less-invasive treatments are likely to improve outcomes in elderly patients who previously have been considered at prohibitive risk for traditional procedures. Clinical trials enrolling elderly patients are limited and recommendations for management from younger patients frequently lack evidence-based support in patients aged >75 years.

Full English text available from: www.revespcardiol.org

© 2011 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Abreviaturas

CDI: cardioversor desfibrilador implantable
EC: enfermedad coronaria
IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del ST
ICC: insuficiencia cardíaca congestiva
ICP: intervención coronaria percutánea
IVAP: implante de válvula aórtica percutáneo
SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del ST
TMO: tratamiento médico óptimo

INTRODUCCIÓN

En 2000, el 12% de la población de Estados Unidos tenía una edad superior a 65 años, y la previsión para el año 2030 es que aumente hasta el 20%; los individuos de más de 85 años constituían el 27% de este segmento de la población de mayor edad¹. La primera causa de muerte de las personas de más de 65 años es la cardiopatía, que plantea considerables dificultades para el diagnóstico y el tratamiento². La asistencia de los pacientes ancianos con trastornos cardíacos tiene múltiples diferencias importantes respecto a la de los pacientes de menor edad con los mismos diagnósticos. En este artículo se revisan algunas de las consideraciones especiales para el tratamiento de los pacientes de mayor edad con trastornos cardíacos frecuentes.

FISIOLOGÍA DEL ENVEJECIMIENTO

Fisiología vascular

El envejecimiento normal se asocia a una reducción de la distensibilidad de las arterias centrales debida a diversas

* Autor para correspondencia: Division of Cardiology, Department of Medicine, Emory University School of Medicine, 49 Jesse Hill Jr. Drive, Atlanta, GA 30303, Estados Unidos.

Correo electrónico: cfjacks@emory.edu (C.F. Jackson).

alteraciones relacionadas con la edad en los componentes estructurales de la arteria^{3,4}. Los ancianos presentan mayor cantidad de colágeno en la pared arterial, y esas fibras de colágeno tienen más enlaces cruzados permanentes con otras fibras debido a los efectos no enzimáticos de los productos terminales de glucosilación avanzada (PTGA)⁵. Estos enlaces cruzados de PTGA hacen que el colágeno sea resistente a la degradación y el recambio ordinarios. La regulación de aumento de la elastasa relacionado con la edad da lugar a menor cantidad de elastina en las arterias centrales, con la consiguiente reducción de la retracción elástica y la distensibilidad⁴. Además de las alteraciones estructurales, la función del endotelio en los vasos envejecidos es anormal, con una reducción de la producción de óxido nítrico (NO) que da lugar a una disminución de la dilatación dependiente de NO. Otras alteraciones de la biología molecular, como los aumentos de las metaloproteinasas específicas de matriz, el factor de crecimiento transformador β_1 y la angiotensina II, conducen también a la disfunción endotelial^{3,6}.

En la práctica clínica, la reducción de la distensibilidad y la elasticidad vasculares se observa con frecuencia en forma de hipertensión sistólica aislada. El síndrome se caracteriza por aumento de la presión sistólica, disminución de la presión diastólica y, por lo tanto, aumento de la presión del pulso. La incapacidad de los vasos sanguíneos envejecidos de absorber suficientemente la energía de la onda pulsátil de eyección sistólica de la sangre del corazón se traduce en energía cinética mediante el aumento de la velocidad del flujo sanguíneo por la aorta y las arterias centrales^{7,8}. La mayor velocidad de la sangre da lugar a un reflejo prematuro del frente de onda pulsátil en sentido retrógrado hacia el corazón, de manera que llega durante la sístole y aumenta la poscarga cardiaca. El reflejo normal de la onda que regresa al corazón durante la diástole aumenta el flujo coronario. La pérdida de esta ayuda para la perfusión coronaria, combinada con el aumento de la poscarga, puede conducir a la isquemia miocárdica en el paciente anciano, incluso en ausencia de lesiones ateroscleróticas graves, sobre todo cuando hay un aumento de la demanda de oxígeno del miocardio, como ocurre en la hipertrofia ventricular izquierda (HVI), o una disminución de la capacidad de aporte de oxígeno (como en el caso de la anemia).

Fisiología cardiaca

El corazón del anciano presenta generalmente un aumento de la masa miocárdica⁹. Incluso en ausencia de un aumento de la poscarga, como en el caso de la hipertensión arterial sistémica o la estenosis de la válvula aórtica, se observa una HVI concéntrica^{10,11}. Se produce una disminución del número de miocitos ventriculares (a causa de la apoptosis y de la necrosis), pero los miocitos que quedan aumentan de tamaño. La hipertrofia miocitaria puede deberse a un aumento de la poscarga por arteriosclerosis, como se ha indicado antes, o puede estar relacionada con la exposición crónica a la tensión. La actividad de los fibroblastos afecta también a la función del corazón de mayor edad¹². Los fibroblastos producen un remodelado beneficioso del ventrículo y conectan a los miocitos que quedan de manera que mejora el gasto cardiaco, pero un exceso de fibrosis reduce la distensibilidad del ventrículo y lleva a la aparición de disfunción.

La disfunción diastólica en estadio 1 (deterioro de la relajación) es un cambio fisiológico normal con el aumento de la edad¹¹. La disfunción diastólica más avanzada puede dar lugar a insuficiencia cardiaca. La fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) se mantiene inalterada con el envejecimiento normal. Otra observación frecuente en las exploraciones de imagen es el denominado «tabique sigmoideo» de los ancianos, que se caracteriza por una angulación pronunciada entre el tabique ventricular y la raíz

aórtica, acompañada a veces de una hipertrofia local acentuada de la base del tabique intraventricular⁹. Que este cambio estructural pueda causar obstrucción del infundíbulo de salida del ventrículo izquierdo ha sido motivo de controversia. Aunque no hay un gradiente en reposo, en condiciones de tensión y volumen ventricular bajos (p. ej., depleción del volumen intravascular) puede aparecer un gradiente que dé lugar a síntomas de obstrucción.

La esclerosis de la válvula aórtica (VA) se observa con frecuencia en los pacientes ancianos y se considera una consecuencia normal del envejecimiento; aunque las valvas de la VA estén engrosadas, no hay obstrucción al flujo sanguíneo. La prevalencia de la esclerosis de la VA es de hasta un 40% en los individuos de edad ≥ 75 años¹³. Dado que estas válvulas escleróticas no obstruyen el flujo de salida del ventrículo izquierdo, la presencia de una esclerosis de la VA por sí sola no se considera patológica. Sin embargo, la identificación de una esclerosis de la VA en la ecocardiografía es un indicador de aumento del riesgo de evolución cardiovascular adversa¹⁴. La esclerosis de la VA puede progresar hacia una estenosis de la válvula aórtica (EA), aunque es infrecuente¹⁵.

Un concepto importante en la fisiología del envejecimiento cardiovascular es el acoplamiento ventriculovascular. La teoría que subyace a él es que el aumento de la rigidez vascular y ventricular izquierda se combinan para alcanzar una estabilidad del gasto cardiaco en reposo a una edad avanzada; sin embargo, estos cambios deterioran la capacidad del sistema cardiovascular de acomodar la tensión, es decir, reducen la reserva cardiaca¹⁶⁻¹⁸. En los adultos ancianos, el gasto cardiaco y el índice en reposo son normales, pero no aumentan durante el ejercicio y la tensión de manera tan significativa como en el paciente de menor edad, debido a diversos factores, entre los que se encuentra la reducción de la capacidad de respuesta betaadrenérgica. El $VO_{2\text{máx}}$ se reduce con el envejecimiento normal, debido a la disminución del gasto cardiaco máximo, la disminución de inotropismo, lusotropismo y cronotropismo y la reducción de la extracción tisular de oxígeno.

Electrofisiología

El sistema de conducción sufre fibrosis progresiva a medida que el corazón envejece. En una persona de 75 años, se estima que tan sólo el 10% de las células marcapasos iniciales del nódulo sinusal continúan funcionando⁹. La degeneración normal del nódulo y la reducción de la capacidad de respuesta a la estimulación simpática y parasimpática hacen que las frecuencias cardiacas en reposo sean menores en los ancianos y que la frecuencia cardiaca máxima alcanzada con el ejercicio también sea menor¹⁹.

Efectos de la edad en otros órganos y sistemas

El sistema renal afecta de manera muy directa al sistema cardiovascular según aumenta la edad. A medida que los riñones envejecen, se reduce su capacidad de excreción del sodio ingerido, lo que conduce a retención de sodio; los cambios en el sistema renina-angiotensina-aldosterona dan lugar a reabsorción de sodio²⁰. En consecuencia, los pacientes de mayor edad son más sensibles que los jóvenes a los cambios de volumen²¹. Las reducciones de la capacidad de respuesta normal de los barorreceptores hacen que las fluctuaciones de la presión arterial con los cambios posturales sean más significativos.

El envejecimiento normal afecta a la función cognitiva de los pacientes ancianos, incluso cuando no se dan problemas frecuentes como la demencia o el deterioro cognitivo leve²². El deterioro cognitivo normal asociado a la edad causa dificultades de memoria, función ejecutiva y rapidez de procesamiento, que pueden iniciarse ya en la cuarta década de la vida. La etiología de este síndrome es

desconocida; entre las propuestas realizadas para explicarlo se encuentran las del estrés oxidativo, el acortamiento telomérico y la reducción de la función del sistema inmunitario. Los pacientes con comorbilidades cardíacas presentan mayor riesgo de deterioro cognitivo relacionado con la edad.

Las alteraciones de la marcha y la inmovilidad son muy frecuentes en los ancianos y se dan en hasta un 82% de los de más de 85 años de edad; hasta un 50% de los pacientes de más de 80 años sufren al menos una caída al año²³. La inmovilidad y el estilo de vida sedentario exacerban los efectos fisiológicos de otros trastornos sistémicos, lo que reduce la calidad de vida y acentúa la pérdida de acondicionamiento físico, con lo que aumenta la probabilidad de caídas²⁴. El riesgo de caídas también aumenta con el uso de medicaciones psicotrópicas y con los trastornos neurológicos. Para los ancianos, el ejercicio es eficaz para mejorar la funcionalidad y la calidad de vida, al tiempo que reduce el riesgo de caídas.

La acumulación total de comorbilidad y la reducción de la funcionalidad y la reserva fisiológica constituyen lo que se conoce como fragilidad²⁵. La fragilidad comporta una reducción total de la capacidad de hacer frente al estrés fisiológico y aumenta la susceptibilidad a la enfermedad y la muerte. Los pacientes frágiles presentan habitualmente una pérdida de peso no pretendida y mala movilidad, pero la evaluación del posible deterioro cognitivo y la gravedad de las comorbilidades también es esencial en la evaluación de la fragilidad. La fragilidad es un factor de riesgo importante para establecer el pronóstico y las recomendaciones de tratamiento, ya que predice de manera independiente el riesgo de pérdida de independencia, discapacidad, hospitalizaciones y muerte.

Envejecimiento y farmacología

Las modificaciones de la farmacocinética y la farmacodinámica son características en los pacientes de edad avanzada. La reducción del volumen de distribución y del aclaramiento de creatinina dan lugar a cambios importantes en los perfiles de efectos farmacológicos y en las concentraciones de los fármacos. Gran parte del aumento del riesgo de efectos adversos de los medicamentos (como las hemorragias asociadas a los anticoagulantes) en los adultos de edad avanzada puede atribuirse a la sobredosis de medicación. Es frecuente que el deterioro de la función renal pase inadvertido en los análisis de laboratorio estándar, debido a que la reducción de la masa muscular que acompaña al envejecimiento normal da lugar a valores de creatinina sérica inferiores que los de pacientes más jóvenes con el mismo nivel de función renal^{26,27}. En todos los pacientes de edad avanzada debe efectuarse una estimación de la filtración glomerular mediante una fórmula como la de Cockcroft-Gault, y la dosis de los fármacos excretados por vía renal debe determinarse en función de ello.

Los pacientes ancianos reciben con frecuencia múltiples medicamentos, cuyas posibles interacciones es preciso examinar cuidadosamente. Dado que los pacientes pueden ser visitados por diversos profesionales de la salud, es preciso elaborar y mantener actualizada una relación exacta de la medicación, que deberá verificarse en cada encuentro. Se debe preguntar a los pacientes por el posible uso de medicaciones de venta sin receta o suplementos, que en muchos casos tienen interacciones significativas con fármacos de prescripción y con problemas médicos frecuentes en los ancianos. La comorbilidad puede elevar también el riesgo de efectos adversos de los medicamentos.

Objetivos de la asistencia en los ancianos

En muchos de los ensayos controlados y aleatorizados que se revisan más adelante en este artículo, los parámetros de valoración

principales incluyen la prevención de la mortalidad, y a veces se limitan a ello. Los pacientes ancianos puede que no consideren la duración de la vida como el objetivo prioritario. De hecho, los ancianos indican con más frecuencia que el mantenimiento de la independencia en la vida diaria es su objetivo principal en el tratamiento de la enfermedad crónica²⁸. Otros de sus objetivos importantes son la capacidad de deambulación, la reducción de las hospitalizaciones y la reducción de los síntomas de enfermedad (que pueden considerarse también una prolongación de la vida sin síntomas)²⁹. Las preocupaciones frecuentes de los ancianos son las relativas a la independencia y la carga psicosocial y económica que supone la enfermedad para ellos y sus familias. Es importante comprender estas motivaciones al comentar con los ancianos y sus familiares el manejo de la enfermedad, así como abordar específicamente las repercusiones que pueden tener las posibles intervenciones en los parámetros de calidad de vida que son importantes para el paciente.

ESTADOS DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR ESPECÍFICOS EN LOS ANCIANOS

Valvulopatías cardíacas

Estenosis de válvula aórtica

En Europa, el 56% de los pacientes con EA tiene más de 70 años³⁰. La inmensa mayoría presenta una degeneración calcificada de válvulas aórticas tricúspides. Los síntomas de EA (insuficiencia cardíaca, angina o síncope) presagian un muy mal pronóstico a menos que se aplique un tratamiento definitivo. Tradicionalmente, se ha remitido a los pacientes sintomáticos con EA a una sustitución valvular quirúrgica si la relación riesgo-beneficio es favorable. Lamentablemente, muchos pacientes de edad avanzada presentan una comorbilidad significativa, que comporta un riesgo quirúrgico que impide la intervención^{31,32}. Durante la última década, el desarrollo de los implantes de válvula aórtica percutáneos (IVAP) para los pacientes con EA que presentan un riesgo quirúrgico prohibitivo o muy elevado ha tenido un gran éxito tanto en Europa como en Estados Unidos³³⁻³⁵. En el estudio *Placement of Aortic Transcatheter Valves* (PARTNER) se evaluó el IVAP en dos subestudios: pacientes no aptos para una sustitución valvular quirúrgica (n = 358; media de edad, 83 años) y pacientes con un riesgo quirúrgico elevado (n = 699; media de edad, 84 años)³⁶. En los pacientes inoperables, el IVAP fue superior al tratamiento médico (al 84% de los pacientes en tratamiento médico se les realizó una valvuloplastia aórtica con balón [VAB] para el control de los síntomas) en cuanto al objetivo primario consistente en la mortalidad por cualquier causa a 1 año (el 30,7 frente al 50,7%; $p < 0,001$), aunque con mayor incidencia de ictus y de complicaciones vasculares en el grupo de IVAP. La clase funcional de la *New York Heart Association* (NYHA) fue significativamente mejor en el grupo de IVAP (un 74,8% en las clases NYHA I o II, frente a un 42%; $p < 0,001$). Un análisis de subgrupos mostró un efecto beneficioso en los pacientes de edad ≤ 85 años, así como en los de edad > 85 años. En el subestudio de pacientes de riesgo quirúrgico alto, se asignó aleatoriamente a los participantes la sustitución valvular quirúrgica o el IVAP. No hubo diferencias significativas en la mortalidad a 1 año (el 26,8 frente al 24,2%; $p = 0,62$); la clase de la NYHA también fue similar a 1 año (presentado en las *60th Scientific Sessions of the American College of Cardiology*, New Orleans, Louisiana, Estados Unidos, 3 de abril de 2011). Hubo un número significativamente superior de ictus/accidentes isquémicos transitorios en el grupo de IVAP (el 8,3 frente al 4,3%; $p = 0,04$). Nuevamente, un análisis de subgrupos mostró unos resultados similares en los pacientes de edad ≤ 85 años y en los de más de 85 años.

La EA sintomática requiere una intervención mecánica para un tratamiento efectivo. El tratamiento médico (con VAB) no es una opción efectiva para el alivio duradero de los síntomas o reducir la mortalidad. En los pacientes que no son candidatos a una intervención quirúrgica, el IVAP constituye el mejor tratamiento disponible. En los pacientes de riesgo quirúrgico elevado, la sustitución valvular en un centro con experiencia parece ser la mejor opción, puesto que el riesgo de ictus con el IVAP es inaceptablemente alto. Con las nuevas válvulas percutáneas y la mejora de las técnicas de implantación, es posible que deba modificarse esta observación.

En los pacientes ancianos con una estenosis aórtica «asintomática» que parece grave en la ecografía, es preciso determinar cuidadosamente si de verdad no hay síntomas. Los pacientes con un estilo de vida sedentario pueden no percibir los síntomas debido a su falta de actividad. En los pacientes en que hay discrepancia entre la gravedad medida de la EA y los síntomas, puede realizarse una prueba de esfuerzo cuidadosa, limitada por los síntomas, para evaluar una posible intolerancia al ejercicio que esté oculta o no se haya detectado³⁷. En los pacientes que sufren síntomas o alteraciones del ECG con un nivel bajo de actividad, debe efectuarse una monitorización estricta con un umbral bajo para considerar la sustitución valvular. En los pacientes que no son candidatos a la cirugía ni al IVAP, la VAB continúa siendo una opción para aliviar temporalmente los síntomas o como puente para una solución más definitiva.

Valvulopatía mitral

La siguiente indicación más frecuente para la cirugía valvular en los ancianos es la insuficiencia mitral (IM), y las recomendaciones para la sustitución o la reparación en los casos de IM sintomáticos o asintomáticos son las mismas que en los pacientes de menos edad^{21,28,38}. Se prefiere la reparación de la válvula mitral, puesto que mantiene la geometría de la válvula y el ventrículo, y se cree que preserva la función ventricular izquierda. La cirugía de la válvula mitral en pacientes ancianos, practicada mediante una esternotomía, tiene una mortalidad de alrededor del 9% en series de casos y controles^{39,40}. Debe considerarse la conveniencia de utilizar técnicas menos invasivas con una toracotomía lateral cuando se considere que pueda permitir la realización de una reparación mitral; en un metaanálisis de un ensayo controlado y aleatorizado y 10 series de casos y controles, se evidenció mejor resultado⁴¹. La técnica aún menos invasiva de *clipping* percutáneo de la válvula mitral se ha utilizado en ensayos clínicos recientes, pero no se ha aprobado para un uso clínico generalizado en Estados Unidos^{42,43}. En el estudio *Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair Study II* (EVEREST II), se asignó aleatoriamente a un total de 279 pacientes (un 20% de más de 75 años de edad) con una IM 3+ o 4+ al cierre percutáneo o la reparación valvular abierta. El objetivo principal de valoración fue una combinación de muerte, ausencia de cirugía de la válvula mitral y ausencia de IM 3+ o 4+⁴⁴. A los 12 meses, la reparación quirúrgica tuvo unos resultados superiores (el 73 frente al 55%; $p = 0,007$), que se debieron predominantemente al 20% de pacientes tratados percutáneamente que posteriormente necesitaron cirugía mitral. En un análisis *post-hoc*, los pacientes mayores de 70 años mostraron una eficacia equivalente al ser tratados por vía percutánea o quirúrgicamente. El objetivo de valoración de la seguridad, consistente en la aparición de acontecimientos adversos mayores (incluida la necesidad de transfusiones de sangre) fue mejor en el grupo percutáneo (el 15 frente al 48%; $p < 0,001$), pero esta diferencia dejaba de ser significativa cuando no se incluían las transfusiones de sangre.

La cardiopatía reumática está disminuyendo rápidamente en los países industrializados; sin embargo, los ancianos constituyen

un subgrupo de población en que la prevalencia es relativamente elevada³⁸. La mayor parte de estos pacientes han sido diagnosticados con anterioridad y a muchos de ellos se les habrá practicado una sustitución de la válvula mitral o una comisurotomía. La mayoría presenta también fibrilación auricular y necesita anticoagulación a largo plazo para la prevención embólica. En los pacientes con estenosis mitral reumática y un grado relativamente bajo de calcificación valvular, con poca insuficiencia mitral, puede considerarse la valvuloplastia con balón³⁷.

Enfermedad coronaria

Prevención de la enfermedad coronaria

La enfermedad coronaria (EC) es la principal causa de muerte de varones y mujeres de edad avanzada: el 81% de los adultos que fallecen por EC tienen 65 o más años². Los factores de riesgo de EC en los ancianos son los mismos que en los pacientes de menos edad, como diabetes, hipertensión, tabaquismo, dislipemia, obesidad, antecedentes familiares e inactividad física. Ha habido gran controversia respecto a las mejores estrategias de prevención de la EC en los ancianos, dado el bajo de número de pacientes de este grupo de edad incluidos en la mayor parte de ensayos clínicos de prevención.

Hipertensión. La hipertensión en los ancianos se consideraba, tiempo atrás, una compensación fisiológica necesaria de las alteraciones vasculares asociadas a la edad. Sin embargo, los ensayos sobre el tratamiento de la hipertensión en pacientes ancianos ponen de manifiesto que el control de la presión arterial da lugar a reducciones significativas de los objetivos de valoración clínicos de infarto de miocardio, ictus y muerte cardiovascular. En el *Systolic Hypertension in the Elderly Program* (SHEP), se estudió a más de 4.000 pacientes (media de edad, 72 años) con hipertensión en estadio II, a los que se asignó aleatoriamente un placebo o un tratamiento antihipertensivo⁴⁵. Los pacientes que fueron tratados para alcanzar una media de presión arterial sistólica de 143 mmHg presentaron una reducción del 36% en el riesgo relativo de ictus ($p = 0,0003$) a los 4,5 años. En el estudio *Hypertension in the Very Elderly Trial* (HYVET), un ensayo aleatorizado y controlado con placebo, de pacientes de edad ≥ 80 años, la reducción del 21% en el riesgo relativo de mortalidad total a los 2 años ($p = 0,02$) motivó la interrupción prematura del ensayo⁴⁶. El objetivo de presión arterial en el ensayo HYVET fue un valor $< 150/80$ mmHg.

Estos dos ensayos utilizaron un diurético como tratamiento inicial, con la adición posterior de atenolol (en el SHEP) o perindopril (en el HYVET) si era necesario para alcanzar el objetivo de presión arterial. El *Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure* de 2003 recomendó que el tratamiento inicial de la hipertensión se realizara con un diurético, a menos que la presencia de comorbilidad indicara que fuera preferible otro tipo de fármaco (como los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina [IECA] en caso de diabetes)⁴⁷. Las recomendaciones del *American College of Cardiology* y la *American Heart Association* (ACC/AHA) son un objetivo de presión arterial $< 140/90$ mmHg en los pacientes de 65-79 años de edad y un objetivo de presión arterial sistólica < 145 mmHg en los de 80 o más años (publicación embargada hasta el 17 de mayo de 2011, *Journal of the American College of Cardiology*). En los ancianos debe utilizarse una estrategia de ajuste de dosis de «inicio bajo, avance lento», dado su mayor riesgo de efectos secundarios e interacciones de la medicación.

Dislipidemia. Aunque muchos pacientes ancianos presentan un perfil lipídico anormal y una comorbilidad asociada a la dislipidemia

(EC, ictus y enfermedad arterial periférica), los datos de ensayos clínicos sobre el tratamiento de pacientes ancianos con las medicaciones más potentes, los inhibidores de 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA reductasa (estatinas), son relativamente escasos. El único ensayo aleatorizado amplio centrado en el tratamiento con estatinas en ancianos es el ensayo *Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk* (PROSPER), en el que participaron casi 6.000 pacientes de 72-80 años de edad. Se observó una reducción significativa del riesgo absoluto (2,1%; $p = 0,014$) para el objetivo combinado de episodios de EC, muerte, ictus e infarto agudo de miocardio (IAM) no mortal, aunque el análisis de subgrupos mostró que el mayor efecto beneficioso era el de prevención secundaria en pacientes con una EC ya existente, y no el de prevención primaria en los que tenían factores de riesgo cardiovascular⁴⁸. No hubo diferencias significativas en el objetivo secundario de mortalidad por cualquier causa.

Otro ensayo clínico amplio sobre el uso de estatinas en pacientes con diabetes o con una enfermedad vascular/cardiovascular conocida, el *Heart Protection Study* (HPS), no se diseñó específicamente para evaluar a pacientes ancianos, pero el análisis *post-hoc* del subgrupo de 75-80 años mostró una reducción del riesgo absoluto del 9% en los eventos vasculares mayores asociada al uso de simvastatina ($p = 0,0002$)⁴⁹.

En el ensayo *Treating to New Targets* (TNT) se evaluaron los efectos de un tratamiento hipolipemiente intensivo, con la inclusión de 10.000 pacientes de edad ≤ 75 años con EC en la asignación aleatoria al tratamiento con 10 mg u 80 mg de atorvastatina y seguimiento durante 5 años. En un análisis *post-hoc* de 3.800 pacientes del TNT de edad ≥ 65 años, se observó que la variable de valoración principal consistente en un primer evento cardiovascular mayor (muerte cardiaca, IAM o ictus) se reducía significativamente en el grupo de 80 mg (el 10,3 frente al 12,6%; $p = 0,032$). La cifra de lipoproteínas de baja densidad (LDL) alcanzada con la dosis de 80 mg fue de 72 mg/dl, en comparación con 97 mg/dl en el grupo de 10 mg, lo cual respalda la eficacia de un objetivo de tratamiento intensivo en los pacientes ancianos⁵⁰.

El estudio *Justification for Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin* (JUPITER) es un ensayo de prevención primaria en pacientes sin EC ni equivalentes de riesgo de EC, pero con cifras elevadas de proteína C reactiva y valores de LDL < 130 mg/dl⁵¹. En un análisis secundario de la cohorte de pacientes de edad > 70 años en el momento de la inclusión, se observó que estos suponían menos de una tercera parte del total de la población en estudio, pero acumulaban casi la mitad de los episodios de los objetivos de valoración principales⁵². Los pacientes ancianos obtenían un efecto beneficioso con rosuvastatina mayor aún que el de los menores de 70 años, con una reducción del riesgo absoluto del objetivo principal de 0,77 en comparación con 0,52 episodios cada 100 años-persona ($p < 0,001$).

Las guías actuales del *National Cholesterol Education Program* (NCEP)-*Adult Treatment Panel* (ATPIII) recomiendan un tratamiento del colesterol unido a LDL con el objetivo de alcanzar un valor < 100 mg/dl en los pacientes con una EC conocida o con equivalentes de riesgo de EC, como la diabetes mellitus, con la opción de establecer un objetivo más agresivo, < 70 mg/dl, en los pacientes con mayor riesgo⁵³.

Síndromes de enfermedad coronaria sintomática

En los ancianos, los síntomas de EC son más difíciles de detectar que en los pacientes de menos edad, por diversas razones. Los ancianos tienen con frecuencia un estilo de vida más sedentario y puede que no presenten síntomas relacionados con el ejercicio. Aunque la molestia torácica continúa siendo el síntoma de

presentación más frecuente en los pacientes con EC, los ancianos tienen un mayor porcentaje de síntomas de dolor torácico atípico, así como de formas de presentación sin dolor torácico (fatiga/malestar general, disnea, dolor abdominal, náuseas y vómitos o síncope).

Angina estable

El tratamiento de la angina estable crónica ha pasado a ser una cuestión controvertida en los últimos años, como consecuencia del ensayo *Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation* (COURAGE) que no mostró diferencias significativas en los eventos cardíacos mayores entre el grupo que recibió el tratamiento médico óptimo (TMO) y el grupo tratado con una intervención coronaria percutánea (ICP) además del TMO⁵⁴. En un análisis de subgrupos preespecificado llevado a cabo en los 904 pacientes de edad > 65 años, se observó ausencia de diferencias en los resultados de tasas de eventos cardíacos mayores o de ausencia de angina entre los grupos de TMO y TMO+ICP⁵⁵. Estos datos han sido respaldados por los resultados del estudio *Trial of Invasive Versus Medical Therapy in Elderly Patients* (TIME), que mostró ausencia de diferencias en cuanto a la calidad de vida o la supervivencia entre los pacientes con angina estable tratados con ICP o con TMO⁵⁶. Estos son los únicos ensayos aleatorizados modernos del tratamiento de la angina estable en pacientes de edad avanzada e indican que gran parte del efecto beneficioso a largo plazo del tratamiento de la angina en los adultos ancianos procede del uso apropiado del TMO. Para la angina estable crónica, el TMO consiste en un tratamiento antiagregante plaquetario, fármacos hipolipemiantes y medicaciones antihipertensivas y antianginosas, tal como se comenta a continuación.

Tratamiento antiagregante plaquetario. El potente efecto del ácido acetilsalicílico (AAS) en la prevención tanto primaria como secundaria de la EC se confirmó en un metaanálisis que mostró una reducción significativa de muerte cardiovascular, IAM e ictus en pacientes con enfermedad cardiovascular tratados con AAS, incluidos los ancianos⁵⁷. Las guías actuales de ACC/AHA recomiendan el empleo de 75-162 mg de AAS al día en los pacientes con angina estable crónica, a menos que esté contraindicado⁵⁸. En los pacientes alérgicos al AAS, debe considerarse la posible conveniencia de un tratamiento con una tienopiridina.

Bloqueadores beta. Los bloqueadores beta (BB) tienen una indicación de clase I en los pacientes con angina crónica⁵⁸. La acción antianginosa de estos fármacos es consecuencia de la combinación de sus efectos inotrópicos y cronotrópicos negativos⁵⁹. La reducción de la frecuencia cardíaca en reposo y la amortiguación de la respuesta de la frecuencia cardíaca al estrés fisiológico reducen la demanda de oxígeno del miocardio por debajo del nivel al que se produce la isquemia. La prolongación de la diástole mejora la perfusión coronaria y la disminución de la contractilidad del miocardio reduce también la isquemia.

Los BB deben utilizarse con precaución en los pacientes ancianos, sobre todo en los que presentan una enfermedad del sistema de conducción conocida o se sospecha su presencia, ya que pueden desencadenar un bloqueo auriculoventricular de un grado superior. Los BB están contraindicados en los pacientes con un bloqueo auriculoventricular de grado alto o con una disfunción del nódulo sinusal que no son portadores de marcapasos. En los pacientes con enfermedades obstructivas graves de las vías aéreas (asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica), el empleo de BB debe iniciarse con precaución, y se debe optar preferentemente por fármacos con selectividad para el bloqueo de los receptores β_1 (como metoprolol o bisoprolol) para evitar que se desencadene un

broncospasmo. El atenolol, un fármaco selectivo β_1 , se excreta por el riñón y no se recomienda su uso en los pacientes de edad avanzada con una reducción del filtrado glomerular.

Bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Aunque los IECA no tienen ningún efecto directo en los síntomas anginosos, excepto por la reducción de la poscarga, que reduce el trabajo miocárdico, aportan un efecto beneficioso significativo en los pacientes con una EC crónica. En el ensayo *Heart Outcomes Prevention Evaluation* (HOPE) se estudió a pacientes con diagnóstico de EC, enfermedad arterial periférica o ictus, o con diabetes mellitus junto con otro factor de riesgo de EC, y se les asignó aleatoriamente un tratamiento con ramipril o con placebo⁶⁰. En un total de 2.755 pacientes de edad ≥ 70 años (el 58,1% con angina estable) del estudio HOPE, los tratados con ramipril presentaron unas tasas significativamente inferiores de muerte cardiovascular (razón de riesgos [HR] = 0,71; $p = 0,003$), infarto de miocardio (HR = 0,75; $p = 0,006$) e ictus (HR = 0,69; $p = 0,013$)⁶¹. En el ensayo *European Trial on Reduction of Cardiac Events with Perindopril in Patients with Stable Coronary Artery Disease* (EUROPA), el 31% de los 12.000 pacientes tenían más de 65 años; el tratamiento con perindopril se asoció a una reducción del 20% en el riesgo relativo ($p = 0,0003$) de la variable de valoración principal combinada formada por muerte cardiovascular, IAM y parada cardíaca⁶². No obstante, es importante señalar que el 81% de los pacientes del estudio EUROPA no presentaban angina en el momento de la inclusión.

El tercer estudio importante en el que se ha evaluado el uso de IECA en la EC estable sin insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) es el ensayo *Prevention of Events with Angiotensin Converting Enzyme Inhibition* (PEACE), cuyos resultados fueron contrarios a los de los estudios previos⁶³. En el ensayo PEACE participaron 8.290 pacientes (media de edad, 64 años; un 11% de edad > 75 años) con EC crónica a los que se asignó aleatoriamente el tratamiento con trandolapril o placebo. El objetivo combinado de muerte cardíaca, IAM y revascularización no presentó diferencias significativas entre los dos grupos. Estos ensayos se combinaron en un metaanálisis en el que se observó que el uso de IECA reducía significativamente la mortalidad por cualquier causa, la mortalidad cardiovascular, los IAM no mortales y el ictus (el 10,7 frente al 12,8%; OR = 0,82; $p < 0,0001$)⁶⁴.

Las guías actualizadas de ACC/AHA para el manejo de la EC estable incluyen como recomendación de clase I que se inicie tratamiento con IECA (o con antagonistas del receptor AT1 de la angiotensina II [ARA-II]), en los pacientes que no toleran los IECA) en los casos de EC estable de riesgo intermedio o alto (p. ej., factores de riesgo no controlados o ausencia de revascularización), junto con una recomendación de clase IIA para el uso de esos fármacos en los pacientes en menos riesgo⁵⁸. Hay indicación clara para el uso de IECA en los pacientes con una FEVI del 40% o inferior y en los que presentan como comorbilidad hipertensión, diabetes o enfermedad renal crónica.

Nitratos, calcioantagonistas y otros fármacos antianginosos. Los nitratos y los antagonistas del calcio (ACa) están indicados para el alivio de la angina en los pacientes con EC, pero no aportan un efecto beneficioso en cuanto a la supervivencia⁵⁹. La nitroglicerina sublingual tiene un inicio de acción rápido, de alrededor de 1-3 min, y se ha venido utilizando clínicamente de manera efectiva desde 1878. Las formulaciones de acción prolongada, como mononitrato o dinitrato de isosorbida, se prescriben con frecuencia a los pacientes con angina crónica. Son menos efectivas que la nitroglicerina sublingual para el alivio de la angina y pueden conducir a la aparición de tolerancia, que puede aparecer después de sólo 12 h de empleo. Los ACa tratan la angina mediante una vasodilatación coronaria y un cierto efecto inotrópico negativo. Los

ACa dihidropiridínicos (DHP) (como amlodipino, nifedipino y felodipino) son fármacos más selectivos, con menos efectos inotrópicos negativos que los no DHP (verapamilo y diltiazem). Los ACa no DHP tienen, además, un significativo efecto cronotrópico negativo. Dados sus efectos inotrópicos negativos, los ACa no DHP están contraindicados tras un IAM extenso y en pacientes con depresión de la FEVI⁶⁵. Los ACa DHP parecen ser seguros en los pacientes con una reducción de la FEVI⁶⁶. Debe evitarse el uso de nifedipino de acción corta, pero la formulación de nifedipino de acción prolongada es segura y eficaz para el alivio de la angina en pacientes con hipertensión^{67,68}. Un nuevo fármaco antianginoso, la ranolazina, ha mostrado una reducción de la angina sin causar deterioro hemodinámico⁶⁹. Un análisis de subgrupo de los pacientes ancianos estudiados en los ensayos clínicos de ranolazina ha mostrado una eficacia similar a la que se da en los pacientes de menos edad, sin que hubiera diferencias en cuanto a los acontecimientos adversos graves⁷⁰.

Angina inestable/infarto de miocardio sin elevación del ST

Aunque los pacientes de edad ≥ 75 años suponen entre el 32 y el 38% de los sujetos que sufren un síndrome coronario agudo sin elevación del ST (SCASEST) en los estudios de registros, son sólo un 18% de la población en estudio en los ensayos clínicos⁷¹. Los pacientes ancianos presentan mayor riesgo de complicaciones tanto del episodio de SCASEST como de las intervenciones terapéuticas. La escasez de evidencias sobre el tratamiento del SCASEST en los ancianos ha llevado a discrepancias importantes en función de la edad.

Tratamiento antiagregante plaquetario (oral). El tratamiento con AAS es la piedra angular del manejo de la EC crónica y las formas de presentación agudas. El uso de AAS en los ancianos durante el IAM y de forma crónica después redujo notablemente los eventos vasculares y la mortalidad⁵⁷. Clopidogrel es eficaz también como antiagregante plaquetario adyuvante. El subanálisis del ensayo *Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Ischemic Events* (CURE), en el que se incluyó a pacientes de edad ≥ 65 años, mostró una reducción del riesgo absoluto del 2% de los episodios de IAM no mortal, muerte cardíaca e ictus, que fue similar al efecto observado en los pacientes de menos edad⁷². Se recomienda una combinación de AAS y clopidogrel para los pacientes de alto riesgo (incluidos los ancianos)⁷³. Cuando se emplea un tratamiento antiagregante plaquetario combinado doble, las dosis de AAS de entre 75 y 150 mg son igual de efectivas que las dosis superiores, y tienen una seguridad superior en cuanto a las hemorragias digestivas^{57,74}. El más reciente de los antiagregantes plaquetarios orales actualmente existentes, prasugrel, es eficaz para reducir los episodios de muerte cardíaca, IAM o ictus, pero se asocia a un aumento de las hemorragias en comparación con clopidogrel⁷⁵. Los pacientes de 75 o más años obtuvieron un efecto beneficioso clínico inferior con prasugrel según un análisis *post-hoc*; serán necesarios más datos de ensayos clínicos antes de que pueda recomendarse el uso de prasugrel en esa población.

Tratamiento antiagregante plaquetario (intravenoso). Los inhibidores de la glucoproteína (GP) IIb/IIIa son los únicos fármacos antiagregantes plaquetarios de administración intravenosa comercializados en Estados Unidos. Los dos antagonistas de la GPIIb/IIIa de molécula pequeña son tirofiban y eptifibatida, y ambos tienen indicaciones en el tratamiento del SCASEST⁷³. El ensayo clínico aleatorizado más reciente en el que se ha utilizado tirofiban en el SCASEST es el estudio *Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms* (PRISM-PLUS), que mostró un efecto beneficioso

significativo a los 7 días con una combinación de heparina y tirofiban en comparación con cada uno de estos fármacos utilizado solo⁷⁶. Esta reducción de muerte, IAM e isquemia se evidenció tanto en los pacientes de edad avanzada como en los más jóvenes. El primer ensayo en el que se investigó el uso de eptifibatida en pacientes con SCASEST, el estudio *Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy* (PURSUIT), mostró una reducción significativa de las muertes y los IAM en el conjunto de la población en estudio, pero no se observó un efecto beneficioso en los pacientes de 65 o más años⁷⁷. En un análisis de seguimiento de subgrupos, los pacientes de 60 a 79 años presentaron reducciones significativas de muerte e IAM, pero los de 80 o más mostraron unas tasas de mortalidad e IAM superiores a los 30 días, así como mayor riesgo de hemorragia⁷⁸. Un metaanálisis de los ensayos de GPIIb/IIIa mostró una tendencia a la reducción del efecto beneficioso en los pacientes de edad avanzada, de tal manera que los de más de 59 años no presentaban un beneficio significativo⁷⁹. Muy recientemente, el ensayo *Early Glycoprotein IIb/IIIa Inhibition in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome* (EARLY-ACS) ha asignado aleatoriamente a los pacientes el tratamiento con eptifibatida «inicial» (*upstream*) (12 h o más antes de la angiografía) o placebo, con un uso provisional de eptifibatida tras la angiografía («tardío» [*downstream*])⁸⁰. La variable de valoración formada por muerte, IAM y revascularización no mostró diferencias significativas entre el uso inicial y el tardío de eptifibatida para el conjunto de la población ni para el subgrupo de edad ≥ 75 años. En el ensayo *Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy* (ACUITY), se evaluó el uso de inhibidores de la GPIIb/IIIa junto con heparina o bivalirudina en comparación con el tratamiento con bivalirudina sola en pacientes con SCASEST a los que se aplicaba un tratamiento invasivo⁸¹. Este ensayo no mostró un efecto beneficioso de ninguna de estas estrategias en cuanto a muerte, IAM o revascularización, pero sí hubo una reducción significativa del riesgo de hemorragia en el grupo tratado con bivalirudina sola. Un análisis de subgrupo preespecificado en los pacientes de edad ≥ 75 años mostró unos resultados similares a los del estudio global, sin que se apreciaran cambios en el riesgo de la variable de valoración isquémica, y con una reducción absoluta de los episodios hemorrágicos aún mayor (reducción del riesgo absoluto de hemorragia mayor del 3,1%; $p < 0,05$) que la de los pacientes de menos edad⁸².

Una revisión de la literatura sobre el uso inicial de anti-GPIIb/IIIa en pacientes ancianos mostró que el efecto beneficioso general era escaso o equívoco, sin que se apreciaran diferencias en los resultados con el uso inicial en comparación con el uso tardío⁸³. Su uso se asocia a un aumento sustancial del riesgo de hemorragia en los pacientes de más edad, en comparación con el empleo de heparina o bivalirudina solas. Dado que los posibles efectos beneficiosos de la inhibición de la GPIIb/IIIa se demostraron principalmente en pacientes a los que se aplicaba una estrategia invasiva, estos fármacos no deben utilizarse en pacientes ancianos en los que se emplea una estrategia conservadora/no invasiva. Es necesario ajustar la dosis según el peso y la función renal; el riesgo de hemorragia en los pacientes ancianos aumenta con frecuencia en un grado aún mayor debido al empleo inadvertido de sobredosis.

Tratamiento antitrombótico. La heparina ha sido durante mucho tiempo la piedra angular del tratamiento agudo del IAM y la angina inestable. En las últimas dos décadas, los ensayos de comparación de las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) con la heparina no fraccionada (HNF) han producido resultados discordantes⁷¹. No hay datos que favorezcan claramente a un fármaco frente a otro. Al igual que ocurre con los inhibidores de la GPIIb/IIIa, debe prestarse atención a las guías de posología basadas en el peso y la función renal. Fondaparinux, un inhibidor del factor Xa, se ha comparado

con enoxaparina, una HBPM, en pacientes con SCASEST; no se observó un efecto beneficioso significativo en los pacientes de edad avanzada en cuanto a la variable de valoración combinada de eventos cardiacos, pero sí hubo una reducción significativa de las hemorragias⁸⁴. Serán necesarios más datos de ensayos clínicos antes de que pueda recomendarse el uso de fondaparinux para el uso clínico habitual en pacientes ancianos.

En los pacientes con SCASEST a los que se aplica una estrategia invasiva, bivalirudina es una opción terapéutica excelente^{81,82}. Los resultados del ensayo ACUITY mostraron que bivalirudina ejerce unos efectos similares en cuanto a las variables de valoración isquémicas, pero es superior en cuanto al riesgo de hemorragia, que es un motivo importante de preocupación en los pacientes ancianos. Por esta razón, en muchos centros, bivalirudina ha pasado a ser un fármaco muy utilizado para la anticoagulación en los pacientes ancianos a los que se practica angiografía y revascularización coronarias.

Tratamiento invasivo temprano frente a tratamiento conservador. La decisión más importante en el manejo del SCASEST en pacientes ancianos es la relativa al empleo de una angiografía coronaria invasiva. Los resultados de los ensayos iniciales parecieron ser favorables a un enfoque inicial conservador en los pacientes de edad avanzada; sin embargo, en ensayos más recientes (con un uso más amplio de los tratamientos modernos, como clopidogrel y los *stents* coronarios) se ha observado un efecto beneficioso con una estrategia invasiva temprana en pacientes seleccionados⁷³. Dos ensayos clínicos amplios recientes han comparado las distintas estrategias en pacientes con SCASEST. En el ensayo *Treat Angina with Aggrastat and Determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy-Thrombolysis in Myocardial Infarction* (TACTICS-TIMI 18), se estudió a 2.220 pacientes (media de edad, 62 años; un 44% de los pacientes con edad ≥ 65 años) tratados con AAS, heparina y tirofiban, a los que se asignó aleatoriamente una estrategia inicial no invasiva o una estrategia invasiva temprana⁸⁵. En los pacientes asignados a la estrategia invasiva temprana se realizó una angiografía en un plazo de 48 h tras la asignación aleatoria. En los pacientes del grupo de tratamiento conservador sólo se realizó la angiografía si había características que indicaran riesgo elevado en la prueba de esfuerzo, una recurrencia grave de la isquemia durante la hospitalización inicial o una isquemia documentada en el seguimiento. Globalmente, en el 98% de los pacientes de la estrategia invasiva se realizó una angiografía coronaria y en el 64% se practicó una revascularización durante la hospitalización inicial o durante el periodo de seguimiento de 6 meses, en comparación con el 61% de los pacientes de la estrategia conservadora en los que se llevó a cabo un cateterismo y el 45% a los que se practicó una revascularización. La variable de valoración combinada formada por muerte, IAM y hospitalización por un síndrome coronario agudo en un plazo de 6 meses fue significativamente inferior en el grupo de estrategia invasiva, en comparación con la estrategia conservadora inicial (el 15,9 frente al 19,4%; $p = 0,025$). El efecto beneficioso de la estrategia invasiva temprana se produjo fundamentalmente en los pacientes con puntuaciones de riesgo TIMI intermedias o altas y en los que tenían cifras de troponina anormales. En un análisis de subgrupo, los pacientes de 75 o más años tratados con la estrategia invasiva presentaron una reducción del riesgo absoluto superior a la de los pacientes de menos edad (el 10,8 frente al 21,6%; $p = 0,02$). Se observó un riesgo de hemorragia superior en los pacientes ancianos tratados de forma invasiva (el 16,6 frente al 6,5%; $p = 0,009$).

En el ensayo *Invasive Versus Conservative Treatment in Unstable Coronary Syndromes* (ICTUS) se estudió a 1.200 pacientes, a los que se asignó aleatoriamente una angiografía en un plazo de 48 h, además de un tratamiento médico intensivo (que incluía AAS y

enoxaparina según el protocolo del estudio, con uso de clopidogrel según las recomendaciones) o el tratamiento médico solo, seguido de una prueba de esfuerzo previa al alta⁸⁶. En el grupo de estrategia conservadora o «selectivamente invasiva», los pacientes fueron remitidos a angiografía sólo si presentaban isquemia refractaria o inestabilidad o si la prueba de esfuerzo revelaba isquemia significativa. En el seguimiento de 1 año, al 99% de los pacientes del grupo de tratamiento invasivo se les había practicado una angiografía y al 79%, una revascularización, en comparación con el 67 y el 54% de los pacientes del grupo de estrategia selectiva. Se observó una diferencia en el tratamiento médico de ambos grupos, de manera que al 61% de los pacientes del grupo de tratamiento invasivo temprano se les prescribió clopidogrel en el momento del alta, en comparación con el 49% de los pacientes del grupo de estrategia selectivamente invasiva. Los resultados a 1 año no mostraron diferencias significativas en cuanto a la variable de valoración principal formada por muerte, IAM y rehospitalización. Esta ausencia de diferencias significativas se observó también en la subpoblación de mayor edad. En un metaanálisis realizado en 2010 de estos dos ensayos junto con el ensayo anterior *Fragmin and Fast Revascularization During Instability in Coronary Artery Disease* (FRISC-II), se observó un efecto beneficioso muy significativo (en cuanto a la muerte o el IAM) con una estrategia invasiva sistemática en los pacientes en alto riesgo, y un beneficio menor, pero que continuaba siendo estadísticamente significativo, en los pacientes con riesgo intermedio en un seguimiento de 5 años⁸⁷. Estos estudios prospectivos y aleatorizados, al igual que los datos observacionales sobre la revascularización en pacientes ancianos con SCASEST, respaldan la recomendación de ACC/AHA de que los pacientes con indicadores de riesgo elevado de mala evolución (incluidos los ancianos) según las estimaciones realizadas con las puntuaciones de riesgo, como las del TIMI o *Global Registry of Acute Coronary Events* (GRACE), deben ser tratados con una estrategia invasiva temprana, a menos que esta esté contraindicada⁷³. A pesar de estas recomendaciones y de los datos que indican que los pacientes ancianos tienen mayor riesgo de mala evolución y obtienen la máxima reducción del riesgo absoluto con un tratamiento invasivo, continúa habiendo una discrepancia significativa entre los pacientes de menos edad y los ancianos que son remitidos para angiografía y revascularización.

Infarto de miocardio con elevación del ST

Tratamiento fibrinolítico. En múltiples ensayos que han establecido el tratamiento fibrinolítico del infarto agudo de miocardio con elevación del ST (IAMCEST) se ha incluido a pocos o ningún paciente de edad > 75 años; sin embargo, un metaanálisis de ensayos del tratamiento fibrinolítico llegó a la conclusión de que, en ausencia de contraindicaciones conocidas, los fibrinolíticos son eficaces en los pacientes de más edad⁸⁸. Un análisis de pacientes ancianos (edad ≥ 75 años) de ensayos del tratamiento trombolítico para el IAMCEST puso de manifiesto una reducción de la mortalidad relativa del 15% ($p = 0,03$)^{89,90}. Dado que muchos pacientes de edad avanzada acuden a centros médicos que no disponen de medios para realizar una ICP de urgencia, la eficacia documentada de la fibrinólisis en los ancianos es útil para determinar la estrategia de tratamiento, como se comenta más adelante.

Las indicaciones para la fibrinólisis en los pacientes ancianos con IAMCEST son las mismas que para los pacientes de menos edad; sin embargo, en los pacientes ancianos es más probable la existencia de contraindicaciones para el uso de fibrinolíticos⁹¹. La complicación más devastadora del tratamiento trombolítico es la hemorragia intracraneal (HIC). Aunque la incidencia de HIC aumenta en los pacientes ancianos, la tasa se mantiene baja, incluso en los individuos muy ancianos (el 2,9% en los pacientes de más de 85 años)⁹². La elección del fármaco fibrinolítico en los

pacientes ancianos puede ser importante, y tenecteplasa se ha asociado a una frecuencia de HIC significativamente menor que la del activador de plasminógeno tisular en un ensayo, aunque ninguno de los dos fármacos mostró superioridad en cuanto a los resultados cardiacos⁹³. El uso de heparina adyuvante parece influir en las tasas de HIC. En los estudios iniciales, enoxaparina, una HBPM, se asoció a una mejora del efecto beneficioso clínico en comparación con heparina, pero con un aumento significativo del riesgo de HIC, la mayoría de las veces en pacientes de más de 75 años⁹⁴. Se planteó la hipótesis de que esto se debía al empleo de dosis excesivas en estos pacientes, dado que no se utilizó un ajuste de la dosis de enoxaparina en función de la edad o la función renal. En un estudio posterior no se observó un aumento de las tasas HIC al administrar enoxaparina a dosis de 0,75 mg/kg cada 12 h, sin un bolo intravenoso inicial. La variable de valoración primaria formada por muerte e IAM fue más frecuente en el grupo tratado con HBPM que en el tratado con HNF como terapia adyuvante (el 9,9 frente al 12%; $p < 0,001$), aunque el riesgo de hemorragia mayor aumentó (el 2,1 frente al 1,4%; $p < 0,001$)⁹⁵.

Intervención coronaria percutánea. Dado que la hemorragia mayor y la HIC constituyen los principales motivos de preocupación con el uso de fármacos trombolíticos en los ancianos, y una estrategia invasiva en el SCASEST parece ser superior en los pacientes en alto riesgo, el uso de una ICP primaria tiene una presunta ventaja respecto a la fibrinólisis en adultos ancianos con IAMCEST. Esta suposición rara vez se ha evaluado en ensayos clínicos aleatorizados con un número elevado de pacientes ancianos, pero los datos existentes la respaldan⁸⁸. El *Zwolle Myocardial Infarction Study Group* llevó a cabo un ensayo clínico aleatorizado del tratamiento del IAMCEST en pacientes de más de 75 años⁹⁶. Se estudió a pacientes sin contraindicaciones para la fibrinólisis a los que se asignó aleatoriamente una ICP primaria o estreptoquinasa. El reclutamiento de pacientes para el ensayo se interrumpió prematuramente a causa de que la supervisión de la seguridad mostró una diferencia significativa en los resultados, favorable a la ICP primaria. A pesar de que sólo se reclutó para el estudio a 87 pacientes, se observó una reducción del riesgo absoluto (de la variable de valoración combinada formada por muerte, IAM e ictus) de un 20% ($p = 0,01$) a los 30 días en los pacientes a los que se practicó una ICP en comparación con los tratados con una infusión de estreptoquinasa. Los investigadores del grupo *Primary Coronary Angioplasty Trialists* (PCAT) combinaron los datos de 11 ensayos aleatorizados, en los que un total de 640 pacientes eran de 70 o más años, y observaron un efecto beneficioso significativo de la mortalidad en el grupo de ICP primaria en comparación con el de tratamiento con fármacos fibrinolíticos a los 30 días (el 13,3 frente al 23,6%; $p < 0,05$)⁹⁷. Un segundo análisis del PCAT de 22 ensayos indicó que los pacientes de edad avanzada obtenían un efecto beneficioso con la ICP primaria superior que en los de menos edad, con una reducción absoluta de la mortalidad de un 6,9% en los pacientes de 85 o más años, en comparación con una reducción del 1% en los de menos de 65^{88,98}. A la luz de estos resultados, los pacientes ancianos que presentan un IAMCEST de inicio reciente debieran ser tratados preferentemente con una ICP primaria, a menos que haya un retraso significativo en la realización de la angiografía/ICP, en cuyo caso debiera utilizarse fibrinólisis, salvo en presencia de contraindicaciones.

Arritmias

Fibrilación auricular

La fibrilación auricular es la arritmia clínicamente significativa más frecuente en los ancianos y su incidencia aumenta con la edad⁹⁹. En el tratamiento de la fibrilación auricular, las dos

cuestiones más importantes son las estrategias de control de la frecuencia frente a las de control del ritmo y la anticoagulación.

Control de frecuencia frente a control del ritmo. En nueve ensayos clínicos amplios, aleatorizados y controlados, se han comparado estrategias farmacológicas de control de la frecuencia con estrategias de control del ritmo. De ellos, cuatro se han combinado en un metaanálisis de más de 5.000 pacientes, aunque 4.060 de estos pacientes fueron incluidos en el único ensayo, el estudio *Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM)*^{100,101}. Dado que los resultados del metaanálisis se correspondieron muy exactamente con los del ensayo AFFIRM, comentaremos este ensayo por separado con mayor detalle. Los investigadores del AFFIRM asignaron aleatoriamente a los pacientes a un control del ritmo con un fármaco antiarrítmico elegido por el médico encargado del tratamiento o a un control de la frecuencia con un fármaco elegido para ello por el médico encargado del tratamiento. Los objetivos establecidos para el control de la frecuencia fueron de 80 lpm en reposo y 110 lpm durante una prueba de 6 min de marcha. En el grupo de control de la frecuencia se exigió el empleo de anticoagulación, y este tratamiento se recomendó en el grupo de control del ritmo; el 85% de los pacientes del grupo de control de la frecuencia y el 70% de los del grupo de control del ritmo recibieron tratamiento con warfarina. Tras una media de seguimiento de 3,5 años, no hubo diferencias significativas de mortalidad entre los grupos de control de la frecuencia y control del ritmo; sin embargo, las tasas de hospitalización y los acontecimientos adversos asociados a la medicación fueron mayores en el grupo de control del ritmo¹⁰⁰. En un análisis de subgrupo predefinido, se observó un aumento estadísticamente significativo del riesgo de muerte en los pacientes de edad ≥ 65 años tratados con la estrategia de control del ritmo. El control de la frecuencia fue también superior en los pacientes con EC y en los pacientes sin ICC.

En los pacientes con ICC y fibrilación auricular, el ensayo *Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure* observó que, en los individuos con FEVI $\leq 35\%$, ICC sintomática y fibrilación auricular, no había diferencias significativas en cuanto a la variable de valoración principal consistente en muerte cardiaca (el 27% del grupo de control del ritmo frente al 25% del grupo de control de la frecuencia; $p = 0,59$)¹⁰². Aunque no se presentó un análisis del subgrupo de pacientes ancianos, los investigadores indicaron que no había diferencias significativas en los resultados en ningún subgrupo.

La intensidad del control de la frecuencia es una cuestión que se plantea con frecuencia, y fue abordada por el ensayo *Rate Control Efficacy in Permanent Atrial Fibrillation: a Comparison Between Lenient Versus Strict Rate Control II (RACE II)*¹⁰³. Los investigadores del RACE II observaron que un control de la frecuencia poco estricto (objetivo de frecuencia cardiaca en reposo < 110 lpm) tenía unos resultados en el seguimiento de 3 años que eran no inferiores a los de los pacientes en los que se aplicaba un control estricto de la frecuencia (objetivo de frecuencia cardiaca < 80 lpm en reposo y < 110 lpm con el ejercicio). También observaron que el control poco estricto era más fácil de alcanzar y que los síntomas de fibrilación auricular y la clase NYHA en la que se encontraban los pacientes eran similares en los dos grupos.

Durante la última década, se ha generalizado el uso de las técnicas de ablación percutáneas. Sin embargo, los datos relativos al uso de la ablación percutánea en pacientes de edad avanzada son escasos¹⁰⁴. En varios estudios pequeños, en su mayor parte retrospectivos, de la ablación de la fibrilación auricular en pacientes ancianos, la intervención ha resultado en general segura y eficaz, con unas tasas de éxito similares a las observadas en pacientes de menos edad. Serán necesarios más datos de estudios

prospectivos y aleatorizados antes de que pueda recomendarse ampliamente la ablación en los pacientes ancianos.

Una estrategia de control poco estricto de la frecuencia parece más apropiada para el manejo general de la fibrilación auricular en los ancianos. Cuando los pacientes presentan síntomas graves persistentes por los paroxismos de la fibrilación auricular, el inicio de un tratamiento antiarrítmico parece razonable, bien entendido que esta estrategia no elimina la necesidad de una anticoagulación apropiada para la prevención del ictus.

Anticoagulación. La edad es un factor de riesgo independiente para el ictus en los pacientes con fibrilación auricular, de tal manera que el riesgo de ictus aumenta en 1,4 veces por década¹⁰⁵. A pesar de ello, la anticoagulación apropiada se prescribe de manera insuficiente en los pacientes ancianos con fibrilación auricular. La elección de la estrategia de prevención del ictus es complicada y se han desarrollado sistemas de puntuación del riesgo para facilitar a los médicos la toma de decisiones. La puntuación de riesgo más popular en Estados Unidos, la CHADS₂ (un acrónimo basado en los términos ingleses CHF, Hypertension, Age >75 , Diabetes Mellitus, and Prior Stroke or Transient Ischemic Attack; es decir ICC, hipertensión, edad > 75 años, diabetes mellitus e ictus o accidente isquémico transitorio previos), incorpora la edad y la comorbilidad para estimar el riesgo de ictus en los pacientes con fibrilación auricular no valvular^{106,107}. La práctica habitual consiste en prescribir warfarina a los pacientes con una puntuación CHADS₂ ≥ 2 y utilizar AAS para los pacientes con puntuaciones inferiores¹⁰⁸. Dada su elevada incidencia de comorbilidad, la mayor parte de los pacientes ancianos se encuentran en la categoría de mayor riesgo, por lo que está indicada la anticoagulación con warfarina. Muchos médicos son reacios a prescribir un tratamiento con warfarina a pacientes de edad avanzada, debido a la preocupación existente respecto a la hemorragia y la HIC¹⁰⁹. En una revisión de 472 pacientes (media de edad, 77 años) en los que se instauró un tratamiento con warfarina por fibrilación auricular, se observó que un 26% de los pacientes de 80 o más años abandonaron el tratamiento con warfarina en el plazo de 1 año, la mayoría de las veces a causa de la preocupación por la seguridad¹¹⁰. En esta cohorte retrospectiva, la tasa de hemorragias mayores en los pacientes de 80 o más años fue de 13,1 cada 100 años-persona, en comparación con 4,7 en los menores de 80 años ($p = 0,009$). El riesgo de hemorragia aumentó drásticamente en los pacientes con razón normalizada internacional (INR) ≥ 4 y en los pacientes con puntuaciones CHADS₂ ≥ 3 . Este aumento simultáneo del riesgo de hemorragia y del riesgo de ictus crea un dilema terapéutico, abordado por el ensayo *Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged (BAFTA)*, en el que se estudió a 973 pacientes de 75 o más años, a los que se asignó aleatoriamente el tratamiento con AAS (75 mg/día) o con warfarina (objetivo de INR, 2-3)¹¹¹. El objetivo principal fue la combinación de los eventos clínicos catastróficos que se ha comentado antes (ictus, HIC o embolia arterial). El objetivo principal se produjo en el 1,8% de los pacientes tratados con warfarina, en comparación con el 3,8% de los pacientes tratados con AAS ($p = 0,003$). No se observaron diferencias significativas en las tasas de hemorragias extracraniales entre los grupos. A la luz de esta información, la relación riesgo-beneficio total de la anticoagulación con warfarina en los pacientes ancianos con fibrilación auricular es favorable al tratamiento; sin embargo, la decisión continúa siendo complicada y los factores de cada paciente individual, como el riesgo de caídas y el cumplimiento de la medicación, desempeñan un papel importante. Cuando se adopta la decisión de utilizar anticoagulación con warfarina, se recomienda una vigilancia estricta de los valores de INR¹⁰⁹.

Un nuevo fármaco oral para la anticoagulación en la fibrilación auricular recientemente autorizado en Estados Unidos es el dabigatrán, un inhibidor directo de la trombina que se administra

por vía oral. En el ensayo *Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy* (RE-LY), se estudió a 18.113 pacientes a los que se asignó aleatoriamente el tratamiento con warfarina (objetivo de INR, 2-3) o dabigatrán 110 o 150 mg dos veces al día, y se realizó un seguimiento de 2 años¹¹². Por lo que respecta al objetivo principal compuesto de ictus y embolia sistémica, el dabigatrán 150 mg fue superior a la warfarina (el 1,11 frente al 1,69%; $p < 0,001$) y el dabigatrán 110 mg no fue inferior a la warfarina (el 1,53%; $p < 0,001$). Las tasas de hemorragias mayores fueron del 3,36% en el grupo de warfarina en comparación con el 2,71% en el grupo de dabigatrán 110 mg ($p = 0,003$) y el 3,11% en el grupo de dabigatrán 150 mg ($p = 0,31$). Estos resultados son alentadores, puesto que abordan tanto la eficacia en la prevención del ictus como el riesgo de hemorragia mayor, y parecen aplicables a la mayor parte de los individuos de edad avanzada; la media de edad de la población en estudio era 72 años. Sin embargo, el dabigatrán se excreta principalmente por vía renal y en este ensayo se excluyó a los pacientes con disfunción renal significativa¹¹³. Aunque las diferencias en los objetivos de valoración fueron estadísticamente significativas, la relevancia clínica es moderada, puesto que el número que es necesario tratar con dabigatrán 110 mg para prevenir un episodio de hemorragia mayor a los 2 años es 153. El fármaco parece tener utilidad en pacientes en los que mantener la INR dentro de los límites terapéuticos deseados ha resultado históricamente difícil y en aquellos en los que el riesgo de ictus es elevado pero hay episodios hemorrágicos significativos con warfarina. A medida que se disponga de más experiencia con el empleo del dabigatrán, se irá aclarando mejor su papel en la anticoagulación en los pacientes ancianos.

Arritmias ventriculares y muerte súbita cardiaca

Prevención secundaria. Los ensayos en que se ha evaluado el tratamiento de los pacientes con arritmias ventriculares sintomáticas, incluida la muerte súbita cardiaca (MSC), han mostrado de manera concluyente que los cardioversores desfibriladores implantables (CDI) son superiores al tratamiento antiarrítmico para la prevención de la mortalidad¹¹⁴⁻¹¹⁷. Existen menos datos sobre la prevención secundaria de la MSC en los ancianos. En un metaanálisis de tres ensayos de prevención secundaria, en los que participaron 1.866 pacientes (252 de los cuales tenían 75 o más años), se observó que la implantación de un CDI no reducía las muertes por todas las causas ni las muertes arrítmicas en los pacientes de edad ≥ 75 años¹¹⁸. Esta observación no anula la recomendación actual de implantación de un CDI para la prevención secundaria de la MSC. Sin embargo, es preciso considerar cuidadosamente otros trastornos que limitan la vida o posibles contraindicaciones para la implantación de un CDI, puesto que la eficacia a edades avanzadas no se ha demostrado de forma concluyente¹¹⁹.

Prevención primaria. Los ensayos de prevención primaria han mostrado un efecto beneficioso en la mortalidad de los pacientes con la implantación de un CDI en presencia de una reducción de la FEVI¹²⁰⁻¹²⁶. Sin embargo, de manera similar a lo que ocurre en los ensayos de prevención secundaria, muchos de los análisis de subgrupos no han mostrado un efecto beneficioso en los pacientes de edad avanzada. Tan sólo un análisis de subgrupos de un ensayo prospectivo ha mostrado efecto beneficioso de la implantación de un CDI en pacientes ancianos, el ensayo *Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II* (MADIT II). En dicho estudio, los pacientes con IAM y FEVI $\leq 30\%$ fueron asignados aleatoriamente a tratamiento médico o implantación de un CDI¹²². En los pacientes de 70 o más años (una subpoblación predefinida, formada por 436 pacientes) se observó efecto beneficioso con la implantación del CDI. En un análisis *post-hoc* de pacientes del MADIT II de edad

≥ 75 años ($n = 204$), se observó efecto beneficioso no significativo de la implantación de un CDI (HR = 0,56; IC del 95%, 0,29-1,08; $p = 0,08$)¹²⁷. En un estudio observacional de pacientes de Medicare en Estados Unidos, se observó un efecto beneficioso significativo de la implantación de un CDI en ancianos con una media de edad de 76 años¹²⁸.

En las guías de ACC/AHA para la implantación de un CDI, no se menciona la edad de forma específica. Sin embargo, el efecto beneficioso del CDI no se observa hasta 1 año después de la implantación y las guías recomiendan realizarla sólo en pacientes en quienes se prevé al menos 1 año de supervivencia en buen estado funcional¹¹⁹. En los pacientes con esperanza de vida inferior a 1 año o con comorbilidad grave, no debe implantarse un CDI. Aunque en muchos pacientes ancianos puede haber indicaciones para la implantación de un CDI sin que existan contraindicaciones claras, antes de proceder es preciso establecer la influencia de este tratamiento tanto en la duración de vida como en la calidad de vida y de muerte¹²⁹. Además, en los pacientes con CDI y enfermedades terminales, como los cánceres en estadio avanzado, es preciso comentar la asistencia en la fase terminal, con especial atención al momento de desactivación del CDI.

Insuficiencia cardiaca congestiva

La ICC es un problema frecuente en los ancianos; cada año, un 20% de los ingresos hospitalarios de pacientes de más de 65 años son atribuibles a la ICC¹³⁰. Aunque la ICC puede deberse a diversas causas, el factor contribuyente más frecuente en los ancianos es la EC, seguida de la hipertensión¹³¹. La morbilidad de la ICC en los ancianos está relacionada con la reducción de la reserva cardiaca, como se ha comentado antes, y con el número de comorbilidades, como la fibrilación auricular y la enfermedad renal crónica. La mortalidad de la ICC es alta, hasta una tercera parte de los pacientes ancianos fallecen en el plazo de 1 año tras la hospitalización inicial por ICC¹³².

Insuficiencia cardiaca sistólica

En los últimos 30 años se han realizado avances significativos en el tratamiento de la ICC con disfunción sistólica, con muchos productos farmacológicos que modifican favorablemente la evolución natural de la ICC. Estas medicaciones se prescriben ampliamente a los pacientes ancianos con ICC a pesar de que han estado infrarrepresentados en los ensayos clínicos.

Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina. Las guías de ACC/AHA recomiendan el empleo de IECA en todos los pacientes con ICC sistólica que no presentan contraindicaciones¹³³. Aunque en la mayor parte de los ensayos clínicos no se excluyó a los pacientes por criterios de edad, sí se excluyó a los pacientes con presión arterial baja y a los que tenían disfunción renal significativa. En un metaanálisis de 27 ensayos en los que se utilizaron IECA en pacientes con ICC sistólica, los mayores de 60 años presentaron reducciones significativas en mortalidad u hospitalización (OR = 0,79; IC del 95%, 0,66-0,95)¹³⁴. El único ensayo en el que hubo una ponderación significativa favorable a los ancianos fue el *Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study* (CONSENSUS), en el que la media de edad fue 71 años¹³⁵. Los pacientes con ICC sistólica de clase IV de la NYHA tratados con enalapril presentaron una reducción del 31% en el riesgo relativo de mortalidad ($p = 0,001$), en comparación con la terapia convencional de la ICC en ese momento, que consistía fundamentalmente en digoxina y diuréticos. En un estudio retrospectivo de más de 19.000 ancianos internados en residencias, se observó que los pacientes tratados con IECA presentaban una disminución relativa

de la mortalidad del 10%, en comparación con los tratados con digoxina sola¹³⁶. A pesar de las pocas evidencias que respaldan su uso, los IECA se recomiendan en los pacientes ancianos con insuficiencia cardíaca sistólica. Aunque el objetivo del tratamiento es utilizar dosis altas de IECA, las dosis iniciales en los ancianos deben ser bajas y el ajuste debe realizarse gradualmente, con análisis frecuentes del potasio y la creatinina en suero, así como con una evaluación de la posible aparición de hipotensión ortostática.

Antagonistas de receptores de angiotensina II. Aunque no están tan bien estudiados como los IECA en la ICC, los ARA-II son los únicos fármacos para los que existen ensayos clínicos aleatorizados amplios en la literatura sobre antagonismo de la angiotensina específicamente centrados en los ancianos: *Evaluation of Losartan in the Elderly* (ELITE) y ELITE II. La serie de ensayos ELITE ha estudiado a pacientes de más de 65 años de edad con ICC sintomática y FEVI reducida a los que se asignó aleatoriamente el tratamiento con captopril o losartán^{137,138}. El estudio ELITE mostró una tendencia no significativa a una mejor supervivencia en el grupo tratado con losartán; sin embargo, esto no se observó en el estudio más amplio ELITE II. En ambos estudios, el losartán se toleró mejor que el captopril, principalmente debido a la menor frecuencia de tos. En los análisis de subgrupos de los ensayos principales de valsartán y candesartán, los pacientes de edad ≥ 65 años presentaron un efecto beneficioso con el empleo de ARA-II, similar al de los pacientes de menos edad^{139,140}. En el programa global del *Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity* (CHARM), el análisis del subgrupo de 75 o más años mostró también un efecto beneficioso significativo en cuanto a muerte cardiovascular y hospitalización¹⁴⁰. Por último, los ARA-II se recomiendan como tratamiento para la ICC en los pacientes que no toleran los IECA¹³³.

Bloqueadores beta. Múltiples estudios amplios muestran que hay tres BB que se ha demostrado que son eficaces para reducir la mortalidad en los pacientes con ICC sistólica crónica: el bisoprolol, el carvedilol y el succinato de metoprolol de liberación prolongada¹⁴¹⁻¹⁴⁴. Un metaanálisis de cinco estudios en los que se utilizaron estos tres fármacos en más de 12.000 pacientes puso de manifiesto un efecto beneficioso significativo en cuanto a la mortalidad de los pacientes de 65 o más años (riesgo relativo = 0,76; IC del 95%, 0,64-0,9) comparados con los de menos edad¹⁴⁵. Por esta razón, se recomienda el uso de estos fármacos en los pacientes ancianos con ICC sistólica. En un ensayo aleatorizado y controlado por placebo, se ha estudiado el nebivolol, un nuevo BB, en 2.128 pacientes de 70 o más años con ICC (independientemente de la FEVI) que no recibían en ese momento tratamiento con BB¹⁴⁶. En el ensayo *Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors with Heart Failure* (SENIORS), tras un seguimiento medio de 21 meses, los pacientes tratados con nebivolol presentaron una reducción del 4,2% en el riesgo absoluto de un objetivo de valoración combinado de mortalidad e ingresos hospitalarios ($p = 0,039$). Así pues, parece razonable utilizar nebivolol en el tratamiento de los pacientes ancianos con insuficiencia cardíaca. Es necesaria una vigilancia cuidadosa de la frecuencia cardíaca al prescribir BB a pacientes ancianos.

Antagonistas de aldosterona. En tres ensayos amplios, aleatorizados y controlados, se ha mostrado la eficacia de antagonizar la aldosterona con espironolactona o eplerenona en pacientes con ICC sistólica y síntomas de leves a graves, así como tras el infarto de miocardio¹⁴⁷⁻¹⁴⁹. En el ensayo *Randomized Aldactone Evaluation Study* (RALES), se estudió a 1.663 pacientes con ICC sistólica de clase III o IV de la NYHA que ya recibían tratamiento con IECA y a los que se asignó aleatoriamente la administración de

espironolactona en dosis de 25 mg/día o placebo¹⁴⁷. La espironolactona se asoció a una reducción del 30% en el riesgo relativo (el 11% de reducción absoluta; $p < 0,001$) de mortalidad. Un análisis de subgrupo mostró un efecto beneficioso similar en los pacientes de 65 o más años.

El análisis de subgrupo del ensayo *Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study* (EPHESUS) para los pacientes de 65 o más años que habían sufrido un IAM reciente y tenían una FEVI $\leq 40\%$ no mostró mejoría alguna en este grupo de más edad, a diferencia de la notable mejoría observada en mortalidad y hospitalizaciones en los pacientes de menos edad¹⁴⁸. En cambio, los pacientes de edad ≥ 65 años del estudio *Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure* (EMPHASIS-HF) que presentaban síntomas de ICC leves (NYHA II) presentaron una reducción significativa de las tasas de una variable de valoración combinada de muerte cardíaca y hospitalización¹⁴⁹.

En los tres ensayos, se excluyó a los pacientes con una disfunción renal significativa (creatinina sérica de 2,5 o superior o filtración glomerular estimada de 30 ml/min o inferior) debido al riesgo de hiperpotasemia. En un estudio observacional realizado después del ensayo RALES, se puso de manifiesto un aumento de casi 4 veces en los ingresos hospitalarios por hiperpotasemia, con una mortalidad asociada que aumentó en 6 veces, relacionada temporalmente con un aumento de 4 veces en las tasas de prescripción de espironolactona¹⁵⁰. Esto pone de manifiesto la importancia de un seguimiento estricto de la concentración sérica de potasio tras instaurar un tratamiento con antagonistas de aldosterona en pacientes ancianos con una enfermedad renal subclínica. Los pacientes con insuficiencia renal avanzada o en los que no se puede realizar un seguimiento estricto de la concentración sérica de potasio tienen una relación riesgo-beneficio desfavorable para el uso de antagonistas de aldosterona.

Tratamiento vasodilatador (nitratos e hidralazina). Los efectos beneficiosos del tratamiento vasodilatador en la insuficiencia cardíaca se pusieron de relieve en el primer ensayo clínico aleatorizado amplio llevado a cabo en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca sistólica crónica, el *Veterans Administration Cooperative Vasodilator in Heart Failure Trial* (V-HeFT), en el que se asignó aleatoriamente a los pacientes prazosina, una combinación de hidralazina y dinitrato de isosorbida o placebo¹⁵¹. La mortalidad relativa a los 2 años en el grupo de hidralazina-nitrato fue un 34% inferior a la observada con placebo ($p < 0,028$). No hubo efecto beneficioso alguno en el grupo tratado con prazosina en comparación con placebo. Este estudio se llevó a cabo en pacientes en los que los únicos otros tratamientos para la ICC eran digoxina y diuréticos. Se excluyó del ensayo a los pacientes tratados con BB, ACa u otros fármacos antihipertensivos no diuréticos. La aplicabilidad de los resultados de este ensayo a los ancianos está limitada porque la edad superior en el estudio fue 75 años y la media, 58. Un análisis de subgrupo no mostró diferencias de efecto en la mortalidad entre los pacientes menores de 60 años y los mayores¹⁵². En un estudio de seguimiento, el V-HeFT II, se evaluó el uso de enalapril (que en el estudio CONSENSUS se había demostrado que era eficaz en la ICC) en comparación con el tratamiento de hidralazina-nitrato¹⁵³. El enalapril fue superior a la combinación de hidralazina y dinitrato de isosorbida para reducir la mortalidad a los 2 años (el 18% del grupo de enalapril frente al 25% del grupo de hidralazina-nitrato; $p = 0,016$). Los investigadores del V-HeFT señalaron que los tratamientos de IECA e hidralazina-nitratos pueden utilizarse de manera combinada en los pacientes con ICC, ya que con ambos se ha demostrado un efecto beneficioso, en comparación con placebo, pero el ensayo para el estudio de esta combinación no se llevó a cabo hasta al cabo de otra década. Los investigadores del *African-American Heart*

Failure Trial (A-HeFT) estudiaron a 1.050 pacientes negros con ICC que ya estaban recibiendo un tratamiento estándar para la ICC (incluido un 69% de pacientes tratados con IECA y un 17% tratados con ARA-II)¹⁵⁴. Se asignó aleatoriamente a esos pacientes la adición de placebo o la combinación de dinitrato de isosorbida 40 mg tres veces al día e hidralazina 75 mg tres veces al día. El estudio se interrumpió prematuramente tras una media de seguimiento de 10 meses, debido a una tasa de mortalidad significativamente superior en el grupo placebo en comparación con el grupo de tratamiento vasodilatador (el 10,2 frente al 6,2%; $p = 0,02$).

Las poblaciones estudiadas en los ensayos V-HeFT II y A-HeFT eran más jóvenes: en el V-HeFT II se excluyó a los pacientes de más de 75 años y en el A-HeFT la media de edad fue de 57^{153,154}. El análisis de subgrupo del V-HeFT II no mostró efecto alguno de la edad en la mortalidad con el empleo de IECA o tratamiento vasodilatador; el análisis del ensayo A-HeFT mostró un efecto beneficioso para objetivo de valoración combinado ponderado que incluía mortalidad, hospitalización y calidad de vida, pero no hubo beneficio en cuanto a la mortalidad en los pacientes de 65 o más años^{155,156}. En general, el tratamiento vasodilatador combinado se recomienda en los pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática que están siendo tratados ya con las dosis máximas toleradas de otros tratamientos recomendados para la ICC, incluidos los BB y los IECA¹³³. El tratamiento combinado con hidralazina y dinitrato de isosorbida es una alternativa razonable a los IECA o los ARA-II en los pacientes con insuficiencia renal recurrente o hiperpotasemia durante el empleo de estas medicaciones, como ocurre con bastante frecuencia en los ancianos.

Digoxina. Los glucósidos cardíacos fueron los primeros fármacos que se utilizaron con éxito para la insuficiencia cardíaca y, con los diuréticos, continuaron siendo la piedra angular del tratamiento de la ICC hasta que se realizaron los primeros ensayos amplios en la ICC en la década de los ochenta del pasado siglo. La efectividad de estos fármacos se examinó en un amplio ensayo aleatorizado llevado a cabo por el *Digoxin Investigation Group* (DIG), en el que se estudió a 6.800 pacientes con ICC sistólica que ya recibían tratamiento para la ICC (incluido el uso de un IECA en el 94% y diuréticos en un 82%) a los que se asignó aleatoriamente digoxina o placebo¹⁵⁷. A los 3 años de seguimiento no hubo diferencias significativas en la mortalidad entre los dos grupos; sin embargo, sí hubo un número significativamente inferior de hospitalizaciones en el grupo de digoxina en comparación con el grupo placebo (el 26,8 frente al 34,7%; $p < 0,001$). Un análisis *post-hoc* de los pacientes según la edad indicó ausencia de diferencias de mortalidad entre los pacientes de 70-79 años y los de 80 años o más, con un efecto beneficioso persistente en cuanto al menor número de hospitalizaciones¹⁵⁸. El empleo de digoxina se continúa recomendando como una medicación razonable para el tratamiento de la ICC sintomática¹³³; sin embargo, es preciso tener precaución con los ancianos, sobre todo las mujeres, puesto que presentan mayor riesgo de toxicidad por digoxina¹⁵⁹.

Diuréticos. El tratamiento diurético está indicado para el control de los síntomas de congestión y sobrecarga de volumen en los pacientes con ICC¹³³. No se ha demostrado que los diuréticos reduzcan la mortalidad en los pacientes con ICC. En un análisis *post-hoc* del estudio DIG antes comentado, se observó que el uso de diuréticos se asociaba a un aumento del riesgo de mortalidad y hospitalizaciones en los pacientes de 65 o más años¹⁶⁰. Los diuréticos deben utilizarse de manera juiciosa en los pacientes ancianos, con una vigilancia frecuente de los electrolitos séricos y la función renal.

Tratamiento de resincronización cardíaca. En los pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática y disincronía ventricular, el

tratamiento de resincronización mediante estimulación biventricular ha resultado eficaz para reducir la mortalidad y mejorar la calidad de vida en varios ensayos amplios que incluyeron un análisis del subgrupo de pacientes ancianos¹⁶¹⁻¹⁶³. En el estudio *Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation* (MIRACLE), se observó que los pacientes con síntomas de ICC de clase III o IV de la NYHA, una duración del QRS > 129 ms y FEVI $\leq 35\%$ presentaban una mejoría significativa del estado funcional y la FEVI cuando el dispositivo de tratamiento de resincronización cardíaca (TRC) implantado estaba en funcionamiento, en comparación con lo observado durante el periodo en el que el dispositivo no estaba operativo¹⁶¹. En un análisis posterior del estudio MIRACLE, se observaron mejoras significativas de la clase de la NYHA ($p = 0,004$) y la FEVI ($p = 0,008$) en los pacientes de más de 75 años cuando el dispositivo estaba activado en comparación con cuando no lo estaba¹⁶⁴.

En el ensayo *Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure* (COMPANION), se comparó el tratamiento médico más TRC con el tratamiento médico más TRC y CDI¹⁶². Se observó una reducción estadísticamente significativa del riesgo absoluto para la variable de valoración principal, formada por muerte u hospitalización, de un 12% con el TRC solo o con TRC/CDI ($p = 0,014$ y $p = 0,01$ respectivamente). El análisis de subgrupo de pacientes mayores de 65 años del estudio COMPANION mostró una eficacia igual en el grupo de más edad. El ensayo *Cardiac Resynchronization-Heart Failure* (CARE-HF) mostró también un efecto beneficioso significativo en cuanto a las muertes u hospitalizaciones por eventos cardíacos mayores en los pacientes tratados con TRC en comparación con los que recibieron un tratamiento médico (el 39 frente al 55%; $p < 0,0001$); el análisis de subgrupos no mostró heterogeneidad entre los grupos de pacientes de edad inferior o superior a 66,4 años¹⁶³. Los pacientes ancianos con una ICC sistólica sintomática y signos de disincronía y FEVI $\leq 35\%$ son candidatos a la implantación de un dispositivo de TRC¹³³. Generalmente se utiliza un dispositivo combinado de TRC/CDI. Se recomienda comentar con los pacientes ancianos la posible conveniencia del desfibrilador, puesto que algunos de ellos pueden desear obtener el beneficio sintomático del dispositivo de TRC sin los problemas de final de la vida que plantean los CDI¹⁶⁵.

Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección normal/insuficiencia cardíaca diastólica

En el *Cardiovascular Health Study* (CHS), el 67% de las ancianas y el 42% de los ancianos con ICC sintomática presentaron FEVI normal¹⁶⁶. El factor de riesgo más frecuente de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección normal (ICFEN) en los ancianos es la hipertensión sistólica¹⁶⁷. A pesar de la prevalencia de este problema, no se han realizado ensayos de productos farmacéuticos que hayan demostrado un efecto beneficioso en la mortalidad. En un reciente ensayo en la ICFEN, el subestudio *CHARM-Preserved* del ensayo CHARM antes mencionado, se estudió a pacientes con ICC y FEVI $> 40\%$ (un 27% de los pacientes incluidos tenían 75 o más años) a los que se asignó aleatoriamente un tratamiento con candesartán o placebo durante 36 meses¹⁶⁸. No se observó efecto alguno del candesartán en la muerte, pero sí hubo un efecto favorable en las hospitalizaciones (el 15,2 frente al 18,5%; $p = 0,017$). En un ensayo en el que se estudió el empleo de irbesartán, no se observaron diferencias en la mortalidad y las hospitalizaciones¹⁶⁹. Dado que no hay datos que indiquen un efecto beneficioso en la evolución clínica, las recomendaciones de tratamiento para la ICFEN se basan en las opiniones de expertos y en estudios de observación publicados. En general, el tratamiento de la ICFEN comporta un control de la hipertensión y un manejo del estado del sodio/líquidos¹⁶⁷.

CONCLUSIONES

Las enfermedades cardíacas son extremadamente frecuentes en los pacientes ancianos y constituyen su principal causa de muerte. A medida que aumente el número de ancianos en todo el mundo, este grupo pasará a ser el que incluya a la mayoría de los pacientes con enfermedad cardiovascular. Las guías actuales para el manejo de la enfermedad cardiovascular se basan principalmente en ensayos que han incluido a pocos pacientes ancianos o los han excluido por completo. Por este motivo, carecemos de evidencia relativa a los resultados obtenidos con los tratamientos recomendados para los trastornos cardíacos prevalentes en los ancianos. El clínico debe incorporar el conocimiento de los efectos del envejecimiento en el sistema cardiovascular con la evidencia existente para tomar las mejores decisiones, de manera coordinada con los valores de cada paciente anciano respecto a la salud¹⁷⁰.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

- Centers for Disease Control and Prevention. Trends in aging—United States and worldwide. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2003; 52:101–4, 106.
- Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Adams RJ, Berry JD, Brown TM, et al. Heart disease and stroke statistics—2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2011;123:e18–209.
- Lakatta EG. Central arterial aging and the epidemic of systolic hypertension and atherosclerosis. *J Am Soc Hypertens.* 2007;1:302–40.
- Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part I: aging arteries: a “set up” for vascular disease. *Circulation.* 2003;107:139–46.
- Wang M, Monticone RE, Lakatta EG. Arterial aging: a journey into subclinical arterial disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2010;19:201–7.
- Maruyama Y. Aging and arterial-cardiac interactions in the elderly. *Int J Cardiol.* 2011 Feb 11 [Epub ahead of print].
- Dart AM, Kingwell BA. Pulse pressure—a review of mechanisms and clinical relevance. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:975–84.
- Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation.* 2003;107:2864–9.
- Pugh KG, Wei JY. Clinical implications of physiological changes in the aging heart. *Drugs Aging.* 2001;18:263–76.
- Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part II: the aging heart in health: links to heart disease. *Circulation.* 2003;107:346–54.
- Gerstenblith G, Frederiksen J, Yin FC, Fortuin NJ, Lakatta EG, Weisfeldt ML. Echocardiographic assessment of a normal adult aging population. *Circulation.* 1977;56:273–8.
- Burlew BS, Weber KT. Cardiac fibrosis as a cause of diastolic dysfunction. *Herz.* 2002;27:92–8.
- Lindroos M, Kupari M, Heikkilä J, Tilvis R. Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: an echocardiographic study of a random population sample. *J Am Coll Cardiol.* 1993;21:1220–5.
- Gharacholou SM, Karon BL, Shub C, Pellikka PA. Aortic valve sclerosis and clinical outcomes: moving toward a definition. *Am J Med.* 2011;124:103–10.
- Cosmi JE, Kort S, Tunick PA, Rosenzweig BP, Freedberg RS, Katz ES, et al. The risk of the development of aortic stenosis in patients with “benign” aortic valve thickening. *Arch Intern Med.* 2002;162:2345–7.
- Pepe S, Lakatta EG. Aging hearts and vessels: masters of adaptation and survival. *Cardiovasc Res.* 2005;66:190–3.
- Frenneaux M, Williams L. Ventricular-arterial and ventricular-ventricular interactions and their relevance to diastolic filling. *Prog Cardiovasc Dis.* 2007;49:252–62.
- Kass DA. Ventricular arterial stiffening: integrating the pathophysiology. *Hypertension.* 2005;46:185–93.
- Craft N, Schwartz JB. Effects of age on intrinsic heart rate, heart rate variability, and AV conduction in healthy humans. *Am J Physiol.* 1995;268(4 Pt 2):H1441–52.
- Weidmann P, De Myttenaere-Bursztein S, Maxwell MH, De Lima J. Effect on aging on plasma renin and aldosterone in normal man. *Kidney Int.* 1975;8:325–33.
- Luft FC, Grim CE, Fineberg N, Weinberger MC. Effects of volume expansion and contraction in normotensive whites, blacks, and subjects of different ages. *Circulation.* 1979;59:643–50.
- Deary IJ, Corley J, Gow AJ, Harris SE, Houlihan LM, Marioni RE, et al. Age-associated cognitive decline. *Br Med Bull.* 2009;92:135–52.
- Axer H, Axer M, Sauer H, Witte OW, Hagemann G. Falls and gait disorders in geriatric neurology. *Clin Neurol Neurosurg.* 2010;112:265–74.
- Motl RW, McAuley E. Physical activity, disability, and quality of life in older adults. *Phys Med Rehabil Clin North Am.* 2010;21:299–308.
- Ko FC. The clinical care of frail, older adults. *Clin Geriatr Med.* 2011;27:89–100.
- Stevens LA, Levey AS. Chronic kidney disease in the elderly—how to assess risk. *N Engl J Med.* 2005;352:2122–4.
- Cirillo M, Anastasio P, De Santo NG. Relationship of gender, age, and body mass index to errors in predicted kidney function. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20:1791–8.
- Huang ES, Gorawara-Bhat R, Chin MH. Self-reported goals of older patients with type 2 diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53:306–11.
- Morrow AS, Haidet P, Skinner J, Naik AD. Integrating diabetes self-management with the health goals of older adults: a qualitative exploration. *Patient Educ Couns.* 2008;72:418–23.
- lung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Barwolf C, Levang OW, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J.* 2003;24:1231–43.
- lung B, Cachier A, Baron G, Messika-Zeitoun D, Delahaye F, Tornos P, et al. Decision-making in elderly patients with severe aortic stenosis: why are so many denied surgery? *Eur Heart J.* 2005;26:2714–20.
- Bouma BJ, Van den Brink RB, Van der Meulen JH, Verheul HA, Cheriex EC, Hamer HP, et al. To operate or not on elderly patients with aortic stenosis: the decision and its consequences. *Heart.* 1999;82:143–8.
- Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation.* 2002;106:3006–8.
- Linke A, Walther T, Schuler G. The utility of trans-catheter aortic valve replacement after commercialization: does the European experience provide a glimpse into the future use of this technology in the United States? *Catheter Cardiovasc Interv.* 2010;75:511–8.
- Webb J, Cribier A. Percutaneous transarterial aortic valve implantation: what do we know? *Eur Heart J.* 2011;32:140–7.
- Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med.* 2010;363:1597–607.
- Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, De Leon Jr AC, Faxon DP, Freed MD, et al. 2008 focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease). Endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:e1–142.
- lung B, Vahanian A. Epidemiology of valvular heart disease in the adult. *Nat Rev Cardiol.* 2011;8:162–72.
- Grossi EA, Galloway AC, Ribakove GH, Bottenheim PM, Esposito R, Baumann FG, et al. Minimally invasive port access surgery reduces operative morbidity for valve replacement in the elderly. *Heart Surg Forum.* 1999;2:212–5.
- Lamelas J, Sarria A, Santana O, Pineda AM, Lamas GA. Outcomes of minimally invasive valve surgery versus median sternotomy in patients age 75 years or greater. *Ann Thorac Surg.* 2011;91:79–84.
- Modi F, Hassan A, Chitwood Jr WR. Minimally invasive mitral valve surgery: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008;34:943–52.
- Feldman T, Kar S, Rinaldi M, Fail P, Hermiller J, Smalling R, et al. Percutaneous mitral repair with the MitraClip system: safety and midterm durability in the initial EVEREST (Endovascular Valve Edge-to-Edge REpair Study) cohort. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:686–94.
- Chiam PT, Ruiz CE. Percutaneous transcatheter mitral valve repair: a classification of the technology. *JACC Cardiovasc Intervention.* 2011;4:1–13.
- Feldman T, Foster E, Glower DG, Kar S, Rinaldi MJ, Fail PS, et al. Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. *N Engl J Med.* 2011;364:1395–406.
- SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA.* 1991;265:3255–64.
- Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med.* 2008;358:1887–98.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo Jr JL, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA.* 2003;289:2560–72.
- Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2002;360:1623–30.
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2002;360:7–22.
- Wenger NK, Lewis SJ, Herrington DM, Bittner V, Welty FK. Outcomes of using high- or low-dose atorvastatin in patients 65 years of age or older with stable coronary heart disease. *Ann Intern Med.* 2007;147:1–9.

51. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto Jr AM, Kastelein JJ, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med.* 2008;359:2195-207.
52. Glynn RJ, Koenig W, Nordestgaard BG, Shepherd J, Ridker PM. Rosuvastatin for primary prevention in older persons with elevated C-reactive protein and low to average low-density lipoprotein cholesterol levels: exploratory analysis of a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2010;152:488-96. W174.
53. Expert Panel on Detection, Evaluation, Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001;285:2486-97.
54. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med.* 2007;356:1503-16.
55. Teo KK, Sedlis SP, Boden WE, O'Rourke RA, Maron DJ, Hartigan PM, et al. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention in older patients with stable coronary disease: a pre-specified subset analysis of the COURAGE (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive druG Evaluation) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:1303-8.
56. Pfisterer M, Buser P, Osswald S, Allemann U, Amann W, Angehrn W, et al. Outcome of elderly patients with chronic symptomatic coronary artery disease with an invasive vs optimized medical treatment strategy: one-year results of the randomized TIME trial. *JAMA.* 2003;289:1117-23.
57. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy -I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ.* 1994;308:81-106.
58. Fraker Jr TD, Fihn SD, Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daley J, et al. 2007 chronic angina focused update of the ACC/AHA 2002 guidelines for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Writing Group to develop the focused update of the 2002 guidelines for the management of patients with chronic stable angina. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:2264-74.
59. Kones R. Recent advances in the management of chronic stable angina II. Anti-ischemic therapy, options for refractory angina, risk factor reduction, and revascularization. *Vasc Health Risk Manag.* 2010;6:749-74.
60. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 2000;342:145-53.
61. Gianni M, Bosch J, Pogue J, Probstfeld J, Dagenais G, Yusuf S, et al. Effect of long-term ACE-inhibitor therapy in elderly vascular disease patients. *Eur Heart J.* 2007;28:1382-8.
62. Fox KM. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet.* 2003;362:782-8.
63. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, Geller NL, Gersh BJ, Hsia J, et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2004;351:2058-68.
64. Dagenais GR, Pogue J, Fox K, Simoons ML, Yusuf S. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials. *Lancet.* 2006;368:581-8.
65. Goldstein RE, Boccuzzi SJ, Cruess D, Nattel S. Diltiazem increases late-onset congestive heart failure in postinfarction patients with early reduction in ejection fraction. The Adverse Experience Committee; and the Multicenter Diltiazem Postinfarction Research Group. *Circulation.* 1991;83:52-60.
66. Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, Pressler ML, Carson PE, Belkin RN, et al. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group. *N Engl J Med.* 1996;335:1107-14.
67. Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA, Van Dalen FJ, Wagener G, Danchin N, et al. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet.* 2004;364:849-57.
68. Sierra C, Coca A. The ACTION study: nifedipine in patients with symptomatic stable angina and hypertension. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2008;6:1055-62.
69. Stone PH, Gratsiansky NA, Blokhin A, Huang IZ, Meng L. Antianginal efficacy of ranolazine when added to treatment with amlodipine: the ERICA (Efficacy of Ranolazine in Chronic Angina) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:566-75.
70. Rich MW, Cramer M, McKay CR. Safety and efficacy of extended-release ranolazine in patients aged 70 years or older with chronic stable angina pectoris. *Am J Geriatr Cardiol.* 2007;16:216-21.
71. Alexander KP, Newby LK, Cannon CP, Armstrong PW, Gibler WB, Rich MW, et al. Acute coronary care in the elderly, part I: Non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology: in collaboration with the Society of Geriatric Cardiology. *Circulation.* 2007;115:2549-69.
72. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med.* 2001;345:494-502.
73. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey Jr DE, et al. 2011 ACCF/AHA Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2011;123:e426-579.
74. Peters RJ, Mehta SR, Fox KA, Zhao F, Lewis BS, Kopecky SL, et al. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study. *Circulation.* 2003;108:1682-7.
75. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2007;357:2001-15.
76. The PRISM-PLUS Study Investigators. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) Study Investigators. *N Engl J Med.* 1998;338:1488-97.
77. The PURSUIT Trial Investigators. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatid in patients with acute coronary syndromes. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy. *N Engl J Med.* 1998;339:436-43.
78. Hasdai D, Holmes Jr DR, Criger DA, Topol EJ, Califf RM, Harrington RA. Age and outcome after acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. *Am Heart J.* 2000;139:858-66.
79. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, White H, Theroux P, Van de Werf F, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials. *Lancet.* 2002;359:189-98.
80. Giugliano RP, White JA, Bode C, Armstrong PW, Montalescot G, Lewis BS, et al. Early versus delayed, provisional eptifibatid in acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2009;360:2176-90.
81. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, Bertrand ME, Lincoff AM, Moses JW, et al. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2006;355:2203-16.
82. Lopes RD, Alexander KP, Manoukian SV, Bertrand ME, Feit F, White HD, et al. Advanced age, antithrombotic strategy, and bleeding in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:1021-30.
83. Lopes RD, Alexander KP. Antiplatelet therapy in older adults with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: considering risks and benefits. *Am J Cardiol.* 2009;104(5 Suppl):C16-21.
84. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, et al. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2006;354:1464-76.
85. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, et al. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med.* 2001;344:1879-87.
86. De Winter RJ, Windhausen F, Cornel JH, Dunselman PH, Janus CL, Bendermacher PE, et al. Early invasive versus selectively invasive management for acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2005;353:1095-104.
87. Fox KA, Clayton TC, Damman P, Pocock SJ, De Winter RJ, Tijssen JG, et al. Long-term outcome of a routine versus selective invasive strategy in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome a meta-analysis of individual patient data. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:2435-45.
88. Alexander KP, Newby LK, Armstrong PW, Cannon CP, Gibler WB, Rich MW, et al. Acute coronary care in the elderly, part II: ST-segment-elevation myocardial infarction: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology: in collaboration with the Society of Geriatric Cardiology. *Circulation.* 2007;115:2570-89.
89. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. *Lancet.* 1994;343:311-22.
90. White HD. Thrombolytic therapy in the elderly. *Lancet.* 2000;356:2028-30.
91. Kushner FG, Hand M, Smith Jr SC, King 3rd SB, Anderson JL, Antman EM, et al. 2009 focused updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction (updating the 2004 guideline and 2007 focused update) and ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention (updating the 2005 guideline and 2007 focused update) a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:2205-41.
92. White HD, Barbash GI, Califf RM, Simes RJ, Granger CB, Weaver WD, et al. Age and outcome with contemporary thrombolytic therapy. Results from the GUSTO-I trial. Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded coronary arteries trial. *Circulation.* 1996;94:1826-33.
93. Van de Werf F, Barron HV, Armstrong PW, Granger CB, Berlioli S, Barbash G, et al. Incidence and predictors of bleeding events after fibrinolytic therapy with fibrin-specific agents: a comparison of TNK-tPA and rt-PA. *Eur Heart J.* 2001;22:2253-61.
94. Wallentin L, Goldstein P, Armstrong PW, Granger CB, Adgey AA, Arntz HR, et al. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with the low-molecular-weight heparin enoxaparin or unfractionated heparin in the prehospital setting: the Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic

- Regimen (ASSENT)-3 PLUS randomized trial in acute myocardial infarction. *Circulation*. 2003;108:135-42.
95. Antman EM, Morrow DA, McCabe CH, Murphy SA, Ruda M, Sadowski Z, et al. Enoxaparin versus unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2006;354:1477-88.
96. De Boer MJ, Ottervanger JP, Van 't Hof AW, Hoorntje JC, Suryapranata H, Zijlstra F. Reperfusion therapy in elderly patients with acute myocardial infarction: a randomized comparison of primary angioplasty and thrombolytic therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:1723-8.
97. Grines C, Patel A, Zijlstra F, Weaver WD, Granger C, Simes RJ. Primary coronary angioplasty compared with intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: six-month follow up and analysis of individual patient data from randomized trials. *Am Heart J*. 2003;145:47-57.
98. Boersma E. Does time matter? A pooled analysis of randomized clinical trials comparing primary percutaneous coronary intervention and in-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction patients. *Eur Heart J*. 2006;27:779-88.
99. Aronow WS. Etiology, pathophysiology, and treatment of atrial fibrillation: part 1. *Cardiol Rev*. 2008;16:181-8.
100. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002;347:1825-33.
101. Wyse DG. Rate control vs rhythm control strategies in atrial fibrillation. *Prog Cardiovasc Dis*. 2005;48:125-38.
102. Roy D, Talajic M, Nattel S, Wyse DG, Dorian P, Lee KL, et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med*. 2008;358:2667-77.
103. Van Gelder IC, Groeneweld HF, Crijns HJ, Tuininga YS, Tijssen JG, Alings AM, et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2010;362:1363-73.
104. Yamada T, Kay GN. Catheter ablation of atrial fibrillation in the elderly. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2009;32:1085-91.
105. Marinigh R, Lip GY, Fiotti N, Giansante C, Lane DA. Age as a risk factor for stroke in atrial fibrillation patients: implications for thromboprophylaxis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:827-37.
106. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boehler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2001;285:2864-70.
107. Van Walraven C, Hart RG, Wells GA, Petersen P, Koudstaal PJ, Gulløv AL, et al. A clinical prediction rule to identify patients with atrial fibrillation and a low risk for stroke while taking aspirin. *Arch Intern Med*. 2003;163:936-43.
108. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation-executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:854-906.
109. Capodanno D, Angiolillo DJ. Antithrombotic therapy in the elderly. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:1683-92.
110. Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C, Henault LE, Regan S. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2007;115:2689-96.
111. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GY, et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370:493-503.
112. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-51.
113. Schwartz NE, Albers GW. Dabigatran challenges warfarin's superiority for stroke prevention in atrial fibrillation. *Stroke*. 2010;41:1307-9.
114. The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med*. 1997;337:1576-83.
115. Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, Dorian P, Roy D, Sheldon RS, et al. Canadian implantable defibrillator study (CIDS): a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation*. 2000;101:1297-302.
116. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Ruppel R. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest: the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation*. 2000;102:748-54.
117. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, Schron EB, Kuck KH, Zipes DP, et al. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. *Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator Study*. *Eur Heart J*. 2000;21:2071-8.
118. Healey JS, Hallstrom AP, Kuck KH, Nair G, Schron EP, Roberts RS, et al. Role of the implantable defibrillator among elderly patients with a history of life-threatening ventricular arrhythmias. *Eur Heart J*. 2007;28:1746-9.
119. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, Estes 3rd NA, Freedman RA, Gettes LS, et al. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices) developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:e1-62.
120. Bigger Jr JT. Prophylactic use of implanted cardiac defibrillators in patients at high risk for ventricular arrhythmias after coronary-artery bypass graft surgery. Coronary Artery Bypass Graft (CABG) Patch Trial Investigators. *N Engl J Med*. 1997;337:1569-75.
121. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, Josephson ME, Prystowsky EN, Hafley G. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *N Engl J Med*. 1999;341:1882-90.
122. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2002;346:877-83.
123. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, Roberts RS, Hampton JR, Hatala R, et al. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2004;351:2481-8.
124. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, Quigg R, Estes NA, Anderson KP, et al. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2004;350:2151-8.
125. Desai AS, Fang JC, Maisel WH, Baughman KL. Implantable defibrillators for the prevention of mortality in patients with nonischemic cardiomyopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 2004;292:2874-9.
126. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2005;352:225-37.
127. Huang DT, Sesselberg HW, McNitt S, Noyes K, Andrews ML, Hall WJ, et al. Improved survival associated with prophylactic implantable defibrillators in elderly patients with prior myocardial infarction and depressed ventricular function: a MADIT-II substudy. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2007;18:833-8.
128. Groeneweld PW, Farmer SA, Suh JJ, Matta MA, Yang F. Outcomes and costs of implantable cardioverter-defibrillators for primary prevention of sudden cardiac death among the elderly. *Heart Rhythm*. 2008;5:646-53.
129. Kaufman SR, Mueller PS, Ottenberg AL, Koenig BA. Ironic technology: Old age and the implantable cardioverter defibrillator in US health care. *Soc Sci Med*. 2011;72:6-14.
130. Jessup M, Brozena S. Heart failure. *N Engl J Med*. 2003;348:2007-18.
131. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22 4 Suppl A A6-13.
132. Croft JB, Giles WH, Pollard RA, Keenan NL, Casper ML, Anda RF. Heart failure survival among older adults in the United States: a poor prognosis for an emerging epidemic in the Medicare population. *Arch Intern Med*. 1999;159:505-10.
133. Hunt SA. 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). *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:e1-82.
134. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA*. 1995;273:1450-6.
135. 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.
136. Gambassi G, Lapane KL, Sgadari A, Carbonin 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. SAGE Study Group. Systematic Assessment of Geriatric drug use via Epidemiology. *Arch Intern Med*. 2000;160:53-60.
137. Pitt B, Segal R, Martinez FA, Meurers G, Cowley AJ, Thomas I, et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). *Lancet*. 1997;349:747-52.
138. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial—the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet*. 2000;355:1582-7.
139. 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.
140. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet*. 2003;362:759-66.
141. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacs P, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001;344:1651-8.
142. CIBIS II Investigators Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet*. 1999;353:9-13.
143. 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.
144. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med*. 1996;334:1349-55.
145. Dulin BR, Haas SJ, Abraham WT, Krum H. Do elderly systolic heart failure patients benefit from beta blockers to the same extent as the non-elderly? Meta-analysis of >12,000 patients in large-scale clinical trials. *Am J Cardiol*. 2005;95:896-8.

146. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J*. 2005;26:215-25.
147. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. 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.
148. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003;348:1309-21.
149. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, Van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*. 2011;364:11-21.
150. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, Kopp A, Austin PC, Laupacis A, et al. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med*. 2004;351:543-51.
151. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, Franciosa JA, Harston WE, Tristani FE, et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med*. 1986;314:1547-52.
152. Cohn JN, Archibald DG, Francis GS, Ziesche S, Franciosa JA, Harston WE, et al. Veterans Administration Cooperative Study on Vasodilator Therapy of Heart Failure: influence of prerandomization variables on the reduction of mortality by treatment with hydralazine and isosorbide dinitrate. *Circulation*. 1987;75(5 Pt 2):IV49-54.
153. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, Cobb F, Francis G, Tristani F, et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1991;325:303-10.
154. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D'Agostino Jr R, Ferdinand K, et al. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med*. 2004;351:2049-57.
155. Johnson G, Carson P, Francis GS, Cohn JN. Influence of prerandomization (baseline) variables on mortality and on the reduction of mortality by enalapril. Veterans Affairs Cooperative Study on Vasodilator Therapy of Heart Failure (V-HeFT II). V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation*. 1993;87(6 Suppl):VI32-9.
156. Taylor AL, Ziesche S, Yancy CW, Carson P, Ferdinand K, Taylor M, et al. Early and sustained benefit on event-free survival and heart failure hospitalization from fixed-dose combination of isosorbide dinitrate/hydralazine: consistency across subgroups in the African-American Heart Failure Trial. *Circulation*. 2007;115:1747-53.
157. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. The Digitalis Investigation Group. *N Engl J Med*. 1997;336:525-33.
158. Rich MW, McSherry F, Williford WO, Yusuf S. Effect of age on mortality, hospitalizations and response to digoxin in patients with heart failure: the DIG study. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:806-13.
159. Aarnoudse AL, Dieleman JP, Stricker BH. Age- and gender-specific incidence of hospitalisation for digoxin intoxication. *Drug Saf*. 2007;30:431-6.
160. Ahmed A, Young JB, Love TE, Levesque R, Pitt B. A propensity-matched study of the effects of chronic diuretic therapy on mortality and hospitalization in older adults with heart failure. *Int J Cardiol*. 2008;125:246-53.
161. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2002;346:1845-53.
162. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2004;350:2140-50.
163. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med*. 2005;352:1539-49.
164. Kron J, Aranda Jr JM, Miles WM, Burkart TA, Woo GW, Saxonhouse SJ, et al. Benefit of cardiac resynchronization in elderly patients: results from the Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE) and Multicenter InSync ICD Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE-ICD) trials. *J Interv Card Electrophysiol*. 2009;25:91-6.
165. Kron J, Conti JB. Cardiac resynchronization therapy for treatment of heart failure in the elderly. *Heart Fail Clin*. 2007;3:511-8.
166. Kitzman DW, Gardin JM, Gottdiener JS, Arnold A, Boineau R, Aurigemma G, et al. Importance of heart failure with preserved systolic function in patients > or = 65 years of age. CHS Research Group. Cardiovascular Health Study. *Am J Cardiol*. 2001;87:413-9.
167. Kitzman DW, Daniel KR. Diastolic heart failure in the elderly. *Heart Fail Clin*. 2007;3:437-53.
168. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet*. 2003;362:777-81.
169. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2008;359:2456-67.
170. Forman DE, Rich MW, Alexander KP, Zieman S, Maurer MS, Najjar SS, et al. Cardiac care for older adults time for a new paradigm. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:1801-10.