

Insuficiencia cardiaca en la mujer anciana. Un reto diagnóstico y terapéutico

Heart failure in elderly women. A diagnostic and therapeutic challenge

Isabel C. Cárdenas-Moreno^{1*} y M^a del Pilar Morales-Parra²

¹Departamento de Cardiología, Hospital Universitario San Rafael; ²Departamento de Cardiología, Fundación Santa Fe de Bogotá. Bogotá, Colombia

Resumen

La insuficiencia cardiaca (IC) es un síndrome clínico con alta morbilidad y mortalidad tanto en mujeres como en hombres, caracterizado por una alteración de la función cardiaca, inflamación sistémica y activación neurohormonal. Junto con el rápido envejecimiento de la sociedad, el número de pacientes con IC ha aumentado rápidamente en todo el mundo. La denominada «pandemia de IC» es un grave problema de salud, en particular en la población de edad avanzada. Además, los pacientes de este grupo de edad diagnosticados con enfermedades cardiovasculares son más propensos a tener factores de mal pronóstico de origen no cardíaco, tales como anemia, desnutrición, fragilidad, sarcopenia, enfermedad renal crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y cáncer. Este artículo es un estado del arte de la insuficiencia cardiaca en pacientes ancianos con énfasis en mujeres.

Palabras clave: Ancianos. Insuficiencia cardiaca. Mujer.

Abstract

Heart failure (HF) is a clinical syndrome with high morbidity and mortality in both women and men, alteration due to impaired cardiac function, systemic inflammation, and neurohormonal activation. Along with the rapidly aging society, the number of patients with HF has increased rapidly worldwide. The "HF pandemic" is a serious health problem, particularly in the elderly population. In particular, taking into account the fact that elderly patients with cardiovascular diseases are more likely to have non-cardiac risk factors, including anemia, malnutrition, frailty, sarcopenia, chronic kidney disease, lung disease chronic obstructive and cancer. This article is a state of the art of HF in elderly patients and women.

Key words: Elderly. Heart failure. Women.

Epidemiología

La incidencia y la prevalencia de la insuficiencia cardiaca (IC) aumentan notablemente con la edad y hacen que la IC sea el motivo más común de hospitalización en los adultos mayores¹. Se estima que para el año

2030 más de 8 millones de estadounidenses tendrán IC, de los cuales 2 millones serán mayores de 80 años (> 26% de todos los pacientes con IC)². El número total de estadounidenses que sufrirán IC aumentará a un 46%³. Más de la mitad de todos los pacientes hospitalizados con IC son mayores de 75 años, y

Correspondencia:

*Isabel C. Cárdenas-Moreno
E-mail: criscamor@gmail.com

Fecha de recepción: 09-05-2020

Fecha de aceptación: 25-03-2021

DOI: 10.24875/RCCAR.M21000060

Disponible en internet: 18-10-2021

Rev Colomb Cardiol. 2021;28(4):306-318

www.rccardiologia.com

0120-5633 / © 2021 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

aproximadamente el 20% de estos pacientes pertenecen al grupo de edad muy avanzada (85 años o más)⁴. El 50% de los casos de IC son mujeres⁵. En cuanto a la distribución de la IC según la fracción de eyección y el sexo, un estudio mostró que el 63% de los casos de IC con fracción de eyección preservada (ICFEp) se presentan en mujeres, comparado con un 47% de los casos de IC con fracción de eyección intermedia (ICFEm) y tan solo un 36% de los casos de IC con fracción de eyección reducida (ICFEr)⁶, como muestra la figura 1.

En cuanto a la prevalencia, los datos de NHANES han demostrado que la proporción de adultos con IC es del 1.2% para las mujeres de 40 a 59 años, del 4.8% para las mujeres de 60 a 79 años, y del 13.5% para las mujeres de 80 años y más, siendo las proporciones entre los hombres del 1.5%, el 6.6% y el 10.6%, respectivamente⁴.

Fisiopatología

La fisiopatología de la IC en los ancianos es compleja, ya que incluye no solo las modificaciones cardiovasculares del envejecimiento natural, sino también las consecuencias de las múltiples comorbilidades asociadas. La mayor prevalencia de IC en los ancianos se relaciona con cambios en la estructura y en la función cardiovascular que se generan con el envejecimiento:

- Disminución de la respuesta cronotrópica e inotrópica debido a una alteración en la respuesta a estímulos beta-adrenérgicos.
- Alteración en el llenado diastólico ventricular izquierdo mediante la prolongación del periodo contráctil del corazón. Este fenómeno es resultado de alteraciones en la liberación de calcio de las proteínas contráctiles y la recaptación en el retículo sarcoplásmico.
- Hipertrofia de los miocitos y aumento del depósito intersticial de colágeno, amiloide y lipofusina, lo que incrementa la rigidez miocárdica y altera la distensibilidad ventricular.
- Aumento de la rigidez vascular, que se produce por un aumento de los depósitos de tejido conectivo en la capa media y la adventicia de las arterias, lo cual disminuye la elasticidad vascular.
- Disminución de la secreción de óxido nítrico endotelial y aumento de la señalización de angiotensina II. Estos cambios incrementan la poscarga y desencadenan hipertensión sistólica aislada en adultos mayores. Esta, a su vez, contribuye al desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda y alteración de la

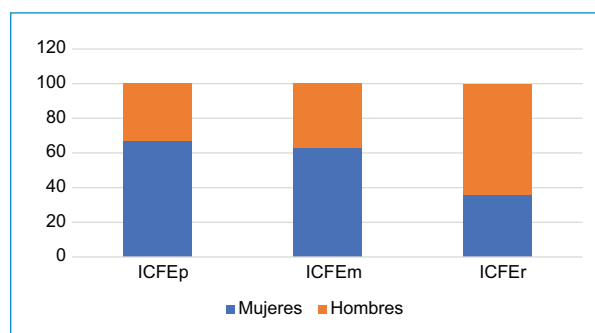


Figura 1. Distribución de la insuficiencia cardiaca según la FEVI y el género. ICFEm: insuficiencia cardiaca con FEVI intermedia; ICFEp: insuficiencia cardiaca con FEVI preservada; ICFEr: insuficiencia cardiaca con FEVI reducida. Contenido adaptado de: *Steinberg, et al.*⁶

Tabla 1. Cambios cardiovasculares con la edad

Cambios cardíacos

1. Disminución de la respuesta a la estimulación beta-adrenérgica
2. Hipertrofia de los miocitos
3. Incremento del depósito intersticial de colágeno, amiloide y lipofusina
4. Alteración de la liberación de calcio de las proteínas contráctiles y recaptación dentro del retículo sarcoplásmico durante la diástole
5. Producción mitocondrial insuficiente de trifosfato de adenosina en respuesta al estrés

Cambios vasculares

1. Disminución de la respuesta a la estimulación betaadrenérgica
2. Incremento de depósito de colágeno en la capa media vascular
3. Fragmentación de la elastina arterial
4. Disminución de la vasodilatación mediada por el endotelio

Adaptada y modificada de: Dharmarajan, et al.¹

función diastólica. Estos cambios conducen a un aumento en las presiones de llenado ventricular izquierdo, así como a un incremento en el tamaño de la aurícula izquierda, lo que les predispone al desarrollo de fibrilación auricular¹.

Los cambios cardiovasculares que suceden con la edad se resumen en la tabla 1.

Comorbilidades y factores de riesgo

La enfermedad cardiovascular y el envejecimiento inevitablemente ocurren en el contexto de otras enfermedades y el deterioro de otros sistemas. Muchas de

estas son condiciones no cardiovasculares que, asociadas a cambios relacionados con la edad, contribuyen directamente al desarrollo de la IC o a su empeoramiento. Dentro de las comorbilidades se incluyen diabetes *mellitus* (en el 30% de los pacientes), insuficiencia renal (20-30% de los pacientes), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (10-20% de los pacientes), trastornos neurocognitivos (36%) y depresión (17%). Las prevalencias de hipertensión arterial, enfermedad renal crónica, accidente cerebrovascular y cáncer también aumentan con la edad. Otras condiciones comunes en los pacientes ancianos son la anorexia, la deficiencia de hierro, el desgaste muscular y la fragilidad⁷. A su vez, las comorbilidades más frecuentes en las mujeres son la hipertensión arterial, arritmias, artritis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y depresión⁸.

La ICfEp se asocia con más comorbilidades que la ICfEr (media: 4.5 vs 3.7, $p < 0.001$); más del 60% de los pacientes tienen al menos cuatro enfermedades de base⁸. Los factores de riesgo para ICfEp y ICfEr más comunes son la edad avanzada, la raza blanca, la diabetes *mellitus*, el tabaquismo y la hipertensión. La obesidad, la enfermedad coronaria no obstructiva, la anemia y la fibrilación auricular se han asociado con ICfEp. El antecedente de infarto de miocardio está más relacionado con ICfEr⁹.

Diagnóstico

El reconocimiento temprano de la IC en los ancianos es de crucial importancia porque permite iniciar el tratamiento específico y así reducir la morbilidad y la mortalidad. En la práctica diaria, un problema clave es el retraso en el diagnóstico de los pacientes ancianos con IC, debido a que los síntomas son atípicos (falta de aliento, edemas, aumento de peso, fatiga); la disnea, por su parte, no siempre está en primer plano, en especial cuando la pérdida de autonomía está asociada con la inactividad física¹⁰. El diagnóstico también puede ser evocado frente a signos generales inespecíficos de la IC, pero frecuentes en los ancianos, como confusión, desorientación temporoespacial, caídas o pérdida de autonomía. Los signos y los síntomas son similares en hombres y mujeres, pero las mujeres con IC presentan más síntomas y signos que los hombres. Las mujeres tienen una mayor incidencia de disnea, ortopnea, disnea paroxística nocturna, edema de miembros inferiores, estertores, galope S3 e ingurgitación yugular que los hombres¹¹.

Biomarcadores

El péptido natriurético cerebral (BNP) y el propéptido natriurético cerebral N-terminal (NT-proBNP) son los biomarcadores más utilizados en la IC, por su utilidad en la evaluación clínica, el diagnóstico y el pronóstico; unos valores elevados se asocian a mayor riesgo de morbilidad y mortalidad. El BNP > 100 pg/ml tiene una especificidad del 76% y una sensibilidad del 90% en el diagnóstico de IC en pacientes sintomáticos. Los valores de BNP aumentan con la edad, y el mejor valor de corte para pacientes mayores de 65 años es 250 pg/ml¹². Los valores de NT-proBNP en pacientes mayores de 75 años se consideran significativos si son > 1800 pg/ml, con una especificidad del 73% y una sensibilidad del 95% para el diagnóstico de IC durante la fase aguda¹³ (Tabla 2). Las mujeres con IC descompensada tienden a tener cifras más altas de BNP que los hombres con ICfEr al ingreso hospitalario¹⁴.

Ecocardiograma

El ecocardiograma transtorácico permite estimar la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) y según esta clasificar la IC, siendo reducida si la FEVI es $< 40\%$, preservada si la FEVI es $> 50\%$ e intermedia si la FEVI es del 40-50%; también es útil para orientar la posible etiología (isquémica, no isquémica, hipertrófica o valvular). Del mismo modo, permite evaluar la presencia de disfunción diastólica, alteraciones segmentarias de la contractilidad (que sugieran enfermedad coronaria), valvulopatías e hipertensión pulmonar.

Las mujeres con IC con FEVI preservada en comparación con los hombres tienen mayor fracción de eyección, con más signos ecocardiográficos de disfunción diastólica; los diámetros de fin de sístole y diástole del ventrículo izquierdo, el volumen indexado de la aurícula izquierda y la presión sistólica de la arteria pulmonar son similares entre hombres y mujeres; el índice de masa ventricular izquierdo es menor en las mujeres que en los hombres¹⁵.

Pronóstico y mortalidad

El principal factor pronóstico asociado a mortalidad en los pacientes hospitalizados por IC es la edad, con un incremento del 2.8% de las muertes por cada año. Otros factores independientes de la edad son los antecedentes de evento coronario agudo, la insuficiencia renal crónica y los bajos niveles de sodio.

Tabla 2. Puntos de corte de los péptidos natriuréticos para el diagnóstico de insuficiencia cardiaca

	Puntos de corte (pg/ml)					
	NT-proBNP			BNP		
	Edad < 50 años	Edad 50-75 años	Edad > 75 años	Edad < 50 años	Edad 50-75 años	Edad > 75 años
Escenario agudo, paciente con disnea						
IC improbable	<300				<100	
Zona gris	300-450	300-900	300-1800		100-400	
IC probable	>450	>900	>1800		>400	
Escenario no agudo, paciente con síntomas leves						
IC probable		<125			<35	
Zona gris		125-600			35-150	
Zona gris		>600			>150	

BNP: péptido natriurético tipo B; IC: insuficiencia cardiaca; NT-proBNP: propéptido natriurético cerebral N-terminal. Considerar reducir los puntos de corte un 50% en obesos.

En un estudio de cohorte prospectivo multicéntrico con pacientes ancianos con IC (edad media 85 años, 50% mujeres) se determinaron otros factores predictores de mortalidad a corto plazo: admisión previa por IC, clase funcional de la New York Heart Association (NYHA) III o IV, índice de masa corporal < 17.7 kg/m², albúmina sérica < 3.5 g/dl y FEVI < 50%¹⁶.

Entre los pacientes de 80 años y más, las mujeres son las más afectadas: el 13.5% en comparación con el 10.6% de los hombres. La mortalidad a 3 años en pacientes con IC aumenta en paralelo con la edad: 13% para el grupo de edad de 40-59 años, 19% entre 60 y 69 años, y 31% a partir de los 70 años¹⁷. En un estudio, la tasa de mortalidad fue menor en las mujeres con IC: la mortalidad a 30 días fue del 9.2% para las mujeres y del 11.4% para hombres. El riesgo de mortalidad a 1 año fue del 17% para los hombres y el 14% para las mujeres menores de 55 años, y del 58% para los hombres y el 49% para las mujeres mayores de 85 años. Sin embargo, el riesgo de mortalidad a 5 años en estos pacientes no difirió entre sexos¹⁸.

70% son rehospitalizados dentro de 1 año, con una mortalidad del 41% a los 3 años²⁰.

Tratamiento

El manejo óptimo de la IC en las pacientes ancianas y en las mujeres en general es una prioridad creciente de atención médica por las altas morbilidad y mortalidad, así como por el incremento de los costos asociados con el envejecimiento de la población. El tratamiento no debe diferir del que se prescribe a pacientes más jóvenes, y así lo reflejan las guías europeas, según las cuales ningún medicamento está contraindicado en esta población²¹. Sin embargo, faltan datos robustos de eficacia en ancianos y mujeres, debido a que se encuentran infrarrepresentados en los estudios clínicos y en la mayoría de los registros se ha demostrado un manejo subóptimo en estos pacientes. Los objetivos del tratamiento son aliviar los síntomas, mejorar la calidad de vida y la capacidad funcional, disminuir las hospitalizaciones y mejorar la supervivencia.

Hospitalización y rehospitalización

Aunque las tasas de hospitalizaciones han declinado con el tiempo, persisten elevadas. En el año 2014, en los Estados Unidos de América, la tasa de hospitalización por IC para las mujeres mayores de 65 años fue del 38.9%, frente al 12.2% para las menores de 65 años; en hombres fue del 33.5% y el 15.3%, respectivamente¹⁹.

Después de un primer episodio de hospitalización por IC aguda, el 25% de los adultos mayores con IC son rehospitalizados en el mes posterior al alta y el

Tratamiento no farmacológico

El tratamiento no farmacológico incluye educación, nutrición, actividad física y apoyo psicosocial.

Educación

El régimen de autocuidado para pacientes con IC es complejo y multifacético, en especial en los pacientes ancianos, que muchas veces requieren un cuidador. Los pacientes deben comprender cómo monitorear sus

síntomas y las fluctuaciones de peso, restringir su ingesta de sodio y líquidos, y conocer las medicaciones y su adecuada toma según lo prescrito. Una revisión sistemática de 35 estudios de intervención educativa para pacientes con IC demostró que la educación mejoró el conocimiento, la automonitorización y la adherencia a la medicación, y redujo las hospitalizaciones²². Las guías recomiendan que todos los pacientes con IC reciban educación específica para facilitar el autocuidado de su enfermedad (indicación IB)²³.

NUTRICIÓN

Aparte de la restricción de sodio y líquidos, se indica una dieta balanceada con los adecuados requerimientos nutricionales según cada paciente. No se recomienda el uso de suplementos nutricionales (coenzima Q10, carnina, taurina, antioxidantes, vitaminas) como parte del tratamiento de la IC con FEVI reducida ni preservada²³.

ACTIVIDAD FÍSICA

El ejercicio aeróbico regular en los pacientes con IC se ha asociado con una mejoría de la capacidad funcional y de los síntomas. El entrenamiento con ejercicios aeróbicos ha demostrado mejorar el consumo de oxígeno (VO_2) y la calidad de vida en los pacientes con IC, aunque pocos estudios sobre IC han incluido mujeres mayores de 80 años. No obstante, los modestos datos disponibles sugieren beneficios similares en las personas mayores²⁴. En cuanto a diferencias de sexo, en el estudio HF-ACTION, que incluyó un 28% de mujeres, se reportó un comportamiento similar del ejercicio sobre el VO_2 tanto en hombres como en mujeres; sin embargo, el ejercicio en mujeres con IC se asoció con una mayor reducción del desenlace compuesto de mortalidad por todas las causas y estancia hospitalaria en comparación con los hombres²⁵. Se considera que la actividad física regular es segura y efectiva para los pacientes con IC (indicación IA según las guías de IC de la American Heart Association y la Sociedad Europea de Cardiología)²³⁻²⁶.

REHABILITACIÓN CARDIACA

Los pacientes ancianos y las mujeres se han asociado con menores tasas de remisión a centros de rehabilitación cardiaca. Se ha demostrado que la rehabilitación cardiaca logra una mayor capacidad aeróbica en los ancianos^{27,28}. La rehabilitación cardiaca ha demostrado mejorar la calidad de vida y la capacidad

de ejercicio en los pacientes con ICFeR, sin diferencias de sexo²⁹. En un metaanálisis se demostró una reducción significativa de la mortalidad³⁰; sin embargo, posteriormente, en un metaanálisis Cochrane que evaluó 44 estudios clínicos de rehabilitación cardiaca (19% mujeres, edad promedio 67 años) se demostró una reducción de las hospitalizaciones y una mejoría de la clase funcional NYHA y de la calidad de vida, sin lograr reducir la mortalidad a corto plazo²⁹. En un estudio que evaluó la eficacia de la rehabilitación cardiaca durante 12 semanas en mujeres ancianas con IC se encontró una mejoría en la caminata de 6 minutos y en la clase funcional NYHA, y una reducción de los valores de NT-proBNP³¹. En un metaanálisis realizado en pacientes con ICFeR que incluyó un 69% de mujeres con una edad promedio de 67 años se observó una mejoría del consumo de oxígeno y de la calidad de vida³². Las guías recomiendan la rehabilitación cardiaca para reducir las hospitalizaciones y la mortalidad (indicación IA)²³.

Tratamiento farmacológico de la ICFeR

El tratamiento farmacológico de los pacientes con ICFeR incluye inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA II), inhibidores duales de la neprilisina y del receptor de la angiotensina (ARNI), beta-bloqueadores, antagonistas de la aldosterona, diuréticos de asa, ivabradina y digitálicos; más recientemente se han incluido los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) y el vericiguat. Los resultados de los principales estudios clínicos se encuentran resumidos en las [tablas 3 y 4](#), en las que podemos observar que la edad promedio es de 65 años y que las recomendaciones derivan de estos, a pesar de que los pacientes con edad avanzada y las mujeres estén poco representados.

BETABLOQUEADORES

Son fármacos de primera línea, con efecto significativo en la morbilidad. Fueron evaluados en ensayos clínicos con baja participación de pacientes ancianos. El nebivolol, en el estudio SENIORS, redujo un 24% la mortalidad y las hospitalizaciones por IC durante el seguimiento de más de 2 años. En un subanálisis de dicho estudio, en el que se incluyeron pacientes de edad avanzada, el tratamiento con nebivolol disminuyó la incidencia de eventos isquémicos agudos en pacientes con cardiopatía isquémica³³. Posteriormente, un metaanálisis demostró que el

Tabla 3. Principales estudios clínicos en insuficiencia cardiaca con fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida

Grupo farmacológico	Estudio clínico	Fármaco	Año publicación	FEVI	Edad	Sexo	Seguimiento	Resultados
IECA	Consensus	Enalapril	1987		70	F: 29% M: 71%	188 días	Disminución 31% mortalidad Mejoría de los síntomas, clase funcional NYHA
	SOLVD	Enalapril	1991	≤ 35%	61	F: 20% M: 80%	41 meses	Disminución 16% mortalidad Disminución 26% hospitalizaciones por IC, $p < 0.0001$
	SAVE	Captopril	1992	≤ 40%	60 > 65: 35 > 70: 15%	F: 17% M: 83%	36 meses	Disminución 19% en mortalidad, RR: 21% (IC95%: 5- 35; $p = 0.014$) para muerte de causa cardiovascular, RR: 37% (IC95%: 20-50; $p < 0.001$) para desarrollo de IC
ARA II	ELITE II	Losartán vs. captopril	2000	≤ 40%	71 > 65: 100%	F: 30% M: 70%	1.5 años	No diferencias significativas en mortalidad por todas las causas o muerte súbita entre los dos grupos de tratamiento HR: 1.13 (95.7%; IC: 0.95-1.35), $p = 0.16$ y HR: 1.25 (IC95%: 0.98-1.60), $p = 0.08$
	VALHEFT	Valsartán	2001	≤ 40%	62 > 65: 47%	F: 20% M: 80%	23 meses	Desenlace cardiovascular combinado de mortalidad y morbilidad menor con valsartán HR: 0.87; IC: 0.77-0.97; $p = 0.009$ Menor número de pacientes hospitalizados por IC: 18% en grupo placebo vs. 13.8% en grupo valsartán ($p < 0.001$)
	CHARM Alternative	Candesartán	2003	≤ 40%	66 ≥ 75: 23%	F: 32% M: 68%	34 meses	Disminución 30% en mortalidad y hospitalizaciones por IC HR: 0.70; IC95%: 0.60-0.81; $p < 0.0001$
	CHARM Added	Candesartán	2003	≤ 40%	66 ≥ 75: 17%	F: 21% M: 79%	41 meses	Disminución 15% en mortalidad y hospitalizaciones por IC HR: 0.85; IC95%: 0.75-0.96; $p = 0.010$
ARNI	PARADIGM	Sacubitril-valsartán	2014	≤ 40%	64 > 65: 50.1%	F: 21% M: 79%	27 meses	Disminución 20% mortalidad HR: 0.80; IC95%: 0.73-0.87; $p < 0.001$ Disminución 21% hospitalizaciones por IC HR: 0.79; IC95%: 0.71-0.89; $p < 0.001$ Mejoría de los síntomas

ARA II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; ARNI: inhibidores duales de la neprilisina y del receptor de la angiotensina; F: femenino; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HR: *hazard ratio*; IC: insuficiencia cardiaca; IC95%: intervalo de confianza del 95%; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; M: masculino; NYHA: New York Heart Association; RR: riesgo relativo.

Tabla 4. Principales estudios clínicos en insuficiencia cardiaca con fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida

Grupo farmacológico	Estudio clínico	Fármaco	Año publicación	FEVI	Edad	Sexo	Seguimiento	Resultados
Betabloqueadores	CIBIS -II	Bisoprolol	1999	≤ 40%	60	F: 19% M: 81%	1.9 años	Disminución 40% todas las causas de muerte HR: 0.66 (0.54-0.81) p < 0.0001 Disminución 36% en hospitalizaciones por IC HR: 0.64 (0.53-0.79); p = 0.0001
	COPERNICUS	Carvedilol	2001	≤ 25%	63	F: 21% M: 79%	10.4 meses	Disminución 35% en mortalidad IC95%: 19-48% de reducción; p = 0.0014
	SENIORS	Nebivolol	2005	≤ 35% : 64% ≥ 35%: 36%	76 > 75 años: 100%	F: 38% M: 62%	20.4 meses	Disminución 24% en mortalidad y hospitalizaciones por causa cardiovascular HR: 0.86; 0.74-0.99; p = 0.039
Digoxina	MERIT HF	Metoprolol succinato	1999	≤ 40%	64 > 70 años: 32%	F: 23% M: 77%	1 año	Disminución 34% en mortalidad HR: 0.66; IC95%: 0.53-0.81; p = 0.00009 Reducción de muerte súbita HR: 0.59; IC95%: 0.45-0.78; p = 0.0002 Disminución en muertes por IC: 0.51 (0.33-0.79); p = 0.0023
	DIG	Digoxina	1997	≤ 45%	63	F: 22% M: 78%	37 meses	No efecto sobre mortalidad Disminución 28% en hospitalizaciones por IC HR: 0.72; IC95%: 0.66-0.79; p < 0.001
	RALES	Espironolactona	1999	≤ 35%	65	F: 27% M: 73%	24 meses	Disminución 30% en mortalidad HR: 0.65; IC95%: 0.54-0.77; p < 0.001 Disminución 35% en hospitalizaciones por IC HR: 0.70; IC95%: 0.60-0.82; p < 0.001
Inhibidores del SGLT2	EMPHASIS-HF	Espironolactona	2011	≤ 35%	69	F: 23% M: 77%	21 meses	Disminución 27% en mortalidad por cualquier causa HR: 0.76; IC95%: 0.69-0.93 Disminución 42% en hospitalización por IC HR: 0.58; IC95%: 0.47-0.70; p < 0.001
	EPHESUS	Eplerenona	2003	≤ 40%	65	F: 28% M: 72%	16 meses	Disminución 13% en muerte de causa cardiovascular HR: 0.87; IC95%: 0.79-0.95; p = 0.002 Disminución 15% en hospitalización por IC HR: 0.85; IC95%: 0.74-0.99; p = 0.03
	SHIFT	Ivabradina	2010	≤ 35%	61 > 75 a: 11%	F: 23% M: 77%	22.9 meses	Disminución de muerte de causa cardiovascular y de hospitalizaciones por IC HR: 0.82; IC95%: 0.75-0.90; p < 0.0001 Muerte por IC HR: 0.74; IC95%: 0.58-0.94; p = 0.014
Inhibidores del SGLT2	DAPA HF	Dapagliflozina	2019	≤ 40%	66	F: 24% M: 76%	18.2 meses	Disminución del desenlace compuesto: empeoramiento de la IC (hospitalización o una visita urgente que requiere manejo intravenoso) o muerte de causa cardiovascular HR: 0.74; IC95%: 0.65-0.85; p < 0.001

F: femenino; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HR: hazard ratio; IC: insuficiencia cardiaca; IC95%: intervalo de confianza del 95%; M: masculino; SGLT2: cotransportador sodio-glucosa tipo 2.

carvedilol, el bisoprolol y el metoprolol succinato brindan igual beneficio en cuanto a hospitalización y mortalidad en ancianos y en jóvenes³⁴. En el estudio CIBIS-ELD se documentó mayor bradicardia con bisoprolol y mayores efectos adversos pulmonares con carvedilol; por lo anterior, se recomienda titular lentamente el betabloqueador hasta lograr una frecuencia cardiaca de alrededor de 60 latidos por minuto³⁵.

IECA, ARA II y ARNI

Son medicamentos de primera línea en pacientes con ICfEr, que han demostrado reducir la mortalidad y la hospitalización por IC, aunque ninguno de los ensayos clínicos incluyó una proporción significativa de pacientes ancianos y de mujeres. En un metaanálisis sobre ARA II se documentó, en pacientes mayores de 60 años, igual beneficio en cuanto a reducción de la mortalidad y la hospitalización por IC³⁶. En el estudio clínico ELITE II se investigó el beneficio del tratamiento con ARA II en comparación con IECA (losartán frente a captopril) en población septuagenaria, y no se demostró ninguna diferencia significativa en cuanto a reducción de la mortalidad³⁷. En el estudio CHARM, el candesartán demostró una disminución del riesgo de mortalidad por causa cardiovascular y de hospitalización por IC especialmente en sujetos de edad avanzada. Los datos específicos de sexo para los ARA II son limitados, pero los estudios CHARM-Alternative y CHARM Added mostraron una reducción del desenlace combinado de muerte cardiovascular u hospitalización por IC en las mujeres³⁸. El ensayo clínico Val-HeFT con valsartán en pacientes con ICfEr no demostró una reducción significativa de la mortalidad en las mujeres, pero sí una reducción de las hospitalizaciones por IC³⁹. El sacubitril/valsartán (inhibidor de neprilisina más un bloqueador del receptor de la angiotensina II), en el subanálisis por edad del estudio PARADIGM, demostró un mayor beneficio clínico en cuanto a mortalidad y hospitalización por IC en comparación con el enalapril independientemente de la edad, incluso en pacientes mayores de 75 años⁴⁰. En una cohorte del mundo real de pacientes con ICfEr con sacubitril/valsartán, de los cuales el 29.5% eran mujeres, la tolerabilidad y la seguridad fueron similares en los hombres y las mujeres. La mejoría de la clase funcional de la NYHA fue mayor en las mujeres que en los hombres⁴¹. El sacubitril/valsartán disminuyó los valores de NT-proBNP en un 19% tanto en las mujeres como en los hombres, tanto con FEVI reducida como preservada. Los pacientes que

lograron una mayor reducción del NT-proBNP tuvieron los mejores resultados clínicos⁴².

ANTAGONISTAS DE LOS MINERALOCORTICOIDES

Los antagonistas de la aldosterona han demostrado beneficio en cuanto a reducción de la morbimortalidad, al igual que los betabloqueadores y los IECA. Los estudios RALES y EPHESUS en pacientes con ICfEr demostraron una reducción de la mortalidad tanto en hombres como en mujeres. En un metaanálisis de los estudios clínicos RALES, EMPHASIS-HF y TOPCAT con mineralocorticoides se observó una disminución del 26% en el desenlace compuesto de muerte y hospitalización por IC en pacientes mayores de 75 años, con adecuada tolerancia clínica⁴³. Su uso en ancianos puede asociarse a hiperpotasemia y alteraciones en la función renal, en especial cuando se utilizan en combinación con IECA y diuréticos, por lo que debe hacerse de forma meticulosa, evitándolos siempre en pacientes con una tasa de filtración glomerular < 30 ml/min y controlando estrechamente al paciente si esta se encuentra entre 30 y 60 ml/min⁴⁴.

DIGOXINA

En el ensayo clínico DIG se demostró que la digoxina reduce el riesgo de hospitalización por IC, sin efecto sobre la mortalidad⁴⁵, aunque con mayor riesgo de toxicidad en pacientes ancianos, por lo que se recomienda su uso prudente debido a la menor depuración renal y la pérdida de masa magra en edades avanzadas, que alteran la excreción y el volumen de distribución del fármaco, facilitando su acumulación en el plasma⁴⁶. En un subanálisis del estudio DIG, la digoxina se asoció con un aumento de la mortalidad por todas las causas en las mujeres⁴⁷. Sin embargo, en un estudio posterior se encontró un buen perfil de seguridad, sin aumentar la mortalidad, manteniendo dosis bajas (concentraciones plasmáticas de 0.5-0.9 ng/ml) que minimicen los efectos secundarios⁴⁸.

IVABRADINA

La ivabradina actúa principalmente en el nódulo sinusal, sin afectar el inotropismo ni la presión arterial. Se recomienda en pacientes con ICfEr, en ritmo sinusal y con frecuencia cardiaca > 70 latidos por

Tabla 5. Principales estudios clínicos en insuficiencia cardiaca con fracción de eyección del ventrículo izquierdo preservada.

Grupo farmacológico	Estudio clínico	Fármaco	Año publicación	FEVI	Edad media	Sexo	Seguimiento	Resultados
IECA	PEP-CHF	Perindopril	2006	≥ 40	76	F: 55% M: 45%	2.1 años	No hay beneficio en mortalidad a los 2 años HR: 0.92; IC95%: 0.70-1.21; p = 0.545 Disminución de hospitalizaciones al año HR: 0.638; IC95%: 0.41-0.97; p = 0.033
ARA II	CHARM Preserved	Candesartán	2003	≥ 40	67 ± 7 5: 27%	F: 39% M: 61%	37 meses	No beneficio en mortalidad HR: 0.89; IC95%: 0.77-1.03; p = 0.118 Disminución a los 3 años de hospitalizaciones por IC p = 0.017
	I-Preserved	Irbesartán	2008	≥ 45	72 ± 7 5: 34%	F: 60% M: 40%	49 meses	Sin reducción del desenlace compuesto de todas las causas de mortalidad u hospitalizaciones por causa cardiovascular HR: 0.81; IC95%: 0.86-1.05; p = 0.35
ARNI	PARAGON	Sacubitril-valsartán	2019	≥ 45	73	F: 52% M: 48%		Sin reducción en hospitalización por IC o muerte de causa cardiovascular HR: 0.87; IC95%: 0.75-1.01; p = 0.06 Análisis subgrupos: beneficio en FEVI < 57% y mujeres
Betabloqueadores	SENIORS	Nevibolol	2005	≤ 35% : 64% ≥ 35%: 36%	76	F: 38% M: 62%	20.4 meses	Disminución 24% en mortalidad y hospitalizaciones por causa cardiovascular HR: 0.86; IC95%: 0.74-0.99; p = 0.039
Digitálicos	DIG Ancillary	Digoxina	2006	≥ 45	67	F: 42% M: 58%	37 meses	Sin reducción de mortalidad ni hospitalización por IC HR: 0.82; IC95%: 0.63-1.07; p = 0.136

(Continúa)

Tabla 5. Principales estudios clínicos en insuficiencia cardiaca con fracción de eyección del ventrículo izquierdo preservada. (Continuación)

Grupo farmacológico	Estudio clínico	Fármaco	Año publicación	FEVI	Edad media	Sexo	Seguimiento	Resultados
Antagonistas de la aldosterona	TOPCAT	Espironolactona	2014	≥ 45	69	F: 52% M: 48	3.3 años	Sin reducción del desenlace compuesto de muerte cardiovascular, muerte súbita abortada o admisiones por IC HR: 0.89; IC95%: 0.77-1.04; p = 0.14 Reducción de hospitalizaciones por IC HR: 0.83; IC95%: 0.69-0.99; p = 0.04

ARA II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; ARNI: inhibidores duales de la neprilisina y del receptor de la angiotensina; F: femenino; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo preservada; HR: *hazard ratio*; IC: insuficiencia cardiaca; IC95%: intervalo de confianza del 95%; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; M: masculino.

minuto; se puede utilizar de manera segura en los ancianos. El ensayo clínico SHIFT demostró que, en pacientes con IC con FEVI reducida, la ivabradina redujo las hospitalizaciones por IC en pacientes jóvenes y ancianos. La incidencia de eventos adversos, como bradicardia sintomática, bradicardia asintomática y fosfenos, fue similar en todos los grupos de edad⁴⁹.

INHIBIDORES DEL SGLT2

Los inhibidores del SGLT2 tienen varios mecanismos de acción; entre ellos, los efectos glucosúrico, natriurético y antiproteinúrico, que cuentan con beneficios cardiacos y renales. En el ensayo DAPA-HF, la dapagliflozina en comparación con placebo en pacientes con ICfEr, incluyendo mayores de 75 años (rango 75-94 años, 28% mujeres), demostró una reducción del 26% en el desenlace combinado (muerte de causa cardiovascular y empeoramiento de la IC) y una disminución del 30% en el riesgo de experimentar un episodio de IC, tanto en jóvenes como en pacientes de edad avanzada. La dapagliflozina es segura y eficaz en pacientes de cualquier edad⁵⁰.

Tratamiento farmacológico de la ICfEp

La ICfEp en ancianos, y principalmente en mujeres, es un reto clínico, ya que están infrarrepresentados

en los ensayos clínicos. La mayoría de las terapias médicas utilizadas para la ICfEr no han demostrado una disminución significativa de la mortalidad y la morbilidad en los pacientes con ICfEp, en ninguno de los estudios clínicos previos con IECA, ARA II, beta-bloqueadores y antagonistas de la aldosterona. El ensayo clínico PARAGON-HF con sacubitril/valsartán, que incluyó un 52% de mujeres, con una edad promedio de 74 años, no halló beneficio significativo en términos de hospitalizaciones por IC y de muerte por causas cardiovasculares; sin embargo, en los pacientes con FEVI del 45-57% y en mujeres se documentó una reducción de las hospitalizaciones y de la mortalidad⁵¹.

El ensayo clínico TOPCAT (tratamiento de la ICfEp con un antagonista de la aldosterona) no demostró una reducción del desenlace primario compuesto de mortalidad de causa cardiovascular, muerte súbita abortada u hospitalización por IC. Sin embargo, hubo evidencia que sugirió que la espironolactona en dosis bajas fue capaz de reducir las hospitalizaciones asociadas a IC. El análisis de subgrupos de pacientes del TOPCAT demostró que la terapia con espironolactona se asoció con reducción de la mortalidad por todas las causas en las mujeres⁵², y en pacientes con valores elevados de BNP alcanzó el objetivo primario. En la [tabla 5](#) se ofrece un resumen de los estudios clínicos sobre ICfEp.

Tabla 6. Efectos adversos asociados al tratamiento de la insuficiencia cardíaca en ancianos

Diuréticos	Hipovolemia, hiponatremia, que puede conducir a insuficiencia renal prerenal, delirio e hipotensión ortostática
Betabloqueantes	Riesgo de vértigo, bradicardia / bloqueo auriculoventricular, incompetencia cronotrópica, broncoespasmo, depresión y deterioro cognitivo
Ivabradina	Riesgo de bradicardia / bloqueo auriculoventricular, incompetencia cronotrópica y fotopsia
IECA, ARA II, ARNI y AA	Hiperkalemia, hipotensión y empeoramiento de la función renal
Digoxina	Riesgo de sobredosis con desarrollo de delirio, depresión, ansiedad, náuseas, vómitos y diarrea.
Espironolactona	Riesgo de hipogonadismo, catabolismo y deterioro del control glucémico

ARNI: inhibidores duales de la neprilisina y del receptor de la angiotensina;
 BRA: bloqueadores de la renina- angiotensina; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; MRA: antagonistas de los mineralocorticoides.

Características específicas de los ancianos con insuficiencia cardíaca

En pacientes de edad avanzada con IC existen varios factores que limitan la prescripción o reducen la eficacia de la terapia farmacológica: la farmacocinética y la farmacodinamia alteradas en los ancianos por una disminución en el flujo sanguíneo hepático de un 20-50%, la reducción del volumen hepático en un 20-30% y la disminución de la masa renal del 25-30%, que impactan en el metabolismo de los medicamentos, su absorción y su eliminación. Otro aspecto de importancia es la polifarmacia, que conduce a la no adherencia a la terapia; se han encontrado tasas de no adherencia del 35% en pacientes que toman cuatro o más medicamentos⁵³. El incumplimiento de la dieta o de la farmacoterapia en pacientes con IC es un factor común que contribuye a la descompensación del 42% de los pacientes ancianos. El deterioro cognitivo es otro factor adicional: en pacientes septuagenarios se ha reportado una prevalencia del 15% de demencia y del 24% de deterioro cognitivo leve⁵⁴, lo que limita la adecuada ingesta de la medicación que se les prescribe. Por último, la depresión, que es muy frecuente en mujeres y en ancianos con IC, se asocia a un mayor riesgo de morbilidad, una peor capacidad de autocuidado y un mayor riesgo de efectos secundarios⁵⁵.

Tabla 7. Instrucciones útiles para la optimización del tratamiento de los pacientes de edad avanzada con insuficiencia cardíaca

Considerar la edad biológica (que refleja el estado del funcionamiento global) en lugar de la edad cronológica
Identificar y eliminar los factores de riesgo que promueven la fragilidad
Detectar y tratar la desnutrición
Priorizar los medicamentos con una recomendación clara de eficacia /seguridad comprobadas (idealmente con evidencia disponible para ancianos) e intentar limitar la polifarmacia
Tratar las comorbilidades somáticas y psiquiátricas
Al iniciar una nueva medicación, comenzar con dosis más bajas y aumentar las dosis lentamente hasta las dosis máximas toleradas
Tener en cuenta los factores que influyen en la farmacocinética y farmacodinámica al seleccionar medicamentos y sus dosis (por ejemplo, disfunción renal, disfunción hepática, hipoalbuminemia, estado catabólico, hipovolemia)
Simplificar los esquemas diarios de farmacoterapia e implementar otras intervenciones que mejoran el cumplimiento (por ejemplo, educación, aplicaciones para teléfonos inteligentes)
Tener en cuenta los efectos secundarios frecuentes en pacientes de edad avanzada
Tratar a un paciente anciano con un equipo interdisciplinario de expertos y profesionales (incluidos un cardiólogo, un geriatra, una enfermera, nutricionista, fisioterapeuta, farmacéutico clínico, y un trabajador social)
Reconocer las necesidades individuales de un paciente (incluyendo las condiciones no médicas y sociales), brindar apoyo al paciente y los miembros de su familia

Efectos adversos y estrategias para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca en los ancianos

En pacientes de edad avanzada con IC existe un mayor riesgo de eventos adversos; algunos escenarios clínicos requieren experiencia clínica, un enfoque vigilante e identificación temprana de los efectos secundarios⁵⁶. Estos, muchas veces hacen que este grupo de pacientes reciban dosis subóptimas o se encuentren sin la terapia médica óptima. Los eventos adversos se encuentran especificados en la [tabla 6](#).

Algunas estrategias para lograr la optimización de la terapia médica en pacientes de edad avanzada con IC, en el momento de la iniciación y la titulación de los medicamentos de la forma más segura y efectiva, se resumen en la [tabla 7](#)⁵⁶.

Conclusiones

Aunque los resultados de la IC han mejorado con el tiempo, la mortalidad, la hospitalización y las tasas de rehospitalización permanecen elevadas en las mujeres de edad avanzada. De ahí la importancia de realizar un diagnóstico temprano, recordando que los síntomas en este grupo son más atípicos y que los puntos de corte de los biomarcadores también son diferentes en los ancianos. Además, las mujeres son más sintomáticas, tienen similares tasas de hospitalizaciones en comparación con los hombres, menor mortalidad, y peor calidad de vida.

En esta población, las decisiones terapéuticas se toman con mayor frecuencia basándose en la experiencia clínica de los médicos y la extrapolación de los datos de los diferentes ensayos clínicos. Aunque los ancianos y las mujeres se encuentran infrarrepresentados en los estudios clínicos, debemos utilizar todo el arsenal terapéutico recomendado en las guías para evitar subtratarlos.

El tratamiento no farmacológico, que incluye educación, nutrición y ejercicio, tiene similares beneficios para ambos sexos. En cuanto al tratamiento farmacológico en la ICFe, todos los pacientes deben recibir el tratamiento médico óptimo actual (betabloqueadores, ARNI, inhibidores del SGLT2, antagonistas de la aldosterona). En las ancianas con ICFe o ICFeM, además del adecuado manejo de su comorbilidad, en el análisis de subgrupos se benefician más de la espironolactona y del sacubitril/valsartán que los hombres.

Financiamiento

Los autores declaran que este artículo no requirió financiamiento.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

1. Dharmarajan K, Rich MW. Epidemiology, pathophysiology, and prognosis of heart failure in older adults. *Heart Fail Clin*. 2017;13:417-26.
2. Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA, Bluemke DA, Butler J, Fonarow GC, et al. Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circ Heart Fail*. 2013;6:606-19.
3. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, et al. Heart disease and stroke statistics' 2017 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135:e146-e603.
4. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart disease and stroke statistics - 2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133:e38-e48.
5. Levy D, Kenchaiah S, Glarson M, Benjamin EJ, Kupka MJ, Ho KK, et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med*. 2002;347:1397-402.
6. Steinberg BA, Zhao X, Heidenreich PA, Peterson ED, Bhatt DL, Cannon CP, et al. Trends in patients hospitalized with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: prevalence, therapies, and outcomes. *Circulation*. 2012;126:65-75.
7. Berthelot E, Nouhaud C, Lafuente-Lafuente C, Assayag P, Hittinger L. Heart failure in patients over 80 years old. *Press Med*. 2019;48:143-53.
8. Chamberlain AM, Sauver JLS, Gerber Y, Manemann SM, MPH, Boyd CM, et al. Multimorbidity in heart failure: a community perspective. *Am J Med*. 2015;128:38-45.
9. Eaton CB, Pettinger M, Rossouw J, Martin LW, Foraker R, Qudus A, et al. Risk factors for incident hospitalized heart failure with preserved versus reduced ejection fraction in a multiracial cohort of postmenopausal women. *Circ Heart Fail*. 2016;9:e002883.
10. Van Riet EES, Hoes AW, Limburg A, Landman MAJ, Van Der Hoeven H, Rutten FH. Prevalence of unrecognized heart failure in older persons with shortness of breath on exertion. *Eur J Heart Fail*. 2014;16:772-7.
11. Dewan P, Rørth R, Jhund PS, Shen L, Raparelli V, Petrie M, et al. Differential impact of heart failure with reduced ejection fraction on men and women. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:29-40.
12. Ray P, Arthaud M, Lefort Y, Birolleau S, Beigelman C, Riou B. Usefulness of B-type natriuretic peptide in elderly patients with acute dyspnea. *Intensive Care Med*. 2004;30:2230-6.
13. Januzzi JL, van Kimmenade R, Lainchbury J, Bayes-Genis A, Ordoñez-Llanos J, Santalo-Bel M, et al. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: the International Collaborative of NT-proBNP Study. *Eur Heart J*. 2006;27:330-7.
14. Hsieh EM, Grau-Sepúlveda MV, Hernandez AF, Eapen ZJ, Xian Y, Schwamm L, et al. Relationship between sex, ejection fraction, and B-type natriuretic peptide levels in patients hospitalized with heart failure and associations with in-hospital outcomes: findings from the Get with the Guideline-Heart Failure Registry. *Am Heart J*. 2013;166:1063-71.e3.
15. Beale AL, Nanayakkara S, Segan L, Mariani JA, Maeder MT, Empel VV, et al. Sex differences in heart failure with preserved ejection fraction pathophysiology: a detailed invasive hemodynamic and echocardiographic analysis. *JACC Heart Fail*. 2019;7:239-49.
16. Suzuki S, Motoki H, Kanzaki Y, Maruyama T, Hashizume N, Kosuka A, et al. A predictive model for 6-month mortality in elderly patients with heart failure. *Int Heart J*. 2020;61:325-31.
17. Wong CM, Hawkins NM, Jhund PS, MacDonald MR, Solomon SD, Granger CB, et al. Clinical characteristics and outcomes of young and very young adults with heart failure: the CHARM programme (Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity). *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:1845-54.
18. Bytçi I, Bajraktari G. Mortality in heart failure patients. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2015;15:63-8.
19. Jackson SL, Tong X, King RJ, Loustalot F, Hong Y, Ritchey MD. National burden of heart failure events in the United States, 2006 to 2014. *Circ Heart Fail*. 2018;11:e004873.
20. Dharmarajan K. Comprehensive strategies to reduce readmissions in older patients with cardiovascular disease. *Can J Cardiol*. 2016;32:1306-14.
21. Seferovic PM, Ponikowski P, Anker SD, Bauersachs J, Chioncel O, Cleland JG, et al. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2019;21:1169-86.

22. Boren SA, Wakefield BJ, Gunlock TL, Wakefield DS. Heart failure self-management education: a systematic review of the evidence. *Int J Evid Based Healthc*. 2009;7:159-68.
23. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey Jr D, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;128:e240-327.
24. Fleg JL. Exercise therapy for older heart failure patients. *Heart Fail Clin*. 2017;13:607-17.
25. Piña IL, Bittner V, Clare RM, Swank A, Kao A, Safford R, et al. Effects of exercise training on outcomes in women with heart failure. Analysis of HF-ACTION (Heart Failure - A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training) by sex. *JACC Heart Fail*. 2014;2:180-6.
26. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2016;37:2129-200.
27. Bierbauer W, Scholz U, Bermudez T, Debeer D, Coch M, Fleisch-Silvestri R, et al. Improvements in exercise capacity of older adults during cardiac rehabilitation. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;27:1747-55.
28. Giuliano C, Levinger I, Vogrin S, Neil CJ, Allen JD. PRIME-HF: novel exercise for older patients with heart failure. A pilot randomized controlled study. *J Am Geriatr Soc*. 2020;68:1954-61.
29. Taylor RS, Walker S, Smart NA, Piepoli M, Warren F, Ciani O, et al. Impact of exercise rehabilitation on exercise capacity and quality-of-life in heart failure: individual participant meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:1430-3.
30. Piepoli MF, Davos C, Francis DP, ExTraMATCH Collaborative. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (Ex-TraMATCH). *BMJ*. 2004;328:189-92.
31. Andrzejczak-Karbowska M, Kapusta J, Inman M, Kowalski J, Irzmański R. [Evaluation of the effectiveness of exercise-based controlled physical effort in women with heart failure in the elderly]. *Poł Merkur Lekarski*. 2015;38:11-5.
32. Pandey A, Parashar A, Kumbhani DJ, Agarwal S, Garg J, Kitzman D, et al. Exercise training in patients with heart failure and preserved ejection fraction meta-analysis of randomized control trials. *Circ Heart Fail*. 2015;8:33-40.
33. Flather MD, Shibata MC, Coats AJS, 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.
34. 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.
35. Dungen HD, Apostolovic S, Inkrot S, Tahirović E, Töpper A. Titration to target dose of bisoprolol vs. carvedilol in elderly patients with heart failure: the CIBIS-ELD trial. *Eur J Heart Fail*. 2011;13:670-80.
36. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. *JAMA*. 1995;273:1450-6.
37. 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.
38. McMurray J, Östergren J, Pfeffer M, Swedberg K, Granger C, Yusuf S, et al. Clinical features and contemporary management of patients with low and preserved ejection fraction heart failure: baseline characteristics of patients in the Candesartan in Heart failure - Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur J Heart Fail*. 2003;5:261-70.
39. Hsieh EM, Piña IL. Heart failure in women. A need for prospective data. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:491-8.
40. Jhund PS, Fu M, Bayram E, Chen CH, Negrusz-Kawecka M, Rosenthal A, et al. Efficacy and safety of LCZ696 (sacubitril-valsartan) according to age: insights from PARADIGM-HF. *Eur Heart J*. 2015;36:2576-84.
41. Vicent L, Ayesta A, Esteban-Fernández A, Gómez-Bueno M, De-Juan J, Díez-Villanueva P, et al. Sex influence on the efficacy and safety of sacubitril/valsartan. *Cardiology*. 2019;142:73-8.
42. Cunningham JW, Vaduganathan M, Claggett BL, Zile MR, Anand IS, Packer M, et al. Effects of sacubitril/valsartan on N-Terminal pro-B-type natriuretic peptide in heart failure with preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail*. 2020;8:372-81.
43. Ferreira JP, Rossello X, Eschalier R, McMurray JJ, Pocock S, Giredd N, et al. MRAs in elderly HF patients: individual patient-data meta-analysis of RALES, EMPAHIS-HF, and TOPCAT. *JACC Heart Fail*. 2019;7:1012-21.
44. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, Koop 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.
45. Garg R, Gorlin R, Smith T, Yusuf S. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 1997;336:525-33.
46. Shi S, Mörike K, Klotz U. The clinical implications of ageing for rational drug therapy. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008;64:183-99.
47. Rathore SS, Wang Y, Krumholz HM. Sex-based differences in the effect of digoxin for the treatment of heart failure. *N Engl J Med*. 2002;347:1403-11.
48. Adams KF, Patterson JH, Gattis WA, M O'Connor C, Lee CR, Schwartz TA, et al. Relationship of serum digoxin concentration to mortality and morbidity in women in the digitalis investigation group trial: a retrospective analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:497-504.
49. Tavazzi L, Swedberg K, Komajda M, Bohm M, Borer JS. Efficacy and safety of ivabradine in chronic heart failure across the age spectrum: insights from the SHIFT study. *Eur J Heart Fail*. 2013;15:1296-303.
50. Martínez FA, Serenelli M, Nicolau JC, Petrie MC, Chiang CE, Tereshchenko S, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in heart failure with reduced ejection fraction according to age: insights from DAPA-HF. *Circulation*. 2020;141:100-11.
51. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Phil D, Ge J, Lam C, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019;381:1609-20.
52. Merrill M, Sweitzer NK, Lindenfeld JA, Kao DP. Sex differences in outcomes and responses to spironolactone in heart failure with preserved ejection fraction: a secondary analysis of TOPCAT trial. *JACC Heart Fail*. 2019;7:228-38.
53. Fleg JL, Aronow WS, Frishman WH. Cardiovascular drug therapy in the elderly: benefits and challenges. *Nat Rev Cardiol*. 2011;8:13-28.
54. Gure TR, Blaum CS, Giordani B, Koelling TM, Galecki A, Pressler S, et al. Prevalence of cognitive impairment in older adults with heart failure. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60:1724-9.
55. Celano CM, Villegas AC, Albanese AM, Gaggin HK, Huffman JC. Depression and anxiety in heart failure. *Harv Rev Psychiatry*. 2018;26:175-84.
56. Jankowska EA, Vitale C, Uchmanowicz I, Tkaczyszyn M, Drozd M, Ponikowski P. Drug therapy in elderly heart failure patients. *Eur Heart J Suppl*. 2019;21(Suppl L):L8-L11.