

Lo studio CONFINE (*Comorbidities and Outcome in patients with chronic heart Failure: a study in Internal Medicine units*): un nuovo studio osservazionale sullo scompenso cardiaco nelle unità operative di medicina interna italiane

The CONFINE (Comorbidities and Outcome in patients with chronic heart Failure: a study in Internal Medicine units) study: a new epidemiologic observational study on heart failure in the internal medicine departments in Italy

P. Biagi *

UO Medicina Interna, Regione Toscana, USL7 Siena, OORR Valdichiana Montepulciano (SI)

KEY WORDS

Epidemiologic
observational study
Heart failure
Comorbidities
Disability
Cognitive impairment

Summary BACKGROUND The burden of heart failure (HF) is enormous and its prevalence increases sharply with age. It has been estimated that heart failure affects up to 3% of the general population and 10% of the elderly. It contributes to hospital admission for most of them, mainly elder adults (admitted in internal medicine units) with more than one comorbidity, cognitive disorders, impairment and so on. Despite the increasing prevalence of heart failure, its exact incidence and prevalence remain largely unknown and probably underestimated due to a lack of accurate epidemiological data and difficulties associated with comorbidities and correct diagnosis: over 40% of recurrent hospitalization causes, either cardiac or extracardiac, cannot be determined due to the lack of data. **AIM OF THE STUDY** The objective of this study estimated the prevalence and the primary care burden associated with comorbidities in internal medicine units. **METHOD** The design: a longitudinal multicentric observational study using spot analysis three data sheets were filled in during the hospital stay according to three crucial moments: enrolment ("the index day"), admission and discharge. Will be analyzed the following primary outcomes: total and cardiovascular mortality, intensive unit care admission, recurrent cardiovascular disorders, length of stay, hospital readmission, changes in activities of daily living, need for care. Second outcomes: clinical, therapeutic, instrumental and laboratory changes during the admission process. Deep analysis of the following comorbidities will be also taken into account: acute and chronic kidney failure, anaemia, chronic obstructive pulmonary disease, muscle loss, nutritional status, cirrhosis of the liver, neoplasms, blood cell disorders, chronic inflammatory diseases. Further evaluation items: cognitive impairment, self-sufficiency and perception of quality life.

Le dimensioni del problema

Lo scompenso cardiaco (SC) costituisce una realtà in espansione in tutto il mondo: studi di popolazione condotti negli Stati Uniti, come il Framingham [1] e il *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) [2],

ed europei, come lo studio dei nati a Oslo nel 1913 [3], indicano che la prevalenza è di 3-20 casi per 1.000, con un incremento correlato all'aumento dell'età, tanto che la prevalenza sale a 100 per 1.000 nei soggetti di età superiore a 65 anni. In Europa si stima che possa interessare fino al 3% dell'intera popolazione e circa il 10% dei molto anziani.

In Italia sono circa un milione le persone affette da SC (2% della popolazione generale), 435.000 ultrasessantacinquenni e 120.000 ultraottantenni [4]. I ricoveri l'anno per SC sono oltre 170.000, pari a circa 500 ricoveri il giorno; il 78% dei malati subisce 2 ricoveri l'anno. Un terzo

* Corrispondenza:

Paolo Biagi, OORR Valdichiana Montepulciano,
loc. Le Bertille 6, 53045 Montepulciano (SI),
e-mail: chipama@libero.it, p.biagi@usl7.toscana

dei ricoverati muore nel periodo di degenza; complessivamente si verificano 100.000 decessi ogni anno per SC. In questo scenario, i pazienti affetti da SC costano circa 625 milioni di euro l'anno al Servizio Sanitario Nazionale, equivalenti all'incirca all'1,4% della spesa sanitaria nazionale (dati del Ministero della Salute per il 2006).

Le cause

Le principali cause che inducono SC sono la cardiopatia ischemica e l'ipertensione arteriosa.

Il calo di mortalità per cardiopatia ischemica è un dato ormai definito [5]. Anche in Italia si è assistito in entrambi i sessi alla graduale riduzione della mortalità per tale patologia (Figg. 1-2). Ciò è dovuto a due motivi: il primo, che si è delineato a partire dalla metà degli anni Settanta, consiste in una lenta e graduale diminuzione del fenomeno, che peraltro ha spostato l'evento ischemico verso fasce di età più avanzate [6,7]; il secondo consegue dal fatto che si è assistito al miglioramento della prognosi grazie a cure più appropriate. Nonostante il numero di eventi coronarici e cerebrovascolari, incluse le ricadute, per uomini e donne di età compresa fra 35 e 64 anni non si sia modificato in que-

sti anni, almeno secondo i dati del progetto *MONITORING of Cardiovascular diseases* (MONICA), la mortalità dell'evento acuto si è ridotta [8].

In definitiva la cardiopatia ischemica acuta insorge più tardi e i soggetti colpiti sopravvivono più a lungo: in ragione di ciò aumenta la popolazione suscettibile di andare incontro a SC.

L'ipertensione gioca un ruolo primario nel determinare lo SC, tramite vari meccanismi che fra loro si embricano (ipertrofia e rimodellamento ventricolare, modificazioni genico-strutturali dei miociti, fibrosi ecc.). La sua incidenza nel mondo occidentale tende a un progressivo incremento o comunque viene identificato un numero sempre maggiore di soggetti che non sapevano di esserne affetti; inoltre, fra gli ipertesi noti, il trattamento è frequentemente inadeguato [9]. Anche nei Paesi in via di sviluppo si assiste alla transizione verso una sua maggiore prevalenza [10-12]. È stato stimato, peraltro, che il 75% dei soggetti affetti da SC ha sofferto in passato di ipertensione e almeno il 50% degli ipertesi non trattati va incontro a SC [13]. Inoltre molto spesso ipertensione e cardiopatia ischemica si sovrappongono nello stesso soggetto [14]. In Italia, in media il 33% degli uomini e il 31% delle donne è affetto da ipertensione, definita come pressione arteriosa \geq a 160/95 mmHg,

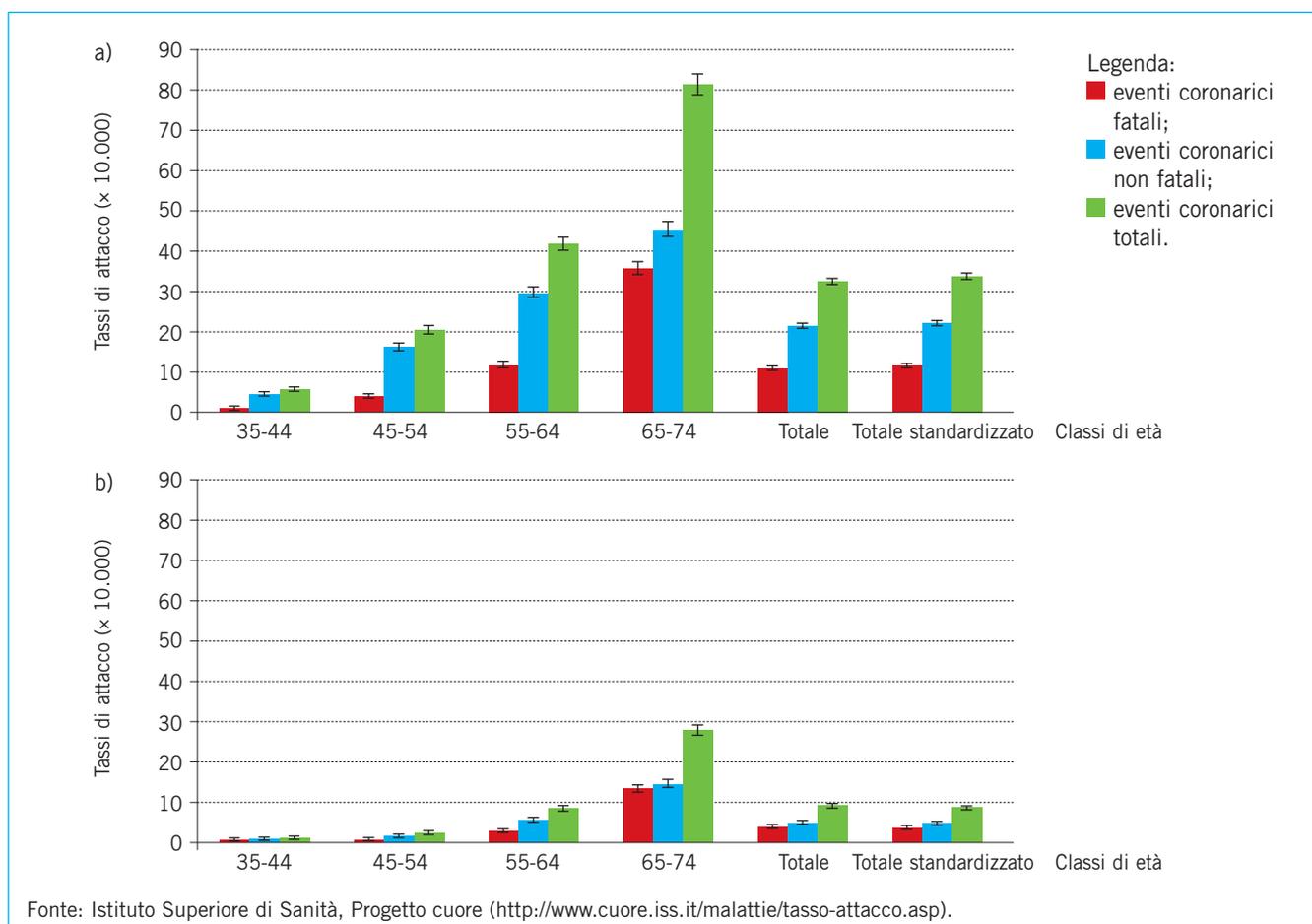


Figura 1 Incidenza (x 10.000) di eventi coronarici, per classi di età e per sesso: a) maschi, fascia d'età 35-74 anni; b) femmine, fascia d'età 35-74 anni

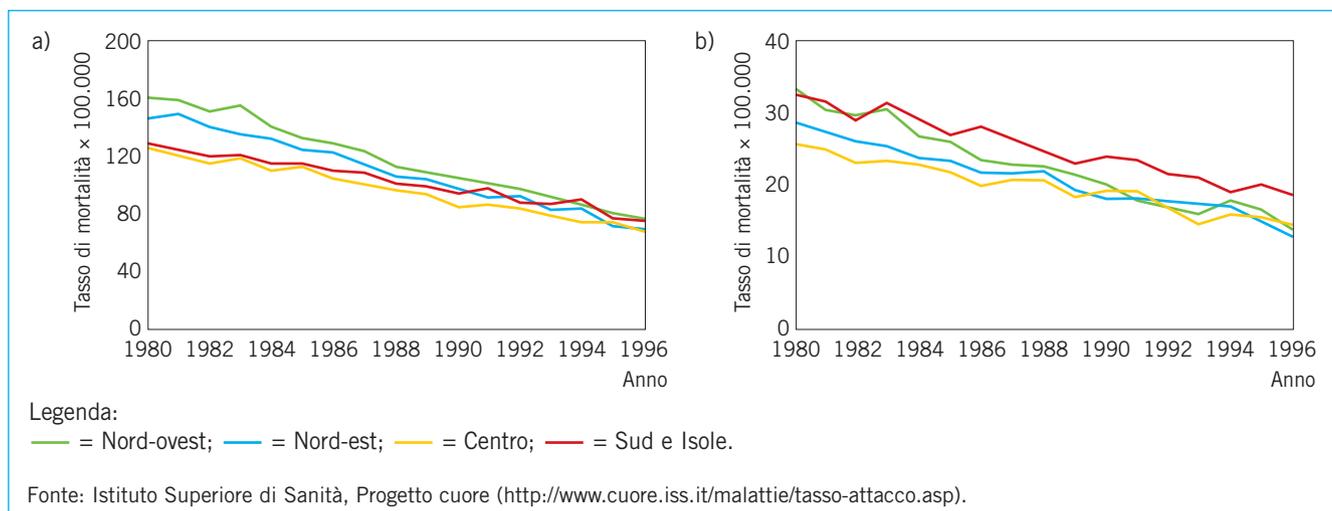


Figura 2 Mortalità per cardiopatia ischemica dal 1980 al 1996 per sesso in Italia: a) maschi, età 35-64 anni; b) femmine, età 35-64 anni

oppure è sottoposto a trattamento farmacologico specifico. Il 19% degli uomini e il 14% delle donne sono in una condizione borderline, in cui il valore della pressione sistolica è compreso fra 140 e 160 mmHg e quello della diastolica fra 90 e 95 mmHg. L'ipertensione arteriosa negli anziani riguarda in media il 52% degli uomini e il 57% delle donne [15] e non esistono sostanziali differenze geografiche (Fig. 3).

Qual è la tipologia dei “nostri” pazienti?

Dall'analisi dei più recenti studi osservazionali italiani emerge che la maggior parte dei soggetti affetti da SC viene ricoverata nei reparti di medicina interna e che l'età di questi pazienti è maggiore rispetto ai soggetti ricoverati nelle cardiologie [16,17]. Si assiste a un progressivo invecchiamento di tale popolazione: se si fa riferimento a due recenti studi osservazionali eseguiti nello stesso ambito regionale e nello stesso setting assistenziale (pazienti ricoverati nei reparti di medicina interna), eseguiti a distanza di un triennio, il fenomeno appare in tutta la sua evidenza: in un triennio l'età media dei pazienti ricoverati per SC congestizio è passata da 79 + 9 anni a 81 + 10 anni [18,19]. Ciò è in linea con il generale invecchiamento della popolazione: secondo gli ultimi dati Istat, l'Italia si configura come uno dei Paesi più longevi in assoluto presentando, su una popolazione complessiva di 57.110.144 abitanti, circa 8.800.849 ultrasessantacinquenni, 1.194.000 ultraottantacinquenni, fino a un record di 6.431 ultracentenari. Ne consegue che l'aspettativa di vita di un sessantacinquenne è oggi di circa 15-20 anni.

A fronte di un netto incremento della popolazione senile, soltanto il 30% di essa può essere definita “robusta”: la maggioranza presenta alcune patologie croniche o disabilità (soprattutto difficoltà alla deambulazione autonoma); circa il 10% è “fragile”. Solo di recente si è iniziato a con-

cepire la fragilità (*frailty*) dell'anziano come una sindrome clinica correlata causalmente, ma tuttavia distinta da disabilità e comorbilità, e caratterizzata da indicatori ben definiti, vale a dire: riferita debolezza muscolare o difficoltà alla deambulazione, facile stancabilità, ridotta attività fisica, deficit cognitivo, riduzione non voluta del peso a un follow-up di tre anni [20].

L'anziano fragile ha maggiori probabilità di essere ricoverato per qualsiasi causa [21] e, più specificamente, la *frailty* si è dimostrata rappresentare una nuova variabile indipendente per mortalità intraospedaliera [22] e a lungo termine dei soggetti con SC [23]. La fragilità intesa come fattore di rischio sottende la comparsa di sindromi geriatiche specifiche o di varie comorbilità che rendono ancora più difficile la gestione dello SC. È questo anziano “fragile” che viene ricoverato per scompenso.

Fra le numerose comorbilità da cui è affetto e che possono correlarsi allo SC e complicarlo, la broncopatia cronica ostruttiva (BPCO), l'anemia, l'insufficienza renale e il diabete sono le più frequenti, come confermato anche recentemente da studi epidemiologici osservazionali italiani [16-18].

Le comorbilità più frequenti

Broncopatia cronica ostruttiva

I legami fra BPCO e SC sono molto stretti: la maggior parte dei soggetti con BPCO muore per cause cardiovascolari, prevalentemente scompenso [24,25]. Oltre il 20% dei soggetti affetti da BPCO sottende una condizione di insufficienza cardiaca [26,27] e molti casi di scompenso sottendono una patologia polmonare non riconosciuta [28,29]. Di fatto, nella pratica quotidiana sono molto frequenti i casi “misti”. Le patologie sono entrambe correlate a identici fattori quali il fumo e l'attivazione delle flogosi [30,31],

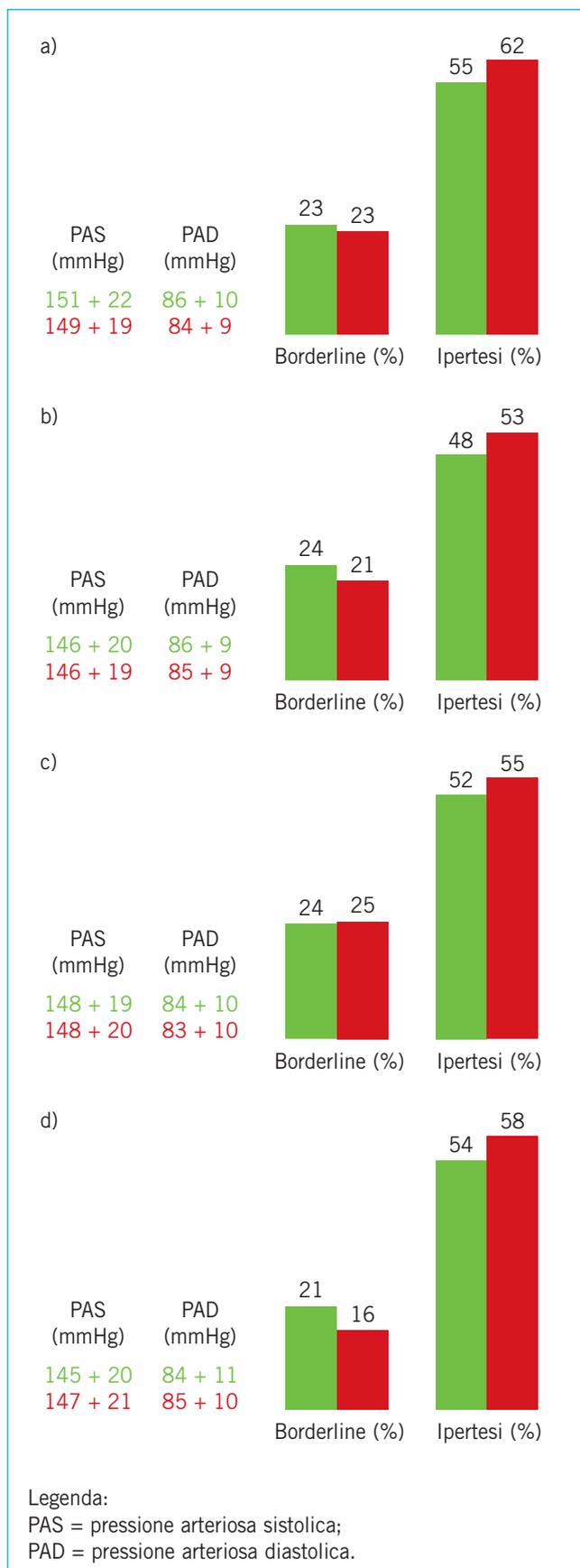


Figura 3 Prevalenza di pazienti ipertesi e borderline nelle quattro aree geografiche d'Italia: a) Nord-est; b) Nord-ovest; c) Centro; d) Sud e Isole

presentano una sintomatologia in gran parte sovrapponibile (tanto che spesso è difficile definire in quale misura una patologia sia responsabile dei sintomi rispetto all'altra) [32] ed esercitano una reciproca influenza patogenetica. La BPCO, nonostante sia gravata da un'evidente crescita epidemiologica (attualmente è la quinta causa di morte nel mondo occidentale e si avvia a divenire la terza), è spesso non diagnosticata e ancora più spesso omessa nelle diagnosi di dimissione [33], anche nei casi di SC, con un peso, in termini di prevalenza, sicuramente sottostimato. Conoscerlo potrebbe essere utile per definire anche la diversa prognosi di questi pazienti.

Anemia

Secondo i criteri dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), l'11% degli uomini e il 19,2% delle donne di età superiore a 65 anni di età sono anemici. Nei pazienti con SC cronico, seppur riportata in letteratura con differenti tassi di prevalenza a seconda della popolazione studiata e delle differenti definizioni adottate, l'anemia rappresenta una condizione clinica frequente [34,35]. Nel 50% dei casi è considerata "anemia da malattia cronica" [36], anche se del tutto recentemente il ruolo della carenza di ferro è stato rivalutato [37]. Essa costituisce un predittore prognostico rilevante nello SC, in quanto può favorirne la progressione attraverso un'azione predisponente sugli eventi ischemici coronarici, sull'ipertrofia miocardica, sul rimodellamento e la dilatazione ventricolare sinistra [38-43]. Studi controllati, pur se di limitate dimensioni, hanno dimostrato che il trattamento con eritropoietina e ferro è in grado di migliorare la classe funzionale, la performance ventricolare sinistra, le riospedalizzazioni e la durata di vita dei soggetti con SC [44].

Insufficienza renale

L'insufficienza renale si associa allo scompenso e ne condiziona fortemente la prognosi [45]. Una recente meta-analisi su oltre 80.000 pazienti – ospedalizzati e non – di età media uguale a 74 anni, affetti da SC, ha evidenziato come sia il danno renale incipiente (clearance della creatinina < 90 mL/min) sia il danno renale da moderato a severo (clearance della creatinina < 53 mL/min) siano associati ad aumento del rischio di mortalità del 50% rispetto ai soggetti con funzione renale normale. I pazienti con alterazione della funzione renale da moderata a severa (29% del totale) hanno un rischio relativo superiore al 100% e un rischio assoluto di morte del 51% in 5 anni di follow-up [46]. L'insufficienza renale, l'anemia e lo SC costituiscono un dannoso trio [47,48], che definisce la cosiddetta "sindrome cardio-anemico-renale".

Nonostante la documentata importanza della funzione renale nella stratificazione del rischio dei pazienti con SC, vi è una spiccata tendenza a sottovalutarne l'esistenza (*concealed renal insufficiency*), sulla base del fatto che i clinici tendono a considerare la presenza di un'insufficienza

za renale semplicemente sulla base dei valori di creatinemia, piuttosto che sul calcolo della clearance della creatinina. Mancano, inoltre, evidenze consolidate circa le strategie terapeutiche ottimali per la riduzione della mortalità.

Diabete mellito

Dalla pubblicazione dei risultati dello studio Framingham negli anni Settanta è noto il rapporto esistente tra SC e diabete mellito [49-51]. Nel diabetico il danno miocardico è favorito da ipertrofia cellulare, fibrosi interstiziale, compromissione del flusso ematico a livello miocardico, aumento del turnover degli acidi grassi liberi; d'altra parte, nello SC, l'incremento dei livelli ematici delle catecolamine induce insulino-resistenza, favorendo l'insorgenza del diabete [52]. Nei pazienti diabetici, rispetto ai controlli non diabetici, il rischio di sviluppare SC è 2 volte superiore negli uomini e 5 volte superiore nelle donne. La prevalenza dello SC clinicamente manifesto nel diabete di tipo 2 è del 12% circa, negli anziani diabetici la prevalenza è del 39% e il rischio di sviluppare SC è 1,3 volte maggiore rispetto ai non diabetici. Il diabete mellito è responsabile del 30% dei ricoveri ospedalieri associati allo SC [53].

Disabilità e deficit cognitivi

È ormai riconosciuto che il grado di disabilità e/o di dipendenza costituisce un pesante predittore di mortalità [54], ancorché non necessariamente correlato al grado di compromissione emodinamica [55]. Non tenere conto di tale indicatore condiziona molto spesso le riospedalizzazioni. Un recente studio riferisce che il 48% delle riammissioni in ospedale di pazienti con SC era indotto da perdita di autonomia o aggravamento della disabilità preesistente, piuttosto che dal peggioramento della patologia di base [56].

L'interrelazione fra deficit cognitivo e disabilità è stata recentemente rimarcata: in anziani affetti da SC il rilievo di deficit cognitivo, indipendentemente dai meccanismi eziopatogenetici, è risultato un predittore indipendente di disabilità e mortalità, sia intraospedaliera sia a un anno [57-59]. La mortalità intraospedaliera nei pazienti anziani ricoverati per SC in reparti internistico-geriatrici è significativamente correlata a disfunzione cognitiva e precarie performance clinico-funzionali e sociali, ma non alla classe definita dalla New York Heart Association (NYHA) e alla frazione di eiezione [22].

Ne deriva la necessità di un approccio "multidimensionale" al paziente anziano affetto da SC in cui, peraltro, si dovrebbe tenere conto anche della depressione spesso associata e della qualità di vita risultante dalla malattia principale e dai problemi che ne conseguono.

In definitiva il paziente ricoverato per SC nei reparti di medicina interna è davvero più complesso e complicato di quanto finora definito. Dobbiamo chiederci se questo paziente sia davvero ben descritto, non solamente per la severità dello SC di per sé, ma per la molteplicità e complessità delle variabili che si embricano su questo.

Lo studio CONFINE

La mancanza di studi osservazionali spiega perché, attualmente, non disponiamo di informazioni adeguate sulle cause, cardiache ed extracardiache, responsabili di riacutizzazione dello SC nell'anziano e che, secondo alcuni autori, risultano non identificabili in oltre il 40% dei casi [60,61]. Gli studi italiani *Outcome dello Scopenso Cardiaco in relazione all'Utilizzo delle Risorse* (OSCUR) e Temistocle [16,17] hanno fornito risposte parziali, riferite a una realtà che, in ragione di quanto detto in premessa, è paradossalmente lontana dai "pazienti reali". In tali studi alcune comorbilità, la disabilità e la disfunzione cognitiva non erano prese in esame. Allo scopo di definire uno strumento per inquadrare in maniera multidimensionale il paziente con SC, è stato recentemente proposto l'utilizzo di una scheda infermieristica (*Scala Analogico-Visiva*, VAS) in uno studio pilota su 26 centri della rete dell'Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri – Italian Network on Congestive Heart Failure (ANMCO IN-CHF) in 205 ultrasettantenni [62]. I risultati hanno confermato l'utilità di una valutazione multidimensionale del paziente e la necessità di impiegare strumenti più agili ed efficaci.

Di fatto manca a tutt'oggi una "fotografia" della realtà dei pazienti ricoverati nei reparti internistici e della loro complessità assistenziale. È necessario pertanto disporre di strumenti di valutazione e monitoraggio della situazione, allo scopo di determinare, anche in termini prospettici, i bisogni e le risorse da dedicare in futuro alla patologia. È prevedibile, infatti, che essa possa richiedere risorse ulteriori, cui il Servizio Sanitario Nazionale verosimilmente non potrà far fronte, rendendo indispensabile il perseguimento di un'"ottimizzazione estrema" delle modalità di gestione di questi pazienti e il miglioramento dell'efficacia dei nostri interventi terapeutici.

La conoscenza più completa possibile dei dati circa la "reale tipologia attuale" dei nostri pazienti e l'analisi, oltre che dei "tradizionali" indicatori, delle comorbilità, anche le meno frequenti, insieme alla misura dell'eventuale deficit cognitivo e del grado di disabilità, potrebbero permettere l'elaborazione di nuovi marcatori prognostici di outcome, di durata di degenza, di riospedalizzazione, di esigenze e tipologie assistenziali postdimissione. In tal modo sarà possibile seguire l'evolversi dello SC e contribuire alla pianificazione programmatica.

In tale contesto abbiamo proposto lo studio CONFINE (*Comorbidities and Outcome in patients with chronic heart Failure: a study in Internale mEdicine units*), il cui scopo è appunto verificare la prevalenza e il peso di varie comorbilità (compreso il deficit cognitivo), della fragilità, della disabilità nei pazienti ricoverati nelle UO di Medicina Interna e di correlare questi parametri con misure di outcome quali:

- *exitus*;
- trasferimento in unità intensiva;
- durata della degenza;
- riospedalizzazioni;

- tipo di assistenza domiciliare;
- qualità di vita;
- attività quotidiane (*Activities of Daily Living*, ADL).

Si tratta di uno studio osservazionale longitudinale multicentrico, effettuato mediante l'analisi su pazienti ricoverati nelle UO di Medicina Interna aderenti alla FADOI sul territorio nazionale, cui partecipano oltre 170 UO di Medicina, e che si propone di raggiungere un target di circa 1.500 pazienti. In pratica, saranno effettuate rilevazioni puntiformi (*spot analysis*) in tre giorni dell'anno, corrispondenti ciascuna a un giorno "indice", ovvero il giorno della rilevazione-arruolamento dei pazienti. In sostanza saranno arruolati i pazienti affetti da SC, secondo i criteri diagnostici dello studio Framingham, che si trovino ricoverati, indipendentemente dalla giornata di degenza, dalle ore 00.00 alle ore 24.00 del giorno "indice" (giorno della rilevazione) nelle UO di Medicina Interna aderenti allo studio. L'unico criterio di inclusione è, appunto, quello di essere affetti da SC e di essere ricoverati (a prescindere da durata del ricovero, sesso, età, stadio dello scompenso, classe NYHA, terapia ecc.); non esistono criteri di esclusione.

Per ogni paziente si dovranno compilare tre schede di raccolta dati: una relativa al giorno "indice", le altre due relative al giorno di ricovero e al giorno di dimissione (schede reperibili all'indirizzo etico@qbggroup.it). Ciò consentirà di avere a disposizione *tre momenti* della fase del ricovero e quindi di "misurare" il management dello SC anche in termini "dinamici". Potrà essere prevista una scheda di follow-up, opzionale per ciascun centro, da compilarsi dopo contatto telefonico con il paziente e/o un familiare o il medico di medicina generale.

Gli end-point primari sono: la mortalità totale e cardiovascolare, il trasferimento all'unità intensiva, nuovi eventi cardiovascolari, la durata della degenza, le riospedalizzazioni, le variazioni nell'ADL, la necessità e il tipo di assistenza territoriale.

Gli end-point secondari sono stati individuati per misurare la "dinamica" del processo di ricovero, attraverso l'analisi di come e in quanto tempo cambi la classe NYHA durante la degenza, come la terapia farmacologica (soprattutto la dose di diuretici) venga modificata in relazione alle condizioni cliniche, di quanto si modificano i singoli sintomi e gli esami strumentali (radiografia torace, elettrocardiogramma ed ecocardiografia).

Saranno analizzate le seguenti comorbidità: insufficienza renale acuta e cronica, BPCO, anemia, perdita di massa muscolare-stato nutrizionale, cirrosi epatica, malattie neoplastiche ed ematologiche, malattie infiammatorie croniche.

A ogni comorbidità, se non misurabile attraverso parametri numerici, sarà assegnato uno *score* clinico di severità (lieve, moderato, severo), che dovrebbe consentire di riportare l'entità della singola comorbidità al quadro clinico dello scompenso.

Il deficit cognitivo sarà valutato mediante la compilazione del questionario Pfeiffer, composto da 10 domande, con un punteggio dicotomico (0 = esatta, 1 = errata), modulato in base alla scolarità del soggetto [63].

Il grado di autosufficienza verrà misurato il giorno "indice" e alla dimissione mediante la somministrazione del questionario Barthel [64].

La percezione dello stato di salute e la valutazione della qualità di vita nelle quattro settimane precedenti il ricovero sarà desunta il giorno indice dalle risposte al *Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire* (MLHFQ), validato per lo studio della qualità di vita nello SC congestizio [65].

I dati raccolti su supporto informatico verranno analizzati statisticamente dal Centro Studi dello FADOI.

Che cosa ci aspettiamo dallo studio CONFINE?

Questo studio epidemiologico, effettuato mediante le tre osservazioni della fase di ricovero relative a ciascun paziente, dovrebbe permettere di:

- "fotografare" il paziente ricoverato per SC nei reparti di medicina interna e di confrontare i dati con quelli di recenti studi epidemiologici, allo scopo di misurare le variazioni epidemiologiche e di verificare quanto sia cambiata la complessa tipologia del ricoverato;
- registrare i dati sintomatologici, laboratoristici, strumentali e terapeutici rilevati durante il ricovero;
- registrare la mortalità o la necessità di trasferimento in reparti di terapia intensiva;
- registrare la qualità di vita del paziente e misurare il peso delle più importanti comorbidità, dello stato cognitivo e del grado di disabilità dei nostri pazienti;
- misurare in maniera dinamica (per ogni paziente tre rilevazioni) la modificazione dei sintomi, dei dati clinico-laboratoristici e strumentali e della terapia dal momento dell'ingresso alla dimissione, con le eventuali modificazioni "in corso d'opera";
- misurare quanto le singole comorbidità e la loro severità possano sfavorevolmente influenzare la fase di ricovero e gli end-point, e di quanto si complichino il quadro quando più comorbidità coesistono contemporaneamente;
- verificare se altre comorbidità, precedentemente non considerate, si possano correlare allo SC, almeno nei nostri pazienti;
- misurare come si modificano i parametri cognitivi e di disabilità e la loro specifica influenza sugli end-point;
- avere, in definitiva, una visione, come già detto, dinamica della fase di ricovero e delle modificazioni indotte dal nostro intervento allo scopo di individuare eventuali criticità del management su cui intervenire in senso programmatico e valutare, in tutta la sua interezza, la complessità del paziente con SC nelle UO di Medicina Interna negli ospedali italiani.

Bibliografia

- [1] 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):6-13A.

- [2] He J, Ogden LG, Bazzano LA, Vupputuri S, Loria C, Whelton PK. Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANES I epidemiologic follow-up study. *Arch Intern Med* 2001;161(7):996-1002.
- [3] Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, et al. Survival of patients with a new diagnosis of heart failure: a population based study. *Heart* 2000;83(5):505-10.
- [4] <http://www.terzaeta.com/med/2006/gennaio/26.html>
- [5] Huovinen E, Harkanen T, Martelin T, Koskinen S, Aromaa A. Predicting coronary heart disease mortality – assessing uncertainties in population forecasts and death probabilities by using Bayesian inference. *Int J Epidemiol* 2006;35(5):1246-52.
- [6] Tyroler HA. Coronary heart disease epidemiology in the 21st century. *Epidemiol Rev* 2000;22(1):7-13.
- [7] Kattainen A, Salomaa V, Harkanen T, et al. Coronary heart disease: from a disease of middle-aged men in the late 1970s to a disease of elderly women in the 2000s. *Eur Heart J* 2006;27(3):296-301.
- [8] <http://www.cuore.iss.it/malattie/registro.asp>
- [9] Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Whelton PK, He J. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review. *J Hypertens* 2004;22(1):11-9.
- [10] Omran AR. The epidemiologic transition. A theory of the epidemiology of population change. *Milbank Mem Fund Q* 1971;49(4):509-38.
- [11] Harpham T, Stephens C. Urbanization and health in developing countries. *World Health Stat Q* 1991;44(2):62-9.
- [12] Shapo L, Pomerleau J, McKee M. Epidemiology of hypertension and associated cardiovascular risk factors in a country in transition: a population based survey in Tirana City, Albania. *J Epidemiol Community Health* 2003;57(9):734-9.
- [13] Himmelmann A. Hypertension: an important precursor of heart failure. *Blood Press* 1999;8(5-6):253-60.
- [14] Lye M, Donnellan C. Heart disease in the elderly. *Heart* 2000;84(5):560-6.
- [15] Istituto Superiore di Sanità. Giugno 2006.
- [16] Bellotti P, Badano LP, Acquarone N, et al; OSCUR Investigators. Specialty-related differences in the epidemiology, clinical profile, management and outcome of patients hospitalized for heart failure; the OSCUR study. Outcome dello Scopenso Cardiaco in relazione all'Utilizzo delle Risorse. *Eur Heart J* 2001;22(7):596-604.
- [17] Di Lenarda A, Scherillo M, Maggioni AP, et al; TEMISTOCLE Investigators. Current presentation and management of heart failure in cardiology and internal medicine hospital units: a tale of two worlds – the TEMISTOCLE study. *Am Heart J* 2003;146(4):E12.
- [18] Biagi P, Abate L, Bocchini S; Gruppo di Studio Toscano ADOIT dello Scopenso Cardiaco. ETRU.SCO 1 (Etruria Scopenso). Studio epidemiologico pilota sul percorso dello scopenso cardiaco nelle UU00 di medicina interna della Toscana. *GIMI* 2003;2(4):23-35.
- [19] Bocchini S, Biagi P, Abate L; Gruppo di Studio PRESYF-HF Toscana. Studio PRESYF-HF Toscana (PREserved SYstolic Function - Heart Failure - Toscana). *GIMI* 2006;(Suppl)1;5(1):55.
- [20] Fried LP, Ferrucci L, Darer J, Williamson JD, Anderson G. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004;59(3):255-63.
- [21] Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al; Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56(3):M146-56.
- [22] Nardi R, Fiorino S, Borioni D, et al. Comprehensive complexity assessment as a key tool for the prediction of in-hospital mortality in heart failure of aged patients admitted to internal medicine wards. *Arch Gerontol Geriatr* 2007;10(Suppl). In press.
- [23] Cacciatore F, Abete P, Mazzella F, et al. Frailty predicts long-term mortality in elderly subjects with chronic heart failure. *Eur J Clin Invest* 2005;35(12):723-30.
- [24] Holguin F, Folch E, Redd SC, Mannino DM. Comorbidity and mortality in COPD-related hospitalizations in the United States, 1979 to 2001. *Chest* 2005;128(4):2005-11.
- [25] Sidney S, Sorel M, Quesenberry CP Jr, DeLuise C, Lanes S, Eisner MD. COPD and incident cardiovascular disease hospitalizations and mortality: Kaiser Permanente Medical Care Program. *Chest* 2005;128(4):2068-75.
- [26] Rutten FH, Moons KG, Cramer MJ, et al. Recognising heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease in primary care: cross sectional diagnostic study. *BMJ* 2005;331(7529):1379.
- [27] Rutten FH, Cramer MJ, Grobbee DE, et al. Unrecognized heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Heart J* 2005;26:1887-94.
- [28] Kannel WB, Seidman JM, Fercho W, Castelli WP. Vital capacity and congestive heart failure. The Framingham study. *Circulation* 1974;49(6):1160-6.
- [29] Gehlbach BK, Geppert E. The pulmonary manifestations of left heart failure. *Chest* 2004;125(2):669-82.
- [30] Sin D, Man P. Are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular morbidity and mortality? *Cardiovasc Rev Rep* 2004;25(4):168-70.
- [31] Sin DD, Man SF. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 2003;107(11):1514-9.
- [32] Wang CS, Fitzgerald JM, Schulzer M, Mak E, Ayas NT. Does this dyspneic patient in the emergency department have congestive heart failure? *JAMA* 2005;294(15):1944-56.
- [33] Hansell AL, Walk JA, Soriano JB. What do chronic obstructive pulmonary disease patients die from? A multiple cause coding analysis. *Eur Respir J* 2003;22(5):809-14.
- [34] Spivak JL. Anemia in the elderly: time for new blood in old vessels? *Arch Intern Med* 2005;165(19):2187-9.
- [35] Parsi A, Kleber FX. Anaemia in heart failure: its diagnosis and management. *Eur J Heart Fail* 2003;5(1):3-4.
- [36] Okonko DO, Anker SD. Anemia in chronic heart failure: pathogenetic mechanisms. *J Card Fail* 2004;10(1 Suppl):S5-9.
- [37] Nanas JN, Matsouka C, Karageorgopoulos D, et al. Etiology of anemia in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006;48(12):2485-9.
- [38] Sharma R, Francis DP, Pitt B, Poole-Wilson PA, Coats AJ, Anker SD. Haemoglobin predicts survival in patients with chronic heart failure: a substudy of the ELITE II trial. *Eur Heart J* 2004;25(12):1021-8.
- [39] Anker SD, Sharma R, Francis D, et al. Anemia and survival in 3044 patients with chronic heart failure (CHF) in the ELITE II study. *Circulation* 2002;106(Suppl):S2334 (Abstract).
- [40] Maggioni AP, Latini R, Anand I, et al. Prevalence and prognostic role of anemia in patients with heart failure in the IN-

- CHF Registry and the Val-HeFT trial. *Eur Heart J* 2002;4(Abstrac Suppl):272.
- [41] Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, MacLellan WR, Borenstein J. Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002;39(11):1780-6.
- [42] Kosiborod M, Curtis JP, Wang Y, et al. Anemia and outcomes in patients with heart failure: a study from the National Heart Care Project. *Arch Intern Med* 2005;165(19):2237-44.
- [43] Zakai NA, Katz R, Hirsch C, et al. A prospective study of anemia status, hemoglobin concentration, and mortality in an elderly cohort: the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med* 2005;165(19):2214-20.
- [44] Silverberg DS, Wexler D, Sheps D, et al. The effect of correction of mild anemia in severe, resistant congestive heart failure using subcutaneous erythropoietin and intravenous iron: a randomized controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2001;37(7):1775-80.
- [45] Silverberg D, Wexler D, Blum M, Schwartz D, Iaina A. The association between congestive heart failure and chronic renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004;13(2):163-70.
- [46] Smith GL, Lichtman JH, Bracken MB, et al. Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(10):1987-96.
- [47] Al-Ahmad A, Rand WM, Manjunath G, et al. Reduced kidney function and anemia as risk factors for mortality in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001;38(4):955-62.
- [48] McClellan WM, Flanders WD, Langston RD, Jurkovitz C, Presley R. Anemia and renal insufficiency are independent risk factors for death among patients with congestive heart failure admitted to community hospitals: a population-based study. *J Am Soc Nephrol* 2002;13(7):1928-36.
- [49] Senni M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ, et al. Congestive heart failure in the community: trends in incidence and survival in a 10-year period. *Arch Intern Med* 1999;159(1):29-34.
- [50] Nichols GA, Hillier TA, Erbey JR, Brown JB. Congestive heart failure in type 2 diabetes: prevalence, incidence, and risk factors. *Diabetes Care* 2001;24(9):1614-9.
- [51] Amato L, Paolisso G, Cacciatore F, et al; The Osservatorio Geriatrico Regione Campania Group. Congestive heart failure predicts the development of non-insulin-dependent diabetes mellitus in the elderly. *Diabetes Metab* 1997;23(3):213-8.
- [52] Ferrua S, Bobbio M, Grassi G, Trevisan G. Interaction between congestive heart failure and diabetes mellitus: critical review of the literature. *Ital Heart J Suppl* 2001;2(11):1192-200. Italian.
- [53] Tarantini L, Di Lenarda A, Velussi M, Faggiano P, Comaschi M, Faglia E, Maggioni AP. Diabetes mellitus, left ventricular dysfunction and congestive heart failure. *Ital Heart J Suppl* 2004;5(8):605-15. Italian.
- [54] Konstam V, Salem D, Pouleur H, et al. Baseline quality of life as a predictor of mortality and hospitalization in 5,025 patients with congestive heart failure. SOLVD Investigations. Studies of Left Ventricular Dysfunction Investigators. *Am J Cardiol* 1996;78(8):890-5.
- [55] Walsh JT, Charlesworth A, Andrews R, Hawkins M, Cowley AJ. Relation of daily activity levels in patients with chronic heart failure to long-term prognosis. *Am J Cardiol* 1997;79(10):1364-9.
- [56] Lien CT, Gillespie ND, Struthers AD, McMurdo ME. Heart failure in frail elderly patients: diagnostic difficulties, comorbidities, polypharmacy and treatment dilemmas. *Eur J Heart Fail* 2002;4(1):91-8.
- [57] Barclay LL, Weiss EM, Mattis S, Bond O, Blass JP. Unrecognized cognitive impairment in cardiac rehabilitation patients. *J Am Geriatr Soc* 1988;36(1):22-8.
- [58] Zuccala G, Pedone C, Cesari M, et al. The effects of cognitive impairment on mortality among hospitalized patients with heart failure. *Am J Med* 2003;115(2):97-103.
- [59] Zuccala G, Onder G, Pedone C, et al. Cognitive dysfunction as a major determinant of disability in patients with heart failure: results from a multicentre survey. On behalf of the GIFA (SIGG-ONLUS) Investigators. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70(1):109-12.
- [60] Fonarow GC, Stevenson LW, Walden JA, et al. Impact of a comprehensive heart failure management program on hospital readmission and functional status of patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1997;30(3):725-32.
- [61] West JA, Miller NH, Parker KM, et al. A comprehensive management system for heart failure improves clinical outcomes and reduces medical resource utilization. *Am J Cardiol* 1997;79(1):58-63.
- [62] Del Sindaco D, Pulignano G, Maggioni AP; Ricercatori dell'IN-CHF-VAS. Proposta di una scheda di valutazione infermieristica (VAS) della disabilità e qualità di vita nell'anziano con scompenso cardiaco. *Ital Heart J* 2000;1(Suppl 1):137 (Abstract).
- [63] Pfeiffer E. A short portable mental status questionnaire for the assessment of organic brain deficit in elderly patients. *J Am Geriatr Soc* 1975;23(10):433-41.
- [64] Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel index. *Md State Med J* 1965;14:61-5.
- [65] Rector TS, Kubo SH, Cohn JN. Patients' self-assessment of their congestive heart failure. Pt 2. Content, reliability, and validity of a new measure, the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire. *Heart Fail J* 1987;3:198-208.