



ACTA DE EVALUACIÓN DE LA TESIS DOCTORAL

Año académico 2016/17

DOCTORANDO: ALONSO SALINAS, GONZALO LUIS
D.N.I./PASAPORTE: ****6340G

PROGRAMA DE DOCTORADO: D420 CIENCIAS DE LA SALUD
DPTO. COORDINADOR DEL PROGRAMA: BIOLOGÍA DE SISTEMAS
TITULACIÓN DE DOCTOR EN: DOCTOR/A POR LA UNIVERSIDAD DE ALCALÁ

En el día de hoy 30/3/2017, reunido el tribunal de evaluación nombrado por la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado de la Universidad y constituido por los miembros que suscriben la presente Acta, el aspirante defendió su Tesis Doctoral, elaborada bajo la dirección de MARCELO SANMARTÍN FERNÁNDEZ // JOSÉ LUIS ZAMORANO GÓMEZ.

Sobre el siguiente tema: *CORRELACIÓN ENTRE FRAGILIDAD Y PRONÓSTICO EN PACIENTES MAYORES DE 75 AÑOS INGRESADOS POR INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO*

Finalizada la defensa y discusión de la tesis, el tribunal acordó otorgar la CALIFICACIÓN GLOBAL¹ de (no apto, aprobado, notable y sobresaliente): SOBRESALIENTE

Alcalá de Henares, 30 MARZO 2017 de de

EL PRESIDENTE

Fdo.: M. Zamorano Gómez

EL SECRETARIO

Fdo.:

M. Zamorano Gómez

EL VOCAL

Fdo.:

Con fecha 5 de abril de 2017 la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado, a la vista de los votos emitidos de manera anónima por el tribunal que ha juzgado la tesis, resuelve:

- Conceder la Mención de "Cum Laude"
 No conceder la Mención de "Cum Laude"

FIRMA DEL ALUMNO,

Fdo.:

GONZALO L. ALONSO

La Secretaria de la Comisión Delegada

¹ La calificación podrá ser "no apto" "aprobado" "notable" y "sobresaliente". El tribunal podrá otorgar la mención de "cum laude" si la calificación global es de sobresaliente y se emite en tal sentido el voto secreto positivo por unanimidad.

INCIDENCIAS / OBSERVACIONES:

El presente informe tiene como objetivo informar a la Junta de Gobierno del resultado de la auditoría realizada a la contabilidad de la entidad durante el ejercicio 2014. El resultado de la auditoría es favorable, ya que se ha verificado que la contabilidad refleja fielmente la situación económica y financiera de la entidad.

En consecuencia, se recomienda a la Junta de Gobierno que apruebe el informe de la auditoría y el correspondiente plan de cuentas.

Atentamente,
[Firma]

En aplicación del art. 14.7 del RD. 99/2011 y el art. 14 del Reglamento de Elaboración, Autorización y Defensa de la Tesis Doctoral, la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado, en sesión pública de fecha 5 de abril, procedió al escrutinio de los votos emitidos por los miembros del tribunal de la tesis defendida por ALONSO SALINAS, GONZALO LUIS, el día 30 de marzo de 2017, titulada *CORRELACIÓN ENTRE FRAGILIDAD Y PRONÓSTICO EN PACIENTES MAYORES DE 75 AÑOS INGRESADOS POR INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO*, para determinar, si a la misma, se le concede la mención "cum laude", arrojando como resultado el voto favorable de todos los miembros del tribunal.

Por lo tanto, la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado **resuelve otorgar** a dicha tesis la

MENCIÓN "CUM LAUDE"

Alcalá de Henares, 7 de abril de 2017
EL PRESIDENTE DE LA COMISIÓN DE ESTUDIOS
OFICIALES DE POSGRADO Y DOCTORADO



Juan Ramón Velasco Pérez

Copia por e-mail a:

Doctorando: ALONSO SALINAS, GONZALO LUIS

Secretario del Tribunal: MANUEL ANGUITA SÁNCHEZ.

Directores de Tesis: MARCELO SANMARTÍN FERNÁNDEZ // JOSÉ LUIS ZAMORANO GÓMEZ



Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

**CORRELACIÓN ENTRE FRAGILIDAD Y
PRONÓSTICO EN PACIENTES MAYORES DE
75 AÑOS INGRESADOS POR INFARTO
AGUDO DE MIOCARDIO**

Tesis Doctoral presentada por

GONZALO LUIS ALONSO SALINAS

Directores:

DR. MARCELO SANMARTÍN FERNÁNDEZ

DR. JOSÉ LUIS ZAMORANO GÓMEZ

Alcalá de Henares, 2017



Universidad
de Alcalá

D. MARCELO SANMARTÍN FERNÁNDEZ, DOCTOR EN MEDICINA.

ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA.

CERTIFICO:

Que los trabajos de investigación correspondientes a esta Tesis Doctoral, han sido realizados bajo mi dirección en la Unidad Coronaria del Servicio de Cardiología del Hospital Ramón y Cajal, con el título: "CORRELACIÓN ENTRE FRAGILIDAD Y PRONÓSTICO EN PACIENTES MAYORES DE 75 AÑOS INGRESADOS POR INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO", considerando que cumple las condiciones necesarias para ser presentada a su lectura.

Alcalá de Henares, a 28 de diciembre del 2016.

Fdo. Dr. Marcelo Sanmartín Fernández.

DIRECTOR DE LA TESIS



Universidad
de Alcalá

**D. JOSE LUIS ZAMORANO GÓMEZ, DOCTOR EN MEDICINA, PROFESOR
TITULAR DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE
ALCALÁ.**

ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA.

CERTIFICO:

Que los trabajos de investigación correspondientes a esta Tesis Doctoral, han sido realizados bajo mi dirección en la Unidad Coronaria del Servicio de Cardiología del Hospital Ramón y Cajal, con el título: “CORRELACIÓN ENTRE FRAGILIDAD Y PRONÓSTICO EN PACIENTES MAYORES DE 75 AÑOS INGRESADOS POR INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO”, considerando que cumple las condiciones necesarias para ser presentada a su lectura.

Alcalá de Henares, a 28 de diciembre de 2016.

Fdo. Dr. José Luis Zamorano Gómez.

TUTOR Y CO-DIRECTOR DE LA TESIS



Universidad
de Alcalá

Dr. D. Pedro de la Villa Polo, Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud.

INFORMA que la Tesis Doctoral titulada **CORRELACIÓN ENTRE FRAGILIDAD Y PRONÓSTICO EN PACIENTES MAYORES DE 75 AÑOS INGRESADOS POR INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO**, presentada por D. **GONZALO LUIS ALONSO SALINAS**, bajo la dirección del Dr. D. Marcelo Sanmartín Fernández y del Dr. D. José Luis Zamorano Gómez, reúne los requisitos científicos de originalidad y rigor metodológicos para ser defendida ante un tribunal. Esta Comisión ha tenido también en cuenta la evaluación positiva anual del doctorando, habiendo obtenido las correspondientes competencias establecidas en el Programa.

Para que así conste y surta los efectos oportunos, se firma el presente informe en Alcalá de Henares a 16 de diciembre de 2016.



Pedro de la Villa

Edo.: Pedro de la Villa Polo

AGRADECIMIENTOS:

Este trabajo es el resultado del esfuerzo de varias personas que no sólo intervinieron directamente en la recogida de datos y análisis de los resultados, sino también participaron de forma decisiva en mi formación profesional y orientación hacia la investigación:

- Al Dr. Marcelo Sanmartín, por el esfuerzo desmesurado y el aprecio al trabajo. Por la exhaustiva revisión del enfoque científico, de los datos y del manuscrito.
- Al Dr. José Luis Zamorano, director y tutor de la tesis, por ser uno de los responsables de mi formación médica y científica. Por su capacidad de motivación.
- Al Servicio de Cardiología del H. Ramón y Cajal al completo, y al equipo de la Unidad Coronaria y la Planta de Hospitalización especialmente.
- Al Servicio de Cardiología del H. Virgen Macarena por su colaboración y disposición en la realización de este proyecto.
- A los residentes de Cardiología del H. Ramón y Cajal, por su paciencia y su ayuda.
- Al Dr. Luis Miguel Rincón, por su ayuda en el análisis de los datos y por su visión científica.

Muy especialmente,

- A mis padres, por inculcar en mi esta pasión por la ciencia y la investigación, además de por haber ayudado en la elaboración final de la tesis sin tener formación médica.
- A Marina, por su paciencia, confianza y su apoyo incondicional.

ÍNDICE	Página
1. INTRODUCCIÓN	1
I. La fragilidad en nuestra población. Datos demográficos	1
II. El concepto de fragilidad	3
<i>a. El proceso de envejecimiento</i>	
<i>b. Evolución natural en el desarrollo de la fragilidad</i>	
<i>c. Comportamiento predisponente. La fase preclínica</i>	
<i>d. Medidas terapéuticas sobre la fragilidad</i>	
III. Dependencia y fragilidad	17
<i>a. Escalas de medición de dependencia</i>	
<i>b. Dependencia y morbimortalidad</i>	
<i>c. Relación con la fragilidad</i>	
IV. La fragilidad como factor pronóstico	30
<i>a. La fragilidad como marcador de supervivencia y comorbilidad</i>	
<i>b. Fragilidad en el paciente cardiovascular</i>	
V. Medición de la fragilidad	40
<i>a. Escalas utilizadas</i>	
<i>b. El SHARE-FI</i>	
VI. Síndrome Coronario Agudo en pacientes ancianos	49
2. HIPÓTESIS	57
3. OBJETIVOS	59

4. METODOLOGÍA	61
I. Preparación del estudio	61
II. Criterios de inclusión y criterios de exclusión	61
III. Variables incluidas en el estudio	62
IV. Análisis Estadístico	68
5. RESULTADOS	71
I. Descripción de la muestra	71
II. Estudio de la muestra según fragilidad	82
III. Análisis multivariado de los diferentes objetivos primarios y secundarios	94
6. DISCUSIÓN	115
I. Caracterización de la muestra	115
II. La fragilidad como marcador pronóstico de eventos isquémicos tras un infarto agudo de miocardio	117
III. La fragilidad como marcador pronóstico de eventos hemorrágicos tras un infarto agudo de miocardio	121
IV. La fragilidad como determinante del reingreso a 6 meses tras un infarto agudo de miocardio	123
V. La fragilidad como determinante del tratamiento a recibir	123
VI. Implicaciones clínicas y perspectivas futuras	125

VII. Limitaciones del estudio	126
7. CONCLUSIONES	129
8. BIBLIOGRAFÍA	131
9. ANEXOS	149
I. Artículos científicos publicados en el contexto del proyecto de investigación	149
II. Comunicaciones en congresos asociadas al proyecto de investigación	160

1. INTRODUCCIÓN

I. La fragilidad en nuestra población. Datos demográficos

La medicina es una ciencia en constante evolución que ha seguido un desarrollo exponencial en los últimos dos siglos. Esto, unido a las mejores condiciones de vida, la mayor disponibilidad de recursos y el acceso a los mismos, y la facilidad para la difusión del conocimiento, ha facilitado el hecho de que la población en el mundo desarrollado en general, y en España en particular, sea cada vez más añosa.

Es un hecho notorio el envejecimiento de nuestra población. A día 1 de enero de 2014 la población española de 75 años o mayor era de 4.304.064 personas, lo cual hace el 9,22% del total de la población, y se estima que en el año 2050 sea el 22,14% [1]. En la Figura 1 vemos la estimación realizada por el Instituto Nacional de Estadística hasta el año 2050.

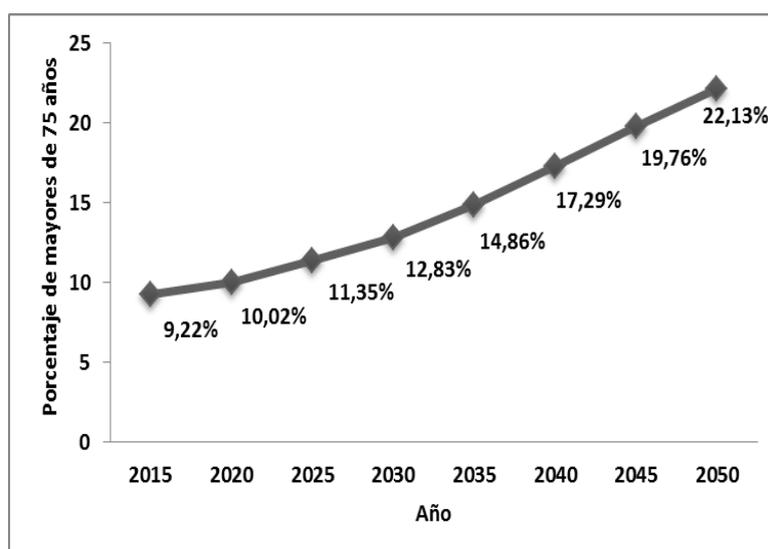


Figura 1 - Evolución de la población mayor de 75 años hasta el año 2050 [1].

El envejecimiento de la población conlleva *per se* un aumento de la morbilidad, el número de ingresos, caídas, institucionalización, etc. Todo ello es debido a una menor resistencia a factores estresantes y una menor reserva funcional, resultado del declinar de los sistemas fisiológicos corporales. Como consecuencia de este declinar se produce un aumento de vulnerabilidad frente a los eventos adversos. Esto es lo que se conoce como fragilidad [2].

Así pues, podríamos definir la fragilidad como un síndrome biológico, resultado del envejecimiento y de una menor reserva funcional asociada, que conlleva una mayor tasa de eventos adversos, y que se relaciona con un aumento de discapacidad, comorbilidad y dependencia. Es, en definitiva, un estado de vulnerabilidad aumentada debido a la pérdida de resistencia frente a los eventos estresantes del día a día.

La fragilidad se asocia además con una serie de impedimentos como son la sarcopenia o pérdida de masa muscular, el declinar funcional, el fallo de regulación por parte del sistema neuroendocrino o la supresión inmunológica. Todo ello configura un entorno diferente al del adulto más joven, dónde debemos individualizar nuestra pauta de actuación y adecuarla a cada individuo.

Se han realizado diversos trabajos para describir la población frágil de entre nuestros mayores [3,4]. Debido a la diversidad de escalas y herramientas que pueden utilizarse para configurar este espectro, podemos encontrar un intervalo relativamente amplio de individuos considerados frágiles. Según el estudio que leamos, la población atendida, su edad, las herramientas utilizadas y los criterios de fragilidad empleados, podemos encontrar una prevalencia de entre un 4% y un 23,1% [5]. Si tenemos en cuenta tan solo la población de 75 años o mayor, la prevalencia de fragilidad parece estar en torno al

38,3% [6]. Adecuando estas cifras a nuestro entorno se podría decir que que casi 1.650.000 españoles se encuentran en esta situación.

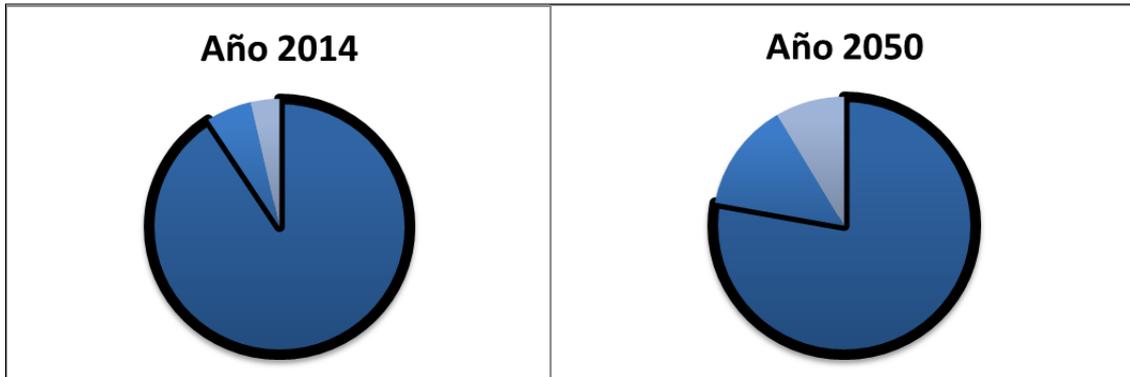


Figura 2 - Comparativa entre los años 2014 y 2050. En el gráfico de sectores se muestra la población total, entre ellos los mayores de 75 años (delimitado por línea gruesa), y dentro de éstos la proporción frágil (azul claro).

Debido a la magnitud de este problema, en el año 2013 se propuso un consenso por el cual se recomendaba realizar un screening de fragilidad todo paciente mayor de 70 años, con una pérdida de peso igual o superior al 5% en el último año debido a una enfermedad crónica, en virtud de un manejo más adecuado [7].

II. El concepto de fragilidad

Se ha definido el concepto de fragilidad como un síndrome biológico, resultado del envejecimiento y de una menor reserva funcional asociada al mismo, que conlleva una mayor tasa de eventos adversos, y que se relaciona con un aumento de discapacidad, comorbilidad y dependencia.

Debido a la ausencia de “gold standard” para fragilidad, el equipo de Fried y colaboradores la definieron de forma operativa, cumpliendo 3 de 5 criterios que

indicaban un compromiso energético y muscular [2]. Concretamente estos criterios eran: baja fuerza de agarre, falta de energía, caminar lento, baja actividad física y pérdida de apetito no intencionada (Tabla 1). Para este grupo de investigación, un estado pre-frágil, en el cual 1 ó 2 criterios están presentes, identificaba a aquellos individuos con un riesgo alto de desarrollar fragilidad en un futuro.

Tabla 1. Criterios de Fried para la fragilidad [2]
Baja resistencia al esfuerzo
Baja actividad física
Lentitud
Debilidad
Pérdida de peso no intencionada

Por otro lado, la fragilidad ha sido también definida desde el punto de vista de la comorbilidad como un índice de riesgo que correlaciona los déficits acumulados con la edad. Estos déficits incluyen: disautonomía, enfermedades, déficits cognitivos y neurológicos, factores de riesgo psicosociológicos y síndromes geriátricos como caídas, síndrome confusional o incontinencia urinaria. Esta definición es un predictor más sensible de morbilidad que la de Fried y colaboradores, si bien se trata de un índice menos operativo ya que se evalúan de 30 a 70 ítems [8]. Actualmente se tienden a integrar ambos conceptos dentro de la definición de fragilidad.

La repercusión del concepto de fragilidad no hace tan sólo referencia a una dimensión física, sino que también atiende a una dimensión social y psicológica.

Entender el proceso de envejecimiento que nos lleva a la fragilidad es fundamental para identificar a la población en riesgo y para intervenir sobre la misma cuando el proceso es todavía reversible.

a. El proceso de envejecimiento

El proceso de envejecimiento que lleva hasta la fragilidad comienza con la sarcopenia, pérdida de masa muscular, que a su vez aceleraría un ciclo que culmina en una menor actividad, caídas, dependencia y el síndrome que entendemos como fragilidad (Figura 3).

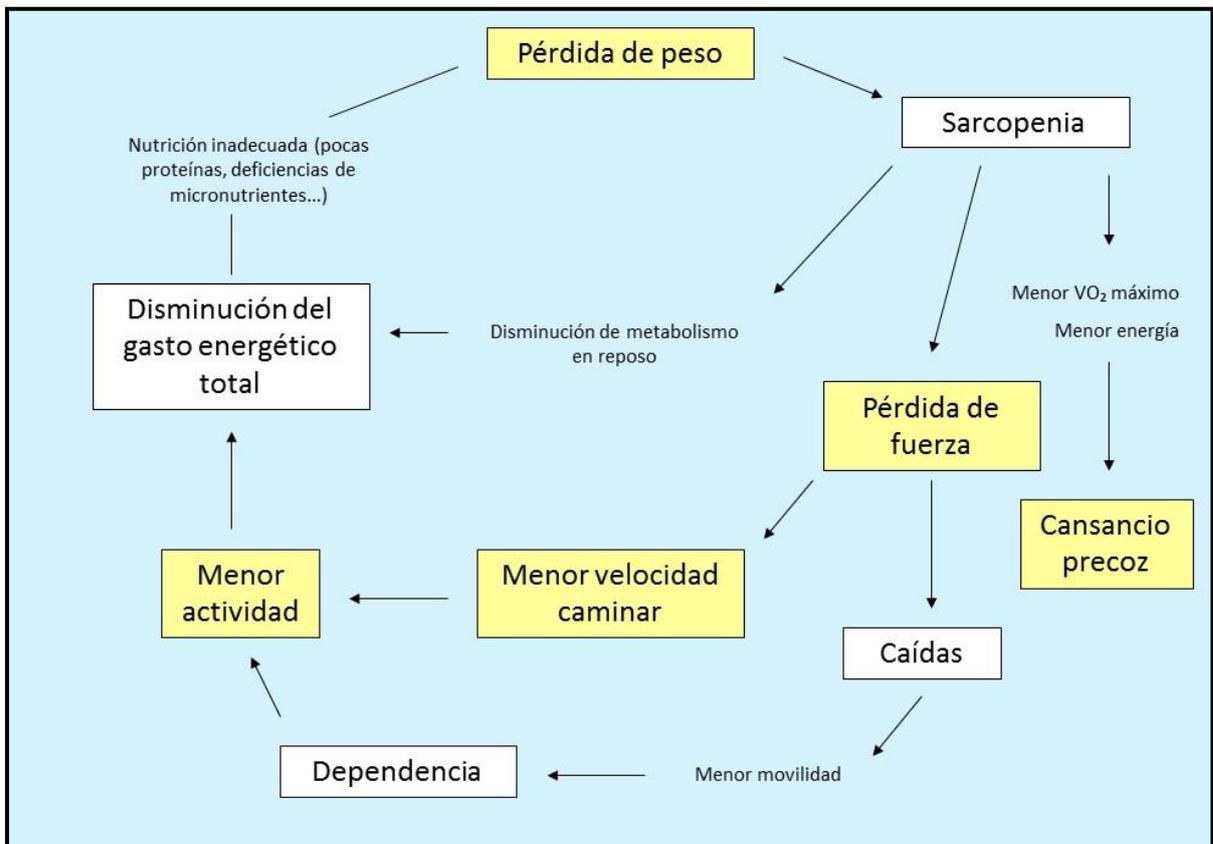


Figura 3 – Ciclo de la fragilidad [adaptada de ref. 3].

En el estudio Women's Health and Aging Studies (WHAS) II, que comprendía 420 participantes con un seguimiento a 7,5 años, se objetivó que el síntoma que aparece más frecuentemente en primer lugar es la debilidad [9]. Además, la aparición concomitante de debilidad, lentitud de la marcha y poca actividad física precedía al cansancio precoz y la pérdida de peso hasta en el 76% de las pacientes. En dicho estudio la aparición de debilidad subjetiva desembocaba en lentitud de la marcha. Esta lentitud de la marcha provocaba caídas, inestabilidad postural y disminución de la actividad física. La deshabitación a la actividad física llevaba a pérdida de peso no intencionada y posteriormente a mayores tasas de dependencia.

Otro hallazgo importante de este estudio es la importancia del estado definido por Fried y colaboradores como pre-frágil. Las mujeres que presentaban debilidad o pérdida de peso tenían de 3 a 5 veces mayor probabilidad de ser frágiles que las mujeres que no presentaban estos síntomas durante el seguimiento tras ajustar por edad, raza, educación o comorbilidad. La propia debilidad constituía por sí misma un marcador independiente predictor de desarrollo de fragilidad, con un riesgo relativo ajustado de 2,6. Ni la lentitud al caminar, ni la baja actividad física al inicio del estudio se definieron como marcadores independientes.

El hecho de que la debilidad subjetiva puede presagiar el desarrollo de un estado frágil es concordante con la observación de que la pérdida de fuerza muscular comienza en la etapa media de la vida. Entre los 50 y 70 años desciende la fuerza muscular desde un 5 a un 13%. En la década de los 80 dicho descenso aumenta desde el 11 al 50% [10]. La pérdida de fuerza ha sido atribuida a la pérdida de masa y función muscular resultado de cambios biológicos y químicos en el músculo envejecido.

Los mecanismos subyacentes a la aparición de la sarcopenia son múltiples, entre ellos destacamos: estrés oxidativo, disregulación de las citoquinas inflamatorias y degeneración hormonal, especialmente de la hormona del crecimiento. Asimismo, la edad, la malnutrición, una menor actividad muscular y la apoptosis de los miocitos son predictores de sarcopenia.

La resistencia a la insulina en la diabetes tipo 2 es otro factor también relacionado con la aparición de sarcopenia. Esto podría ser debido a la infiltración grasa del tejido muscular, al aumento de los niveles de citocinas proinflamatorias y al aumento de los niveles de adiponectina. La neuropatía periférica del diabético también contribuye a la atrofia muscular, y el aumento de los niveles de angiotensina II concomitante que se produce en estos pacientes también activa las caspasas que deshacen la unión actina-miosina. Por último, las vasculopatías periféricas generan hipoxia muscular, que disminuye la fuerza muscular y la capacidad para realizar ejercicio, aumentando de esta manera la cantidad de tejido muscular atrofiado.

Todos estos mecanismos han sido propuestos como posibles vías de contribución al desarrollo de fragilidad (Figura 4).

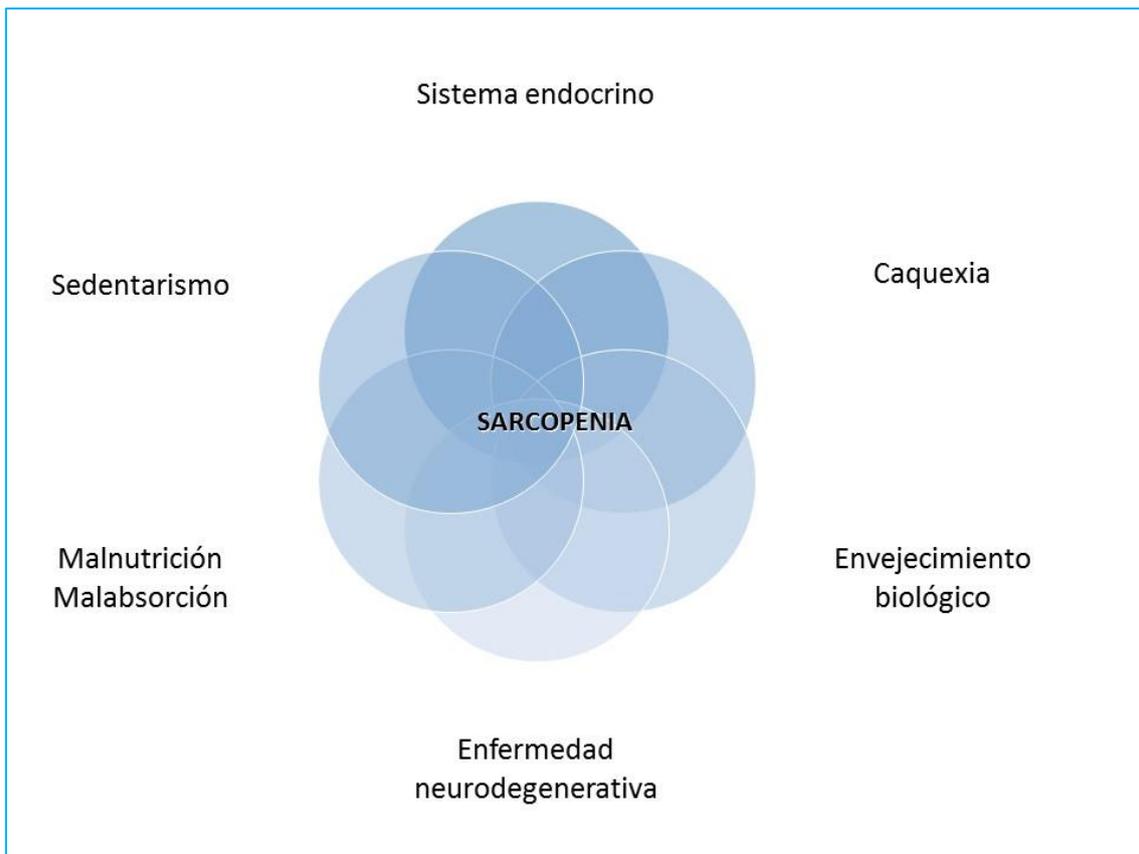


Figura 4 – Factores precipitantes de la sarcopenia [11].

Es un hecho constatado que la sarcopenia por si misma se relaciona con pobre calidad de vida, dependencia y muerte. En un análisis multivariante ajustado por edad, género, dependencia, comorbilidad y composición corporal, la pérdida de masa muscular en el brazo se asoció a una mayor mortalidad, mostrando un riesgo relativo ajustado de 2,03 comparado con un área muscular mayor. Esta asociación persistió pese a un nuevo ajuste por función pulmonar, albúmina sérica como indicador de estado nutricional, pérdida de peso y altura, autopercepción de mala salud, cáncer preexistente, presencia de diabetes y enfermedad cardiovascular [11].

La importancia de la sarcopenia en el desarrollo de fragilidad y el hecho de que la debilidad sea la manifestación inicial más frecuente del ciclo del envejecimiento,

podrían tener implicaciones clínicas relevantes. La fuerza de agarre parece ser un marcador importante de esta debilidad y su detección en etapas tempranas del ciclo, así como la intervención sobre la misma podría ser fundamental para evitar el desarrollo del síndrome frágil. Una vez establecida una menor actividad física, la pérdida significativa de peso no intencionada o la aparición de cansancio precoz, parece que la intervención sobre los pacientes tiene menor repercusión [12].

Queda todavía por determinar la implicación de los diferentes patrones en el inicio del proceso. No sabemos si el hecho de comenzar, por ejemplo, sintiendo debilidad o dificultad en la marcha conlleva un desarrollo más rápido de la fragilidad o un daño mayor en según qué órganos diana.

b. Evolución natural en el desarrollo de la fragilidad

Un impedimento importante para el desarrollo de medidas de intervención sobre el desarrollo de la fragilidad es el desconocimiento que tenemos sobre su desarrollo y evolución. Fried y colaboradores ya describieron tres estatus dentro de la fragilidad: el paciente frágil, que cumplía al menos tres de sus 5 criterios; el pre-frágil, que cumplía 1 ó 2 criterios; y el no frágil, que no cumplía ningún criterio [2]. Las probabilidades de transición entre los diferentes estados en el tiempo han sido definidas en algunos estudios, demostrando que la fragilidad es un proceso dinámico, si bien el conocimiento que tenemos sobre este dinamismo hoy día es incompleto.

Gill y colaboradores desarrollaron un estudio para aprender sobre el curso natural del desarrollo de la fragilidad [13]. Analizaron 754 pacientes de 70 años o más,

midiendo su fragilidad por los criterios de Fried cada 18 meses durante un tiempo de seguimiento de 54 meses. Observaron que, con el paso del tiempo, conforme los pacientes envejecían, la proporción de pacientes frágiles aumentaba, no así la de pre-frágiles y no frágiles, que decrecía.

Se objetivó que la fragilidad es un proceso dinámico, al menos un 58% de los pacientes cambiaron de estatus durante los 54 meses de seguimiento. De los pacientes frágiles (194 al inicio), tan sólo dos pasaron a ser no frágiles, ambos al principio del seguimiento, antes de los 36 meses. Igualmente, pocos pacientes no frágiles pasaron a ser frágiles durante estos 54 meses. La mayor parte de las transiciones se dieron en pacientes no frágiles, el 77% de las transiciones fueron en aumento, aumentando un punto dentro de su clasificación el 37% de los pacientes (tabla 1), en dos puntos el 22% y en tres el 9% de la población estudiada. Se observó también una importante variación interindividual en cuanto a los tiempos de transición.

En el estudio WHAS II, anteriormente citado, se obtuvo un porcentaje mayor de transición desde frágil a no frágil, alrededor de un 17%, que se podría justificar por el tamaño menor de la muestra [9]. En dicho estudio se observó que durante los 7,5 años de seguimiento dos tercios de las mujeres no frágiles que pasaron a ser frágiles lo hicieron lentamente, pasando por una fase de pre-fragilidad.

Con todos estos datos podemos concluir que la fragilidad no es un proceso irreversible, por lo que no es definitiva ni inevitable su morbimortalidad. El desarrollo de intervenciones para prevenir o aminorar su desarrollo podría mejorar la mortalidad, la calidad de vida y la independencia.

c. Comportamiento predisponente. La fase preclínica

Hemos visto que la fragilidad es un proceso dinámico, que cambia conforme lo hace el entorno y el propio paciente. Es lógico pues pensar que el estado de fragilidad, e incluso el de pre-fragilidad, estará precedido de una adaptación del comportamiento al declinar fisiológico y la menor reserva y capacidad funcional que tienen estos pacientes para enfrentarse al medio. La observación de estos cambios en los individuos en esta fase preclínica podría esclarecer el desarrollo de la fragilidad, y a partir de dicha observación se podrían sugerir medidas de actuación para su prevención.

Un ejemplo de estos cambios que podemos considerar como marcadores del inicio del proceso que culminaría en el síndrome frágil, es la pérdida de espacio vital. El espacio vital es el que el paciente recorre en su día a día, así como la frecuencia en que el paciente lo recorre a lo largo del tiempo. En el estudio WHAS II las mujeres que abandonaban el vecindario al menos 4 veces por semana tuvieron 1,7 veces menor riesgo de desarrollar fragilidad que aquellas que no lo hacían [9]. Es más, aquellas que no abandonaban su casa tenían un riesgo de mortalidad 3 veces mayor, incluso ajustando por fragilidad, enfermedad crónica, dependencia física y factores psicosociales.

Es particularmente intrigante que esta pérdida del espacio vital sea un marcador de desarrollo de fragilidad, independiente de las dificultades que presentaban los individuos para su movilidad y para la realización de actividades instrumentales y no instrumentales de forma autónoma. Para explicar esta discrepancia se podría argumentar que algunas personas podrían compensar estos déficits subyacentes mediante la adaptación de las actividades y rutinas diarias a su estatus funcional, ya sea

mediante factores externos como el apoyo social, o internos, utilizando dispositivos como sillas de ruedas o audífonos (Figura 5).

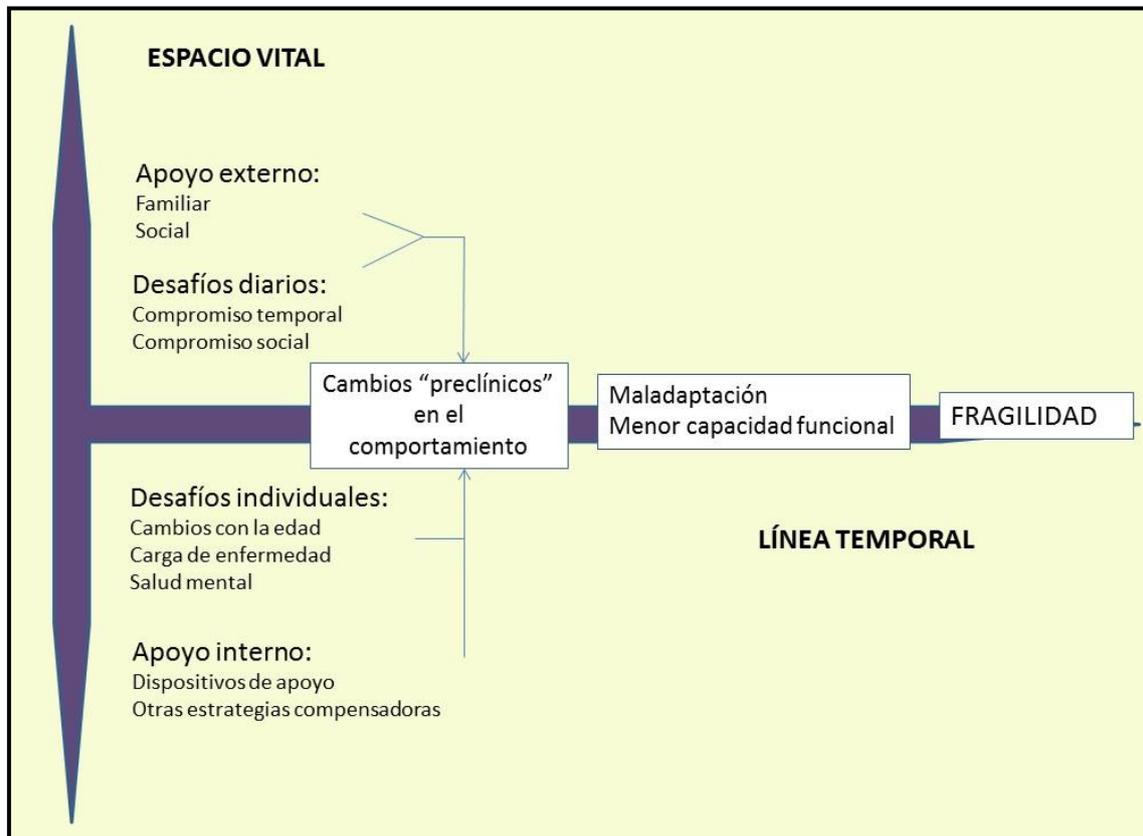


Figura 5 – Desarrollo del proceso de envejecimiento hasta la fragilidad.

Así pues, la pérdida de espacio vital conllevaría a un declinar en la reserva fisiológica y social, un peor estado físico y el desarrollo de fragilidad, y consecuentemente una mayor morbilidad y mortalidad.

d. Medidas terapéuticas sobre la fragilidad

Hemos definido la fragilidad como un síndrome dinámico, con una fase preclínica que podría identificarse, que aumenta la morbilidad y la mortalidad de la población.

Dicho esto, tras identificar el inicio del proceso en un paciente, actuar sobre el ciclo del envejecimiento para demorar su aparición lo máximo posible debería ser un objetivo primordial.

Se han planteado varias medidas de actuación sobre este síndrome que podrían ser más o menos efectivas, si bien la evidencia sobre la efectividad de la actuación médica en la fragilidad ya establecida es más bien escasa.

Por un lado, teóricamente podría llevarse a cabo una intervención farmacológica sobre los factores químicos predisponentes mediante suplementos hormonales, vitamínicos, antioxidantes o antiinflamatorios. Por otro lado, al ser la fragilidad un síndrome meramente funcional, un cambio en el estilo de vida mediante medidas psicosociales, conductuales y físicas podría ser igualmente satisfactorio.

- **Medidas farmacológicas:**

Muchas terapias se han planteado para el tratamiento de la sarcopenia o de la fragilidad específicamente y los resultados han sido, en su mayoría, decepcionantes. Tan sólo la testosterona parece haber mejorado parámetros como la fuerza muscular, el peso o el Índice de Masa Corporal (IMC). Sin embargo, sus resultados sobre la funcionalidad del individuo dejan mucho que desear y tan sólo estaría indicado en pacientes con importante depleción de la misma, asumiendo un leve aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular [14].

Por otro lado, el adecuado manejo farmacológico de la patología basal del paciente de forma individualizada demora el desarrollo de la fragilidad. En muchas de estas patologías crónicas, en especial en la patología cardiovascular, el paciente anciano es el que más se beneficia del tratamiento adecuado, mejorando funcionalmente y

sintomáticamente, así como en el apartado de la morbimortalidad. Así pues, la fragilidad por sí sola no debería ser la excusa para un tratamiento incompleto o incorrecto.

- **Medidas no farmacológicas:**

La fragilidad es el resultado de la acumulación de daño sobre los diferentes sistemas corporales durante el envejecimiento. El daño acumulado sobre diferentes sistemas u órganos en conjunto parece ser más importante en su desarrollo que el daño de cada órgano en particular. Por ello, parece que la prevención primaria del daño neurológico, renal o cardiovascular es el primer paso para evitar el desarrollo de la fragilidad.

Una estrategia importante en la prevención primaria es el cese del hábito tabáquico. El acto de fumar se ha asociado fuertemente y de forma independiente con el desarrollo del síndrome frágil [15]. El tabaquismo influye en la activación de las células inflamatorias y, por ello, en el aumento y la mala regulación de las citoquinas inflamatorias. El estado proinflamatorio es un importante desencadenante de fragilidad y sarcopenia, aunque como hemos visto, las terapias con antiinflamatorios o el tratamiento con estatinas no se asocia a una disminución de la incidencia ni prevalencia de fragilidad [9]. En todo ello radica la importancia de la prevención primaria.

Otra diana importante en la prevención primaria es la obesidad, en particular, la obesidad abdominal. Entre la población anciana parece que aquellos con mayor perímetro abdominal tiene más probabilidad de desarrollar el síndrome frágil, incluso entre aquellos que no tienen sobrepeso o que tienen un IMC menor de 18,5. El

ejercicio físico además de aumentar la masa muscular y retrasar la sarcopenia, disminuye la grasa abdominal y, por ende, la prevalencia de fragilidad, independientemente de la pérdida de peso [16].

Además, el ejercicio físico se relaciona con una mejoría en los parámetros que evalúan la fragilidad. Un programa de rehabilitación física basado en equilibrio, fuerza y entrenamiento de habilidades es especialmente efectivo en los varones menores de 85 años que viven solos. También parece ser coste-efectivo, ya que su importe, evaluado en diferentes estudios, no supera los 2000 dólares por individuo, sensiblemente inferior al coste de una hospitalización prolongada [17].

Añadidos al ejercicio físico, una adecuada nutrición y la educación de cada individuo en su propia enfermedad son de alto interés, ya que son intervenciones complejas que modifican varios de los déficits que desencadenan la fragilidad. Aunque el impacto de estas medidas no ha sido correctamente cuantificado, el ejercicio físico en particular parece una intervención segura sobre los pacientes ancianos y que mejora la funcionalidad de los mismos, incluso de aquellos considerados frágiles. Además, al igual que el tabaco se relaciona con un aumento de las células y de las citoquinas proinflamatorias, el ejercicio físico parece relacionarse con una mejor regulación del patrón inflamatorio. Los pacientes más frágiles se podrían beneficiar de ejercicio físico individualizado en unidades de rehabilitación diseñadas para tal fin. Otro factor que parece relacionado con la fragilidad, pero sobre el cual la intervención es más complicada, es el estatus social. La vulnerabilidad social, entendida como la capacidad del individuo para sobreponerse a los desafíos que presenta la interacción con otros individuos, ya sea gracias a su red social, su economía o su propia autonomía, parece estar correlacionada con la fragilidad y la

mortalidad [18]. Este hallazgo podría estar en relación con la pérdida de movilidad y de espacio social de estos pacientes, ya que, sin un estímulo social adecuado, el espacio social sería propenso a verse reducido.

El abordaje del paciente frágil debería ser multidisciplinar como vemos en la Tabla 2, abarcando estilo de vida y medidas farmacológicas; e individualizado, teniendo en cuenta la comorbilidad y la problemática social de cada paciente.

Tabla 2. Medidas terapéuticas en la fragilidad		
Medidas farmacológicas	Testosterona	No mejoría funcional
	Tratamiento comorbilidad	Mejoría funcional y pronóstica
Medidas no farmacológicas	Ejercicio Físico	Menor sarcopenia, menos grasa abdominal
	Nutrición adecuada	Mejor índice de masa corporal Menor sarcopenia
	Intervención social	Mayor estímulo

La prevención es fundamental en el tratamiento del paciente frágil ya que no existe un tratamiento etiológico adecuado de la patología. Y si las medidas preventivas son importantes una vez el paciente ya es considerado frágil o pre-frágil, adquieren mucha más relevancia en la población general. Un abordaje generalizado podría reducir enormemente la prevalencia de la fragilidad en la sociedad actual.

III. Dependencia y fragilidad

Hemos definido la fragilidad como un proceso biológico, resultado del envejecimiento y de una menor reserva funcional asociada al mismo, que conlleva una mayor tasa de eventos adversos, y que se relaciona con un aumento de discapacidad, comorbilidad y dependencia.

Así pues, vemos que la fragilidad conlleva un aumento de la prevalencia de dependencia, entendiéndose como dependencia un estado en que se encuentran los individuos que, por razones ligadas a la falta o a la pérdida de autonomía física, psíquica o intelectual tienen necesidades de asistencia para la realización de actos corrientes de la vida ordinaria. Estos actos son las llamadas “Actividades Básicas de la Vida Diaria” (ABVD).

Quedarían pues definidas las ABVD como las tareas más elementales de la persona, que le permiten desenvolverse con un mínimo de autonomía e independencia, tales como el cuidado personal, las actividades domésticas básicas, la movilidad esencial, el reconocimiento de personas y objetos, la orientación y el entendimiento y la ejecución de órdenes o tareas sencillas (Tabla 3). Cuando la limitación no puede compensarse mediante la adaptación del entorno, provoca una restricción en la participación que se concreta en la dependencia de la ayuda de otras personas para la realización de las actividades de la vida cotidiana.

Tabla 3. Actividades Básicas de la Vida Diaria

Comer y beber
Regulación de la micción/defecación
Lavado
Aseo y otros cuidados corporales
Vestido
Mantenimiento de la salud
Transferencias corporales
Deambulaci3n dentro del hogar
Desplazamientos fuera del hogar
Tareas dom3sticas
Toma de decisiones

La dependencia es una condici3n prevalente. Seg3n la Organizaci3n Mundial de la Salud (OMS), aproximadamente 1000 millones de personas viven con alg3n grado de dependencia y del 2 al 4% de la poblaci3n tienen problemas importantes en cuanto a su funcionalidad [19]. La prevalencia de la misma es muy dependiente de la franja de edad estudiada, siendo 3sta de un 8,9% en los individuos de 15 a 49 a3os, 20,6% en los de 50 a 59 a3os y 38,1% en los mayores de 60 a3os. Conforme la poblaci3n envejece el concepto de dependencia se hace gradualmente m3s importante debido a su mayor coste sanitario, mayor morbimortalidad y peor calidad de vida. Por esto, la medici3n de la dependencia juega un rol fundamental en la gesti3n de la salud p3blica en los pa3ses desarrollados [20].

a. Escalas de medición de dependencia

Hay en la literatura médica evidencia amplia sobre la forma de medir la dependencia de un individuo [21]. Existen multitud de escalas, desde aquellas más básicas, que tienen menos de una decena de ítems, hasta otras más complejas. Algunas escalas tan sólo miden las actividades básicas de la vida cotidiana. Otras valoran actividades instrumentales y sociales.

No es el objetivo de este documento realizar una revisión exhaustiva sobre dichas escalas, así pues, se definirá las más ampliamente utilizadas: el índice de Katz y la de Barthel para las ABVD, así como la escala de Lawton para las actividades instrumentales.

- Escala o índice de Katz:

Fue creada en el año 1958 por un equipo multidisciplinar dirigido por Sidney Katz en *The Benjamin Rose Hospital*, Cleveland, Ohio (EU). Se publicó por primera vez un año después con el título de *"Index of Independence in Activities of Daily Living"* [22]. Es la escala más utilizada a nivel geriátrico y ha demostrado ser útil para describir el nivel funcional de pacientes y poblaciones, seguir su evolución y valorar su respuesta al tratamiento pautado.

Tabla 4. Índice de Katz [22]

<p>LAVADO</p> <p>Recibe ayuda en el aseo de más de una parte de su cuerpo, o para entrar y/o salir de la bañera</p>
<p>VESTIDO</p> <p>Recibe ayuda para recoger la ropa y ponérsela o permanece parcialmente vestido sin esa ayuda</p>
<p>USO DE RETRETE</p> <p>Recibe ayuda para ir al retrete, limpiarse, ajustarse la ropa o en el uso nocturno del orinal</p> <p>No va al retrete</p>
<p>MOVILIZACIÓN</p> <p>Entra y sale de la cama, se sienta y/o se levanta precisando ayuda</p> <p>No se levanta de la cama</p>
<p>CONTINENCIA</p> <p>Incontinencia ocasional</p> <p>Necesita supervisión. Usa sonda vesical o es incontinente</p>
<p>ALIMENTACIÓN</p> <p>Necesita ayuda para comer o es alimentado parcial o completamente usando sondas/fluidos intravenosos</p>
<p>VALORACIÓN</p> <p>A. Independiente en todas las funciones</p> <p>B. Independiente en todas salvo en una de ellas</p>

- C. Independiente en todas salvo lavado y otra más
- D. Independiente en todas salvo lavado, vestido y otra más
- E. Independiente en todas salvo lavado, vestido, uso del retrete y otra más
- F. Independiente en todas salvo lavado, vestido, uso del retrete, movilización y otra más
- G. Dependiente en las seis funciones

- **Índice de Barthel o el Índice de Discapacidad de Maryland:**

Fue diseñado en el año 1955 por Mahoney y Barthel para medir la evolución de sujetos con procesos neuromusculares y músculo-esqueléticos en un hospital para enfermos crónicos de Maryland (EU). Se publicó 10 años después [23]. Este índice consta de diez parámetros que miden la capacidad de realización de las ABVD de forma independiente.

Tabla 5. Índice de Barthel [23]

COMER

10 INDEPENDIENTE Capaz de comer por si solo y en un tiempo razonable. La comida puede ser preparada y servida por otra persona

5 NECESITA AYUDA para comer la carne o el pan, pero es capaz de comer por si solo

0 DEPENDIENTE Necesita ser alimentado por otra persona

VESTIRSE

10 INDEPENDIENTE Es capaz de vestirse y desvestirse sin ayuda

5 NECESITA AYUDA Realiza solo al menos la mitad de las tareas en un tiempo razonable

0 DEPENDIENTE

ARREGLARSE

5 INDEPENDIENTE Realiza todas las actividades personales sin ninguna ayuda. Los complementos necesarios pueden ser provistos por otra persona

0 DEPENDIENTE Necesita alguna ayuda

DEPOSICIÓN

10 CONTINENTE Ningún episodio de incontinencia

5 ACCIDENTE OCASIONAL Menos de 1 vez por semana o necesita ayuda, enemas o supositorios

0 INCONTINENTE

MICCIÓN

(Valorar la situación en la semana anterior)

10 CONTINENTE Ningún episodio de incontinencia, capaz de utilizar cualquier dispositivo por si solo

5 ACCIDENTE OCASIONAL Máximo un episodio de incontinencia en 24 horas. Incluye necesitar ayuda en la manipulación de sondas y otros dispositivos

0 INCONTINENTE

IR AL RETRETE

10 INDEPENDIENTE Entra y sale solo y no necesita ayuda de otra persona

5 NECESITA AYUDA Capaz de manejarse con una pequeña ayuda, capaz de usar el cuarto de baño. Puede limpiarse solo

0 DEPENDIENTE Incapaz de manejarse sin ayuda

TRASLADO SILLÓN-CAMA (Transferencias)

15 INDEPENDIENTE No precisa ayuda

10 MINIMA AYUDA Incluye supervisión verbal o pequeña ayuda física

5 GRAN AYUDA Precisa la ayuda de una persona fuerte o entrenada

0 DEPENDIENTE Necesita grúa o alzamiento por dos personas. Incapaz de permanecer sentado

DEAMBULACIÓN

15 INDEPENDIENTE Puede andar 50 metros o su equivalente por casa sin ayuda ni supervisión de otra persona. Puede usar ayudas instrumentales (muletas o bastón) excepto andador. Si utiliza prótesis debe ser capaz de ponérsela y quitársela sin ayuda

10 NECESITA AYUDA Necesita supervisión o una pequeña ayuda física por otra persona. Precisa utilizar andador

5 INDEPENDIENTE (en silla de ruedas) menos de 50 metros. No requiere ayuda ni supervisión

0 DEPENDIENTE

SUBIR Y BAJAR ESCALERAS

10 INDEPENDIENTE Capaz de subir y bajar un piso sin la ayuda ni la supervisión de otra persona

5 NECESITA AYUDA	
0 DEPENDIENTE Incapaz de subir escalones	
VALORACIÓN	
< 20: dependencia total.	45-55: dependencia moderada.
20-40: dependencia grave.	60 o más: dependencia leve

- **Escala de Lawton y Brody:**

Fue publicada en 1969 y desarrollada en el *Philadelphia Geriatric Center* (EU) para evaluación de autonomía física y la realización de las actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD) en población anciana institucionalizada o no [24]. Es muy sensible para detectar las primeras señales de deterioro del anciano.

Tabla 6. Escala de Lawton y Brody [24]	
CAPACIDAD PARA USAR EL TELÉFONO	
Utiliza el teléfono por iniciativa propia	1
Es capaz de marcar bien algunos números familiares	1
Es capaz de contestar al teléfono, pero no de marcar	1
No utiliza el teléfono	0
HACER COMPRAS	

Realiza todas las compras necesarias independientemente	1
Realiza independientemente pequeñas compras	0
Necesita ir acompañado para cualquier compra	0
Totalmente incapaz de comprar	0
PREPARACIÓN DE LA COMIDA	
Organiza, prepara y sirve las comidas por sin ayuda y adecuadamente	1
Prepara adecuadamente las comidas si se le proporcionan los ingredientes	0
Prepara, calienta y sirve las comidas, pero no sigue una dieta adecuada	0
Necesita que le preparen y sirvan las comidas	0
CUIDADO DE LA CASA	
Mantiene la casa solo o con ayuda ocasional para trabajos pesados	1
Realiza tareas ligeras como lavar los platos o hacer las camas	1
Realiza tareas ligeras, pero no puede mantener un adecuado nivel de limpieza	1
Necesita ayuda en todas las labores de casa	0
No participa en ninguna labor de la casa	0
LAVADO DE LA ROPA	
Lava toda la ropa sin ayuda	1
Lava pequeñas prendas sin ayuda	1
Todo el lavado de ropa debe ser realizado por otra persona	0
USO DE MEDIOS DE TRANSPORTE	
Viaja sin compañía en transporte público o conduce su propio coche	1
Es capaz de coger un taxi, pero no usa otro medio de transporte	1

Viaja en transporte público cuando es acompañado de otra persona	1
Utiliza el taxi o el automóvil si tiene la ayuda de otras personas	0
No viaja	0
RESPONSABILIDAD RESPECTO A SU MEDICACIÓN	
Es capaz de tomar su medicación a la dosis y a la hora adecuadas	1
Toma su medicación si la dosis es preparada previamente por otra persona	0
No es capaz de administrarse su medicación	0
MANEJO DE SUS ASUNTOS ECONÓMICOS	
Se encarga de sus asuntos económicos sin ayuda	1
Realiza las compras de cada día, pero necesita ayuda en las grandes compras	1
Incapaz de manejar dinero	0

b. Dependencia y morbimortalidad

La dependencia, que hace referencia a la pérdida de la facultad para realizar de forma independiente las actividades básicas de la vida diaria, es el estado final del proceso del envejecimiento. Está, por tanto, asociada con un incremento de la tasa de morbimortalidad. Se ha objetivado un aumento en la mortalidad por todas las causas en pacientes dependientes, así como un aumento en las hospitalizaciones y una pérdida de calidad de vida [25].

La dependencia cobra especial importancia dentro de la enfermedad cardiovascular, en especial dentro de la insuficiencia cardiaca (IC). En un estudio llevado a cabo por

Dunlay y colaboradores, recientemente publicado, la dependencia condiciona calidad de vida y pronóstico de pacientes con IC [26]. Se observó que aquellos con dependencia moderada o severa tenían un riesgo relativo de mortalidad a 3,2 años de 1,49 y 2,26 comparados con aquellos con dependencia leve o no dependientes, después de ajustar por comorbilidad edad y sexo. Además, los pacientes dependientes tenían una mayor tasa de hospitalización, especialmente aquellos que mostraban una dependencia moderada.

Se han realizado otros registros en la población general que confirman que la dependencia es un factor de riesgo independiente para mortalidad. En el estudio FRADEA, en el que fueron registrados y seguidos 842 pacientes durante 520 días, se confirmó esta relación, que fue estadísticamente significativa tanto para menores como para mayores de 80 años [4, 27].

Así pues, la dependencia, estado que se desarrolla en al menos la mitad de la población general con el envejecimiento de forma paulatina [28], se relaciona con mayor tasa de hospitalización, morbilidad y mortalidad, y se podría prevenir o demorar actuando sobre los factores que la precipitan.

c. Relación con la fragilidad

Es importante en un primer momento diferenciar los conceptos de fragilidad y dependencia. Podríamos decir que los pacientes dependientes son comúnmente frágiles, pero no podemos decir que los pacientes frágiles son habitualmente dependientes ya que su espectro es mucho mayor. Si bien, es cierto que la relación

fragilidad-dependencia es un continuo y que la fragilidad acaba desembocando en dependencia en la mayoría de las ocasiones, especialmente si no se actúa sobre ella.

Así pues, la fragilidad es un predictor de dependencia. En un estudio sobre pacientes institucionalizados de De la Rica-Escuín y colaboradores [29], la fragilidad se mostró como factor de riesgo independiente para el desarrollo de dependencia (OR de 4,8) o de dependencia y mortalidad (*Odds Ratio* (OR) de 3,3). Dentro de los criterios de Fried para la fragilidad, la lentitud de la marcha y la baja actividad física fueron los únicos que se correlacionaron significativamente y de forma independiente con la aparición de dependencia.

La intervención sobre comorbilidad y fragilidad podrían reducir la incidencia de dependencia y así, la incidencia de mortalidad y hospitalización [30]. En la Figura 6 se esquematiza la relación entre estos factores y los posibles puntos de intervención.

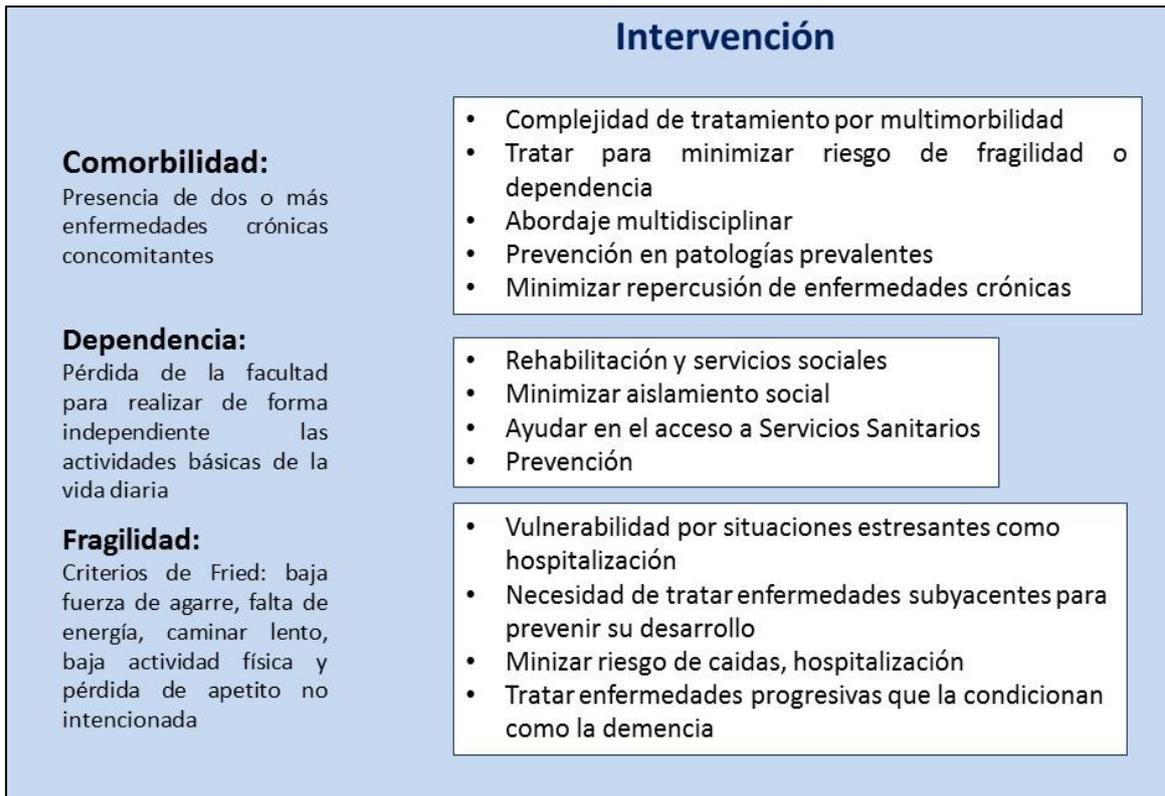


Figura 6 – Intervención e interacciones en la fragilidad, dependencia y comorbilidad

IV. La Fragilidad como marcador pronóstico

Hemos comentado en el punto anterior que la fragilidad se relaciona con el aumento en la prevalencia de dependencia y de discapacidad. La dependencia y la discapacidad conllevan un mayor riesgo de enfermar, lo que comporta un peor pronóstico. Así pues, la importancia de la fragilidad no radica tan sólo en la apreciación del declinar biológico, constituyéndose como un estado previo al desarrollo de dependencia, sino también es un importante predictor de eventos adversos graves, como la enfermedad o la muerte.

a. La fragilidad como marcador de supervivencia y comorbilidad

Existen dos definiciones de fragilidad, una enunciada desde el punto de vista de la acumulación de déficits, y otra basada en el fenotipo del paciente [8]. Según el tipo de definición que escojamos la fragilidad se asocia con mayor o menor comorbilidad y/o mortalidad.

La fragilidad está asociada, en ambos casos, con peor tasa de supervivencia. Cuando comparamos con adultos de la misma edad no frágiles, el incremento relativo en la tasa de mortalidad en pacientes frágiles es de un 50% si utilizamos la definición “*fenotípica*” de Fried y colaboradores, y de un 15% si utilizamos la “*acumulación de déficits*” [31]. Esta asociación es mayor cuantos más parámetros fenotípicos de fragilidad cumpla el individuo, o en caso de utilizar la definición basada en la

“acumulación de déficits”, cuánto mayor sea el número de déficits que tenga el paciente en cuestión.

El efecto de la fragilidad sobre la mortalidad perdura a los 5 años de seguimiento, siendo la mortalidad mayor en el cuarto año. Es más poderosa la definición por *“acumulación de déficits”* que la *“fenotípica”* [32]. El poder predictivo de la fragilidad disminuye a los 11 años de seguimiento, no obstante, aún continúa siendo significativo.

Si estratificamos la sociedad por género, la asociación entre fragilidad y menor supervivencia continúa siendo significativa en ambos grupos. Los hombres tienen de 105 a 251% mayor riesgo de muerte utilizando la definición *“fenotípica”*, y del 65% al 356% mayor riesgo si utilizamos la *“acumulación de déficits”*. En el caso de las mujeres también su riesgo es mayor en todos los estudios y para ambas definiciones de fragilidad. Un estudio en población china encontró una asociación significativa entre el número de déficits y la mortalidad en mujeres en todos los grupos de edad [33]. Los estudios referidos no compararon hombres y mujeres entre sí.

Si atendemos al porcentaje de mortalidad en la población atribuible directamente a la fragilidad, un estudio de Kane y colaboradores del año 2011 concluyó que éste estaría entre el 3 y el 5% según la definición escogida [34]. En la Tabla 7 se describen las diferencias en esperanza de vida según grupos de edad y la influencia de la fragilidad sobre ellas.

Tabla 7. Diferencias en esperanza de vida (años) según fragilidad [adpatada de ref. 34]

Edad	Esperanza de vida (Población General)	Diferencia en frágiles (Fenotipo)	Diferencia en frágiles (Acumulación de déficits)
65	18,4	-3,2	-1,1
70	14,9	-2,8	-1,0
75	11,7	-2,5	-0,9
80	8,9	-2,1	-0,7
85	6,5	-1,6	-0,6
90	4,6	-1,2	-0,4
95	2,8	-0,7	-0,2
100	0,4	-0,1	-0,1

La mayoría de estos estudios de ámbito poblacional tienen sus limitaciones. Son estudios en los que se compara la población general con una muestra reducida de la misma, no se tiene en cuenta la interacción de la fragilidad con otros síndromes o la intervención médica. Además, se estima la disminución de la esperanza de vida ajustando tan sólo a la edad de la población, sin tener en cuenta otros factores de confusión. No obstante, la tabla refleja el impacto negativo del síndrome frágil sobre la población añosa.

Otro parámetro, incluido dentro de los criterios de Fried para la fragilidad e igualmente asociado de forma independiente a la supervivencia de los individuos añosos, es la lentitud en la marcha [35]. En un metanálisis que englobaba 9 estudios de cohortes y 34.485 individuos mayores de 65 años, por cada 0,1 m/s de aumento en la

velocidad de la marcha, el riesgo de mortalidad por cualquier causa disminuía de un 17% a un 6%. La velocidad de la marcha en este estudio se asoció de forma significativa con la supervivencia en todas las franjas de edad, pero su asociación era mayor en edades superiores a 75 años. Además, durante el seguimiento la asociación entre mortalidad y velocidad de la marcha era mayor que entre mortalidad y comorbilidad *per se*.

El estudio concluye que una velocidad de la marcha superior o igual a 1 m/s se relaciona con un envejecer sano, y que una inferior a 0,8 m/s incrementa el riesgo de padecer mayor comorbilidad y dependencia. Sugiere además que, por encima de los límites normales, una mayor velocidad de la marcha no se asocia a una mayor supervivencia.

Una limitación importante de estos estudios es que la población sobre la que está hecho es diferente a la nuestra, tanto por la nacionalidad, en su mayoría población estadounidense y asiática, como por la distribución racial, cultural, etc.

Más representativos en este caso podrían ser otros estudios en cohortes de ancianos españoles. Cabe destacar aquí el estudio FRADEA llevado a cabo por Abizanda y colaboradores [4]. Este estudio se realizó sobre 1.172 individuos mayores de 70 años del área de Albacete (España), y se utilizó la definición "*fenotípica*" de fragilidad, basada en los criterios de Fried y colaboradores [2]. Los pacientes que cumplían tres o más criterios de Fried eran los considerados frágiles, mientras que si cumplían uno o dos eran considerados pre-frágiles.

El estudio FRADEA incluyó 168 individuos frágiles, un 16.9% de la muestra inicial, y 482 (48.5%) pre-frágiles. Concluyó que la fragilidad tenía una mayor prevalencia en las mujeres y en los pacientes más añosos. Los individuos frágiles tenían un mayor grado de comorbilidad y discapacidad que los pre-frágiles o que los no frágiles.

Se realizó un seguimiento de 542 días y durante este tiempo la fragilidad se asoció estadísticamente con todos los eventos adversos considerados: mortalidad, incidencia de discapacidad, incidencia de pérdida de movilidad e incidencia de pérdida de independencia para las actividades instrumentales de la vida diaria. Esta asociación fue más fuerte para aquellos individuos que cumplían un mayor número de los criterios utilizados para definir la fragilidad. Dentro de los criterios utilizados, cansancio y debilidad fueron los que se relacionaron más débilmente con la incidencia de mortalidad.

De entre todos los factores estudiados tan sólo edad, sexo, dependencia previa y comorbilidad fueron considerados factores moduladores de la asociación entre fragilidad y mortalidad. El riesgo de mortalidad en el estudio FRADEA fue 5,5 veces mayor en sujetos frágiles y 3,4 veces en sujetos pre-frágiles, siendo ésta la asociación más potente encontrada entre fragilidad y cualquiera de los eventos adversos estudiados [36]. En estudios previos en otras poblaciones se presentaba una Odds Ratio de entre 1,21 y 6,03 para fragilidad y mortalidad en un seguimiento a 10 años.

Si tenemos en cuenta otros eventos adversos, la pérdida de movilidad fue 2,7 veces mayor en individuos frágiles y la dependencia 2 veces. En cuanto a éste último aspecto, el hecho de pertenecer al grupo no frágil ejerció como factor de protección.

En el estudio FRADEA tenemos una población de características similares a la de nuestro entorno, con pacientes mayores de 70 años, que arroja unos datos extrapolables a los que podemos encontrar en nuestra actividad cotidiana.

Además de la mortalidad en la población general, la aparición de fragilidad se asocia con una epidemiología, una vivencia de enfermedad y un tratamiento para la misma diferente a las pautas habituales. A esto se añade que es poco común que

pacientes añosos y frágiles sean incluidos en los estudios en los que se basan las guías de práctica clínica habituales. Es por ello que estamos ante una población diferente de lo habitual. El ejemplo de la relación entre la fragilidad y la diabetes mellitus nos sirve para ilustrar estas diferencias.

Los grandes ensayos clínicos realizados en pacientes diabéticos, como el UKPDS, suelen excluir a los pacientes mayores de 65 años, o bien estos participan de forma testimonial. Además, la propia diabetes mellitus acelera el envejecimiento y ayuda a la generación del síndrome frágil, debido a que la resistencia a la insulina acelera la pérdida de masa y fuerza muscular. Más allá de la falta de evidencia, el tratamiento de la diabetes en estos pacientes conlleva una dificultad especial. La utilización de fármacos que pueden dañar el riñón, la relación del deterioro cognitivo con la hipoglucemia y la posibilidad de desencadenar baches hipoglucémicos que provoquen caídas en estos pacientes añade complejidad al manejo de esta patología. Por ello en este grupo de pacientes se recomienda un control “laxo” de la glucemia y un seguimiento estrecho para evitar la aparición de sus complicaciones [37].

b. La fragilidad en el paciente cardiovascular

Dentro de la morbilidad de los pacientes ancianos, la fragilidad también parece jugar un importante papel en el paciente cardiovascular. En diferentes estudios, observacionales o experimentales, podemos ver la heterogeneidad substancial de la población anciana en cuanto a eventos clínicos. La diferente edad biológica de estos pacientes, con diferentes tasas de fragilidad o dependencia, podría explicar este hecho.

En diversos estudios se ha encontrado relación entre fragilidad y enfermedad cardiovascular [38]. Así pues, en el Cardiovascular Health Study, que incluyó a 4.735 pacientes, la presencia de enfermedad cardiovascular se relacionó con una tasa 3 veces mayor de fragilidad [39]. Además, en el mismo estudio, se evidencia una asociación entre la fragilidad y la presencia de anomalías subclínicas tales como hipertrofia ventricular izquierda, alteraciones de la contractilidad segmentaria, anomalías electrocardiográficas, hipertensión arterial, evidencia de ictus previos por resonancia magnética o un índice tobillo-brazo menor de 0,8.

No es éste el único estudio que muestra esta relación. Otros estudios han mostrado la relación entre fragilidad y presencia de enfermedad cardiovascular clínica o subclínica, así como un peor pronóstico de la misma. En el Women's Health and Aging Studies (WHAS) I y II la relación entre fragilidad y enfermedad cardiovascular encontrada fue similar a la previamente descrita (OR 2,72; 95% IC 1,7 - 4,3), encontrando además una mayor mortalidad en los pacientes frágiles (RR ajustado 6,03; 95% IC 3,0 - 12,1) [40, 41].

Cabe destacar dentro de este apartado al estudio Women's Health Initiative Observational Study (WHI-OS), por ser el primero en estudiar la enfermedad cardiovascular como factor de riesgo para el desarrollo de fragilidad [42]. En pacientes que no eran frágiles al inicio del estudio, la presencia de enfermedad coronaria, ictus, hipertensión arterial o diabetes mellitus fueron variables predictoras del desarrollo de fragilidad, definida según los criterios de Fried, en 3 años de seguimiento. Igualmente, el estudio Health Aging and Body Composition Study (HABC) reveló que la fragilidad, definida según la velocidad de la marcha, era un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular [43].

La Figura 7 presenta la prevalencia de enfermedad coronaria significativa, estratificada según fragilidad en pacientes del CHS, WHAS I y II y del WHI-OS [38]. En ella se objetiva una mayor prevalencia de coronariopatía en pacientes frágiles si los comparamos con pacientes pre-frágiles o no frágiles de su misma edad y entorno sociocultural.

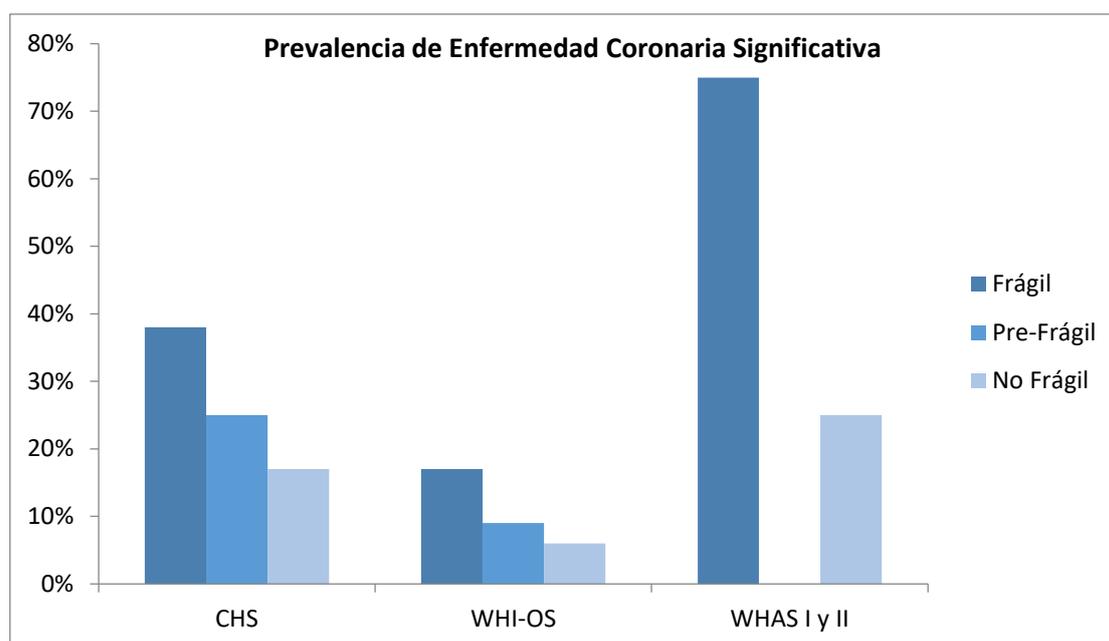


Figura 7 – Prevalencia de enfermedad coronaria significativa en pacientes incluidos en el CHS. WHI-OS y WHAS I y II estratificados según fragilidad [adaptada de ref. 38].

La relación entre enfermedad cardiovascular y fragilidad es más que evidente en los pacientes con IC crónica. Estos pacientes presentan una tasa de fragilidad 6 veces mayor, y a 9 años una mortalidad del 100% en comparación con el 55% de los no frágiles [44]. En el estudio de Gastelrrutia y colaboradores sobre pacientes ambulatorios en seguimiento por una Unidad de Insuficiencia Cardíaca, la fragilidad demostró ser un marcador independiente de mortalidad a 3,6 años de seguimiento (RR ajustado 1,38; 95% IC 1,15 - 1,66), siendo este efecto mayor en pacientes con una edad inferior a 70

años [45]. Otro de los hallazgos fundamentales de este estudio fue el diferente tratamiento que recibían estos grupos de pacientes, estando los pacientes frágiles peor tratados que los no frágiles si atendemos a las recomendaciones de las guías de práctica clínica.

En cuanto a la descompensación de la IC, en otro estudio de Volpato y colaboradores, la fragilidad al ingreso se relacionó con una estancia hospitalaria prolongada, mientras que la presencia de fragilidad al alta se asoció con mayores tasas de mortalidad, reingreso y dependencia [46].

La cirugía cardíaca es otro ámbito dentro de la patología cardiovascular que ha sido estudiado en relación a la fragilidad. El acto quirúrgico es relevante ya que representa un estrés fisiológico, en el que la resistencia del paciente va a determinar la evolución postquirúrgica. El estudio Frailty Assesment Before Cardiac Surgery (Frailty ABCs) mostró que una velocidad lenta de la marcha en el test de los 5 metros (menor de 0,83 m/s) se asociaba a un incremento de 3 veces mayor de la morbimortalidad postquirúrgica [47]. Además, el test de la marcha contribuyó a incrementar el área bajo la curva del Society for Thoracic Surgeons risk score (score STS). Los pacientes con marcha lenta y un alto score STS de riesgo tenían un 43% de morbimortalidad, mientras que aquellos con riesgo intermedio y velocidad de la marcha normal, tenían un 6%. Además, este estudio demostró que los pacientes frágiles presentaban mayores tasas de institucionalización al alta.

En los pacientes sometidos a recambio valvular aórtico percutáneo (RVAP) la fragilidad parece ser más prevalente que en los pacientes sometidos a cirugía de recambio valvular aórtico. Ewe y colaboradores encontraron que un tercio de estos

pacientes eran frágiles según los criterios de Fried, y que la fragilidad era un predictor muy potente de muerte, infarto de miocardio, ictus o IC a 9 meses (RR de 4,2) [48].

No sólo la fragilidad se ha relacionado con la enfermedad cardiovascular, Sergi y colaboradores publicaron en 2015 un estudio para estudiar la relación entre el estado pre-frágil y la enfermedad cardiovascular [49]. Para ello analizaron 1.567 individuos libres de enfermedad cardiovascular y los dividieron en pre-frágiles, aquellos que cumplían 1 ó 2 de los criterios de Fried, y no frágiles. El seguimiento fue de 4,4 años de media. Pues bien, el estado de pre-fragilidad se asoció significativamente con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares adversos, siendo el riesgo proporcional al número de criterios de Fried presentes al inicio.

Así pues, podemos decir que la fragilidad y la enfermedad cardiovascular presentan una relación bidireccional: la fragilidad es un factor de riesgo de presentar enfermedad cardiovascular e igualmente la enfermedad cardiovascular conlleva una mayor fragilidad [50]. Estimar la fragilidad en pacientes cardiovasculares nos podría llevar además a mejorar la valoración del riesgo en nuestros pacientes, menos precisa en los pacientes ancianos con las escalas pronósticas actuales. Una mejor valoración del riesgo en estos pacientes nos ayudaría a la optimización e individualización del tratamiento de cada paciente según su condición de frágil, pre-frágil o no frágil.

V. Medición de la fragilidad

Debido al envejecimiento de la población general y el valor pronóstico añadido que nos aporta la medición de la fragilidad, su valoración objetiva se convierte en alta prioridad.

La manera de valorar la fragilidad más extendida es la que se hace “a ojo”, a pie de cama. Este tipo de valoración subjetiva no presenta una buena correlación con las definiciones objetivas y no es un predictor de morbimortalidad [51]. Así pues, cobra relevancia su medición objetiva.

Se han desarrollado más de 20 herramientas para su medición, y la prevalencia de fragilidad en el enfermo cardiovascular cambia del 10 al 60% según la herramienta escogida y el punto de corte. La mayoría de las herramientas para su medición se focalizan en los 5 apartados en los que Fried se apoyó para definir la fragilidad: lentitud de la marcha, debilidad, baja actividad física, baja resistencia al esfuerzo y pérdida de peso no intencionada. La posibilidad de incluir el deterioro cognitivo o el estado de ánimo en la definición de fragilidad es algo controvertido.

La escala más citada en la literatura es la basada en estos 5 criterios y que define al paciente frágil como aquel que cumple 3 o más de los mismos [52]. La Tabla 8 muestra diferentes maneras de medir cada uno de los 5 criterios enunciados [53]. Un ejemplo de aproximación sencilla al concepto de fragilidad mediante los criterios de Fried sería el cuestionario FRAIL, recogido en la Tabla 9 [54]. Este test es auto-administrado y sencillo para el paciente. Otra escala muy citada y objetiva es el Short Physical Performance Battery (SPPB) que engloba lentitud, debilidad y equilibrio, muy utilizada en el paciente ambulatorio [55].

Tabla 8. Herramientas utilizadas para la medición de la fragilidad según los criterios de Fried [Adaptada de ref. 53]

CRITERIO	HERRAMIENTA	TEST	PUNTO DE CORTE
Lentitud	Test de velocidad de la marcha a 5 metros	Se pide al paciente que ande a paso cómodo 5 m. Se obtiene la media del tiempo que tarda en 3 ocasiones.	Lento: < 0,83 m/s (> 6 s). Muy lento: < 0,65 m/s (> 7,7 s).
	Fuerza de agarre	Mediante un dinamómetro, la media de 2 mediciones.	Hombres: < 30 kg Mujeres: < 20 kg.
Debilidad	Fuerza extensión de la rodilla	Mediante un dinamómetro. Máxima fuerza isotónica.	No establecido.
	Fuerza de agarre	Mediante un dinamómetro, la media de 2 mediciones.	Hombres: < 30 kg Mujeres: < 20 kg.
Baja actividad física	Cuestionario de actividad física	Cuestionarios: Minnesota Leisure Time Activity, PASE, Paffenbarger Physical Activity Questionnaire.	Hombres: < 383 kcal por semana. Mujeres: < 270 kcal por semana.
	Acelerómetro portátil	El acelerómetro se lleva de 1 a 7 días, recoge el gasto energético.	No establecido.

Cansancio	Cuestionario CES-D	¿Con qué frecuencia, en la última semana, has sentido que todo lo que hacías te costaba un gran esfuerzo o no has conseguido acabarlo?	A menudo: 3 días o más. No a menudo: 2 días o menos.
	Cuestionario de anergia	7 preguntas relacionadas con falta de energía el último mes.	Positivo si cumple 1 criterio mayor y 2 menores.
Encogimiento	Pérdida no intencionada de peso	Se le pregunta al paciente o se mide en consultas sucesivas.	Mayor o igual a 4,5 kg (10 lbs) al año.
	Índice de masa muscular	Medición de la misma en brazos y piernas.	No establecido. Se acepta: Hombres: < 7,23 kg/m ² Mujeres: < 5,67 kg/m ² .
	Albúmina sérica	Medición de la albúmina sérica.	≤ 3,3 g/dl.

Tabla 9. Cuestionario FRAIL Questionnaire Screening Tool [Adaptada de ref. 54]

Cansancio	¿Estás cansado?
Resistencia	¿Podrías subir caminando un piso de escaleras?
Aeróbico	¿Podrías caminar una manzana?
Comorbilidad	¿Tienes 5 o más enfermedades?
Pérdida de peso	¿Has perdido más del 5% de tu peso en los últimos 6 meses?
<i>3 o más: Frágil 1 ó 2: Pre-frágil</i>	

En contraste con estas escalas de varios ítems, el test de velocidad de la marcha a los 5 metros y, en menor medida, la medición de la fuerza de agarre, han sido utilizados como escalas de un solo ítem para la medición de la fragilidad [56]. En concreto, la velocidad de la marcha ha demostrado tener excelente validez inter e intraobservador [57]. La distancia caminada ha ido variando entre los 3 y los 10 metros, aunque esta variación de la distancia apenas variaba la medición de la velocidad. Finalmente se han adoptado los 5 metros ya que permite a los pacientes conseguir una marcha estable sin tener síntomas cardiovasculares como disnea o angina, que pueden aparecer más comúnmente en pruebas algo más exigentes como el test de los 6 minutos.

Previamente hemos comentado que existen dos tendencias o escuelas para la definición de fragilidad, la fenotípica y la que se basa en la acumulación de déficits. La definición fenotípica es la basada en los criterios de Fried, mientras que la basada en acumulación de déficits se basa para su medición en un test realizado que engloba más de 70 síntomas, signos, dependencia en ABVD o comorbilidades [58]. Se han realizado otros test simplificados para realizar la valoración a pie de cama [59]. La International Academy of Nutrition and Aging Frailty Task Force prefiere la definición fenotípica,

argumentando que las comorbilidades y la dependencia deben ser diferenciadas de la fragilidad propiamente dicha [60].

Hemos visto que hay diferentes definiciones y diferentes herramientas para la medición de la fragilidad, pero no existe consenso para la utilización de una u otra. Es difícil comparar las diferentes escalas sin la existencia de un “*gold standard*”. Además, las escalas son muy diferentes unas de otras en la forma de administración o incluso en el tamaño muestral que fue empleado para la validación de cada una de ellas [61].

Índice “Survey of Health Ageing and Retirement in Europe Frailty Index” (SHARE – FI):

Dentro de las varias escalas existentes para la valoración de la fragilidad según la definición fenotípica cabe destacar el SHARE – FI.

El índice SHARE – FI fue concebido para una valoración breve de la fragilidad en pacientes de 50 años o mayores que acudían a una consulta de Atención Primaria en 12 países europeos (Austria, Alemania, Suecia, Holanda, España, Italia, Francia, Dinamarca, Grecia, Suiza, Bélgica e Israel) [62]. El cuestionario utilizó las variables SHARE definidas previamente por Santos-Eggiman y colaboradores [63]. Estas variables estaban basadas en los criterios de Fried [2] pero con algunas variaciones, por un lado, la “pérdida de peso” enunciada por Fried fue remplazada por el concepto de “apetito”, por otro lado, la “lentitud” se reemplazó por preguntas sobre la “limitación funcional”. La escala SHARE – FI no fue concebida para su validación en comparación con los criterios de Fried, si no que se validó por sí misma para valoración de la fragilidad.

Las variables incluidas en la escala SHARE – FI son las siguientes:

- **Cansancio**: Valorada mediante la pregunta *“En el último mes, ¿has tenido poca energía para realizar las actividades que querías realizar?”*. Una respuesta positiva es codificada como valor 1, una negativa como 0.
- **Apetito**: Reemplaza al criterio de *“pérdida de peso”* enunciado por Fried. La pregunta que valora el apetito fue *“¿Cómo ha sido tu apetito?”*, codificándose como 1 la contestación *“Disminución del apetito y/o comer menos de lo habitual”* y como 0 *“Sin cambios”* y *“Aumento del apetito y/o comer más de lo habitual”*.
- **Debilidad**: Valorada mediante la medición de la fuerza de agarre con la ayuda de un dinamómetro. Se realizan dos mediciones consecutivas en cada una de las manos y se selecciona la puntuación más alta. Se mide en kilogramos.
- **Limitación funcional**: Reemplaza al concepto de *“lentitud”* de Fried. Valorada mediante la pregunta *“¿Encuentras dificultad para realizar alguna de estas actividades diarias?: Andar 100 metros. Subir un piso de escaleras”*, excluyendo cualquier dificultad que se espera que no dure más de 3 meses. Una o las 2 respuestas positivas se codifican con un 1, ambas negativas con un 0.
- **Actividad física**: Mediante la pregunta *“¿Con qué frecuencia haces actividades que requieran un gasto moderado de energía como ir a comprar el pan, limpiar el coche, dar un paseo?”*. Esta variable es codificada como una variable ordinal, correspondiendo el 4 a *“Casi nunca o nunca”*, el 3 a *“1-3 veces al mes”*, el 2 *“Una vez a la semana”* y el 1 a *“Más de una vez por semana”*.

El cuestionario se adjunta en la Figura 8.

Para su validación se estudió una cohorte de 31.115 individuos mayores de 50 años, 17.304 mujeres y 13.811 hombres. La edad media de las mujeres incluidas fue de 63,6

años, y de los hombres de 64,1. La fórmula creada para construir cada score fue predicha mediante la estimación de un modelo de factor discreto (DFactor). Las fórmulas creadas resultantes fueron [62]:

- **Para hombres:**

$$\begin{aligned} \text{DFactor Score} = & (2,280336 \times \text{Fatiga} - 0,592393) \times 0,3762 + (4,058274 \times \text{Apetito} - \\ & 0,263501) \times 0,3130 + (0,092326 \times \text{Fuerza de agarre} - 3,986646) \times 0,4653 + \\ & (3,098226 \times \text{Limitación Funcional} - 0,461808) \times 0,6012 + (1,005942 \times \text{Actividad} \\ & \text{física} - 1,571803) \times 0,4680 \end{aligned}$$

- **Para mujeres:**

$$\begin{aligned} \text{DFactor Score} = & (2,077707 \times \text{Fatiga} - 0,757295) \times 0,4088 + (3,341539 \times \text{Apetito} - \\ & 0,332289) \times 0,03325 + (0,132827 \times \text{Fuerza de agarre} - 3,534515) \times 0,4910 + \\ & (2,627085 \times \text{Limitación Funcional} - 0,461808) \times 0,602 + (0,918866 \times \text{Actividad} \\ & \text{física} - 1,523633) \times 0,4818 \end{aligned}$$

Los puntos de corte de cada DFactor Score para cada una de las categorías fueron:

Hombres:

- NO-FRÁGIL: Menor de 1,21.
- PRE-FRÁGIL: Desde 1,21 hasta 3,01.
- FRÁGIL: A partir de 3,01 y hasta 7 (valor máximo).

Mujeres:

- NO-FRÁGIL: Menor de 0,32.
- PRE-FRÁGIL: Desde 0,32 hasta 2,13.
- FRÁGIL: A partir de 2,13 y hasta 6 (valor máximo).

Utilizando estas fórmulas y estos puntos de corte se confeccionaron dos calculadoras, una para mujeres y otra para hombres. Ambas son accesibles de forma gratuita y abierta (link de descarga: <http://www.biomedcentral.com/1471-2318/10/57>).

Tras la estratificación por categorías se calcularon las OR para mortalidad de cada una, resultando, ajustada por edad, en mujeres de 2,1 (95% IC 1,4 – 3,0) en pre-frágiles comparada con no frágiles, y de 4,8 (95% IC 3,1 – 7,4) en frágiles comparada con no frágiles; y en hombres de 3,0 (95% IC 2,3 – 4,0) en pre-frágiles comparada con no frágiles y de 6,9 (95% IC 4,7 – 10,2) en frágiles comparada con no frágiles.

Tras la validación de esta escala en pacientes mayores de 50 años, fue validada en pacientes mayores de 75 años, también en el entorno de una consulta de Atención Primaria [64].

Las limitaciones comunicadas para esta escala fueron la falta de datos de validación en pacientes hospitalizados o en consulta de especialistas y la excesiva confianza en la veracidad de las respuestas de los pacientes. Por ello se recomienda excluir a paciente con deterioro cognitivo severo.

Así pues, la escala SHARE – FI parece muy prometedora para el despistaje de la fragilidad en pacientes mayores de 50 ó 75 años debido a la facilidad para realizarla y su brevedad. Aun así, precisa estudios más amplios para su validación en otros contextos como consultas especializadas o durante la hospitalización.

CUESTIONARIO SHARE – FI

CANSANCIO

En el último mes, ¿has tenido poca energía para realizar las actividades que querías realizar?

- Sí
 No

PÉRDIDA DE APETITO

¿Cómo ha sido tu apetito?

- Disminución del apetito y/o comer menos de lo habitual
 Sin cambios
 Aumento del apetito y/o comer más de lo habitual

DEBILIDAD

Medida de la fuerza de agarre de ambas manos

- Mano derecha
Primer intento: _____
Segundo intento: _____
- Mano izquierda
Primer intento: _____
Segundo intento: _____

LENTITUD

¿Encuentras dificultad para realizar alguna de estas actividades diarias? (Excluir cualquier dificultad que se espera que no dure más de tres meses)

- Andar 100 metros
 Sí
 No
- Subir un piso de escaleras sin descansar
 Sí
 No

ACTIVIDAD FÍSICA

¿Con qué frecuencia haces actividades que requieran un gasto moderado de energía como ir a comprar el pan, limpiar el coche, dar un paseo?

- Casi nunca o nunca
 1-3 veces al mes
 Una vez a la semana
 Más de una vez por semana

FRAILITY SCORE: _____

CATEGORÍA: _____

Figura 8 – Cuestionario SHARE – FI [62 y 63].

VI. El Síndrome Coronario Agudo en pacientes ancianos

Pese a los avances actuales en el tratamiento del Síndrome Coronario Agudo (SCA), éste sigue siendo la causa de aproximadamente un tercio de muertes en sujetos de edad mayor a 35 años [65]. En Europa se estima que la enfermedad cardiovascular causa en total unos 4 millones de fallecimientos, la mayor parte por enfermedad coronaria (47% del total) [66].

En nuestro país, un análisis reciente a partir de registros previos publicados y estadísticas poblacionales oficiales, estima un importante aumento esperable en la incidencia de SCA durante los próximos 35-40 años, paralelo al envejecimiento poblacional. Así, desde 2013 a 2049 se espera que los casos de SCA se incrementen entre un 69 y un 116% en el grupo de edad más avanzada [67]. En la Figura 9, extraída de dicho estudio, vemos las estimaciones de la incidencia de SCA con las divisiones etarias.

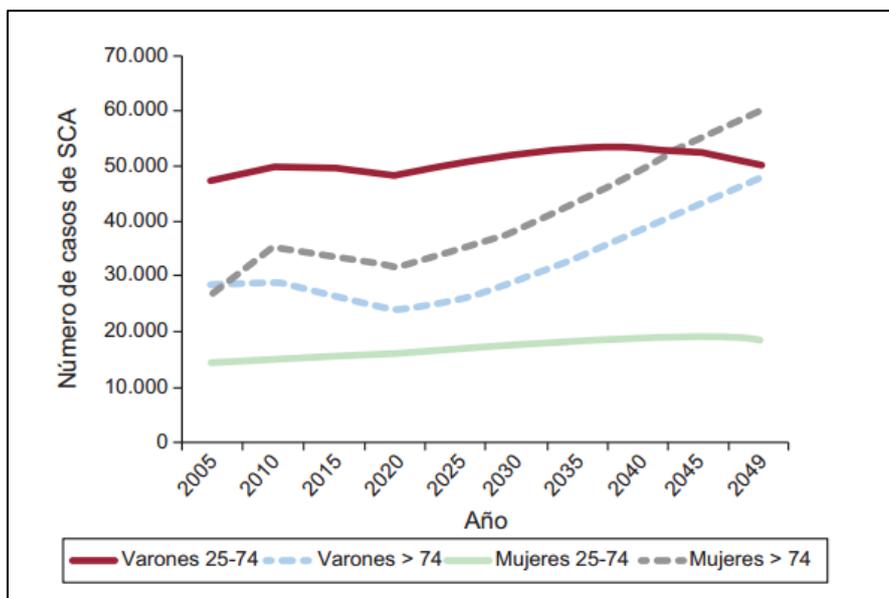


Figura 9 – Estimación de incidencia de SCA en el periodo de 2005-2049 según grupos etarios [extraído del artículo ref. 67].

Como vemos, la incidencia del mismo se mantendrá estable o incluso disminuirá por debajo de los 75 años. Sin embargo, por encima de dicha edad aumentará significativamente.

Sabemos que la edad es un factor determinante de eventos adversos en pacientes ingresados por SCA, siéndolo también de una peor respuesta al tratamiento. Además, disponemos de menos datos de estudios prospectivos. En un documento de consenso de la *American Heart Association* se concluyó que el grupo de edad por encima de 75 años constituía un papel minoritario en los grandes registros y estudios existentes [68, 69]. Es más, el grupo etario que superaba los 85 años contribuye tan sólo con un 2% del total poblacional de los estudios existentes hasta 2007. En la Figura 10, vemos la distribución porcentual de los pacientes por encima de 74 años en los registros GRACE, NRMI, CRUSADE y del ensayo clínico VIGOUR.

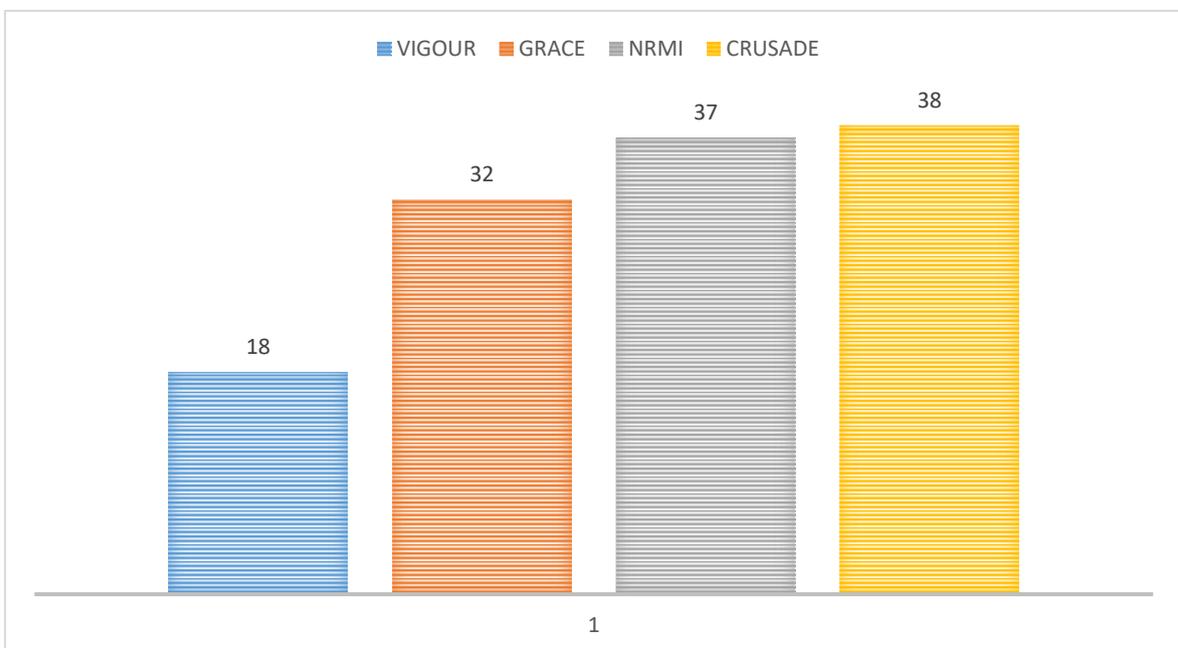


Figura 10 - Distribución pacientes ≥ 75 años en los registros GRACE, NRMI, CRUSADE y del ensayo clínico VIGOUR [adaptada de ref. 69].

Además, presentan un peor pronóstico. El número de eventos cardiovasculares mayores es más elevado que en pacientes jóvenes y su mortalidad a un año es también mayor. En los estudios que evalúan la supervivencia tras la angioplastia primaria también se describe la edad como un factor predictor de mortalidad en el seguimiento [70].

Existen variadas teorías acerca de este fenómeno. La más aceptada es que se debe a una importante confluencia de factores que comienza con un mayor porcentaje de factores de riesgo y una mayor comorbilidad, lo que hace a estos pacientes más frágiles y, por tanto, más vulnerables al estrés. Se suma a ello además la frecuencia en que los pacientes ancianos debutan de una forma atípica, bien porque sus síntomas son diferentes, bien por la imposibilidad para comunicarlo adecuadamente. Además, una vez tratados, estos pacientes presentan una mayor tasa de efectos secundarios de los fármacos que son pautados, y debido al alto porcentaje de deterioro cognitivo y dependencia, realizan también un peor cumplimiento terapéutico.

A todos estos condicionantes intrínsecos de los pacientes se les suma la menor utilización de tratamientos con impacto favorable en el pronóstico. Se ha demostrado la utilidad de una estrategia invasiva en pacientes mayores de 75 años. De hecho, los datos apuntan a que los pacientes con mayor riesgo son los que más se benefician de dicha estrategia, y entre ellos los pacientes más ancianos se benefician en términos de mortalidad y re-infarto, probablemente debido a su mayor riesgo individual [69].

Así pues, tenemos una población de mayor riesgo, peor caracterizada y peor tratada que la población joven.

Tratamiento del anciano con Síndrome Coronario Agudo:

No existen como tal unas recomendaciones establecidas para el tratamiento del SCA en el paciente anciano. Por ello se siguen las recomendaciones validadas en población más joven.

Tratamiento invasivo

El realizar o no tratamiento invasivo, ya sea percutáneo o quirúrgico, depende de cada paciente y de la decisión de cada médico de forma individual, y si bien ha demostrado un beneficio importante de su realización, también se efectúa en menor medida de lo que se hace con la población más joven y de menor riesgo. Ocurre de la misma manera con el tratamiento médico en que a mayor edad es más incompleto y menos acorde con las recomendaciones aceptadas [71].

No existen ensayos clínicos aleatorizados que comparen pacientes ancianos tratados mediante angioplastia primaria con aquellos que tratados tan sólo médicamente en el IAM de forma general. Sin embargo, recientemente Tegn y colaboradores han publicado el estudio “*After Eighty*” en el que compararon de forma randomizada el intervencionismo y el tratamiento conservador en pacientes de 80 años o más ingresados por SCASEST [72].

El estudio “*After Eighty*” comparó 457 pacientes ingresados por SCASEST de 80 años o mayores en 16 hospitales noruegos. Se randomizó a tratamiento invasivo con tratamiento médico óptimo, por un lado, y por otro, a tratamiento médico óptimo de forma aislada. Durante un seguimiento medio a 1,53 años, el compuesto de eventos

cardiovasculares adversos (muerte, re-infarto, necesidad de revascularización urgente e ictus isquémico) fue significativamente mayor en los pacientes tratados de forma no invasiva (61,4% Vs 40,6%, $p=0,0001$), mostrando un riesgo relativo ajustado de 0,53 (95% IC 0,41 – 0,69) para la realización de intervencionismo. Además, el intervencionismo coronario mostró en este estudio proteger frente al re-infarto (RR ajustado 0,52; 95% IC 0,35 - 0,76) y la necesidad de revascularización urgente (RR ajustado 0,19; 95% IC 0,07 – 0,52). No demostró ser un factor protector frente a ictus isquémico o mortalidad total. No hubo aumento de eventos hemorrágicos mayores en el grupo del intervencionismo.

El estudio *“After Eighty”* cuenta con una muestra modesta de pacientes de una región concreta de Europa e ingresados por SCASEST. Para evaluar de forma más precisa la repercusión del tratamiento invasivo en el IAM en pacientes ancianos son necesarios estudios aleatorizados con muestras mayores y extrapolables a nuestra población anciana [73].

En cuanto al tratamiento quirúrgico, era residual en estos pacientes y en los últimos años ha ido aumentando quizá por el desarrollo de las técnicas o la mejor situación basal de los pacientes. La cirugía de revascularización cardiaca en estos pacientes presenta un incremento de su morbimortalidad por el aumento de la edad. Ello es recogido por las grandes escalas pronósticas de la cirugía cardiaca como el Society Thoracic Surgeon Score (STS Score) o el euroSCORE I ó II, sabiendo que el euroSCORE II recogía un menor número de pacientes ancianos y que no es válido por encima de 90 años, ya que tan sólo recogía a 21 pacientes por encima de esa edad.

Tratamiento médico

El tratamiento médico en el paciente anciano debe ser similar al del paciente joven, teniendo en cuenta una mayor predisposición a la intolerancia debido a mayor tasa de eventos adversos.

El tratamiento antianginoso es mucho peor tolerado que en los pacientes más jóvenes. Los pacientes ancianos presentan más comúnmente los efectos adversos de los fármacos antianginosos clásicos. Es por ello que ganan protagonismo los nuevos fármacos antianginosos, la ranolazina y la ivabradina, que pueden ser de ayuda en estos pacientes al presentar una tasa menor de eventos adversos [74, 75].

El tratamiento antitrombótico debe ser similar en duración y posología al de los pacientes más jóvenes. Hay que tener en cuenta que estos pacientes presentan una mayor tendencia tanto al sangrado como a presentar eventos tromboticos, por lo que encontrar un equilibrio puede ser complicado. En cuanto a los nuevos antiagregantes, ticagrelor mostró una reducción de eventos adversos y de mortalidad independientemente de la edad, por lo que se recomienda su uso por encima de clopidogrel igual que en los pacientes más jóvenes [76]. Sin embargo, prasugrel no es recomendado por encima de los 75 años ya que presenta un mayor número de sangrados sin beneficio respecto a clopidogrel. Se recomienda individualizar su uso [77]. En todos los pacientes por encima de 65 años se recomienda añadir a la doble antiagregación un inhibidor de la bomba de protones.

La triple terapia, cuando es necesaria, debemos individualizarla sabiendo que durante al menos el primer mes se debe mantener la doble antiagregación. Una pauta muy común en pacientes con una puntuación HAS-BLED por encima de 2 es mantener

la triple terapia un mes, posteriormente un antiagregante y un anticoagulante hasta el año y por último mantener el anticoagulante de forma crónica. La *American Heart Association* no recomienda esta pauta, ya que indica que el ácido acetilsalicílico no se debe retirar tras un SCA [78].

Las estatinas parecen estar bien toleradas y ser igualmente efectivas en este grupo etario, incluso a altas dosis. Los objetivos en cuanto a los niveles de colesterol no deben variar por la edad del paciente [79].

La rehabilitación cardiaca beneficia al paciente anciano igual o más que al paciente joven. Se podría completar el tratamiento aeróbico habitual con entrenamiento de fuerza en estos pacientes ya que éste último mejora la calidad de vida, la capacidad funcional, y especialmente en esta edad, dota al paciente de mayor independencia [80].

Así pues, podemos concluir que la cardiopatía isquémica en el paciente anciano representa un problema de gran trascendencia, ya que son pacientes con un mal pronóstico y que están peor estudiados y tratados. Las guías internacionales actuales recomiendan que los pacientes ancianos reciban un tratamiento similar al de los pacientes jóvenes, pero que tenemos que tener especial precaución con los efectos adversos y las dosis. En estos pacientes es fundamental reforzar el cumplimiento terapéutico.

El intervencionismo es especialmente beneficioso en este grupo de edad, tanto el que se realiza en el seno de una enfermedad coronaria estable sintomática pese al tratamiento médico, ya que mejora la calidad de vida; como el realizado en el seno de un SCA.

La revascularización quirúrgica se debe plantear en las mismas circunstancias que en los pacientes jóvenes, individualizando según el equilibrio riesgo-beneficio.

2. HIPÓTESIS

El pronóstico de los pacientes que sufren Infarto Agudo de Miocardio (IAM) tipo 1 está más condicionado por la edad biológica, medida indirectamente mediante escalas de fragilidad, que por la edad cronológica, incluida en las escalas y en los índices pronósticos convencionales. Así pues, nuestra hipótesis es que la fragilidad afecta al pronóstico de los pacientes ancianos que sufren un IAM tipo 1, tanto durante el ingreso como durante el seguimiento.

3. OBJETIVOS

Objetivo principal:

- Establecer la relación entre fragilidad y eventos cardiovasculares mayores, expresados mediante un combinado de muerte o re-infarto, a 6 meses tras el episodio de IAM tipo 1.

Objetivos secundarios:

1. Establecer la relación entre fragilidad al ingreso por IAM tipo 1 y mortalidad a 6 meses.
2. Establecer la relación entre fragilidad al ingreso por IAM tipo 1 y re-infarto a 6 meses.
3. Describir la relación entre fragilidad y sangrado mayor, definido como la pérdida mayor o igual a 3 g/dl de hemoglobina y/o la necesidad de transfusión, a 6 meses tras el ingreso por IAM tipo 1.
4. Describir la relación entre fragilidad y el combinado de eventos cardiovasculares mayores y sangrado mayor, a 6 meses tras el ingreso por IAM tipo 1.
5. Describir la relación entre fragilidad y la probabilidad de reingreso a 6 meses tras el ingreso por IAM tipo 1.

Para conseguir alcanzar estos objetivos se cumplirán los siguientes objetivos específicos:

- Describir la prevalencia de fragilidad entre los pacientes de 75 años o mayores ingresados por SCA.
- Cuantificar el riesgo estimado en estos pacientes mediante las escalas de riesgo convencionales.
- Calcular la mortalidad intrahospitalaria y a 6 meses en estos pacientes.
- Determinar la tasa de re-infarto en este grupo de pacientes.
- Cuantificar la tasa de sangrado mayor en estos pacientes.

4. METODOLOGÍA

I. Preparación del estudio

Se trata de un estudio prospectivo y observacional. Para su realización se contactó con otro hospital terciario de España, el Hospital Virgen Macarena de Sevilla, que aceptó participar.

El proyecto fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Ramón y Cajal el 1 de octubre de 2013. El reclutamiento se inició en octubre de 2013 y finalizó en noviembre de 2015.

II. Criterios de inclusión y criterios de exclusión. Tratamiento y seguimiento

Criterios de inclusión:

- Hombres o mujeres de 75 años o mayores que ingresen por un IAM tipo 1 según la Definición Universal del Infarto de Miocardio [81]. El IAM tipo 1 según dicha definición es el espontáneo, relacionado con isquemia debido un evento coronario primario como la rotura, fisura o disección de una placa de aterosclerosis. No es aquel secundario a embolismo, trastorno hemodinámico, intervencionismo o cirugía.
- Todos los pacientes incluidos dieron su consentimiento para participar en el estudio.

Criterios de exclusión:

- Deterioro cognitivo severo.
- Dependencia severa en las actividades básicas de la vida diaria, medida como grado E en la escala de Katz.
- Insuficiencia cardíaca grave y/o shock cardiogénico (Killip IV).
- Expectativa de vida reducida (menor de 1 año) debido a enfermedad oncológica.
- Pacientes que no otorguen su consentimiento a participar en el estudio.
- Imposibilidad de comunicación para contestar el cuestionario de estudio o evaluación de la fuerza manual por cualquier otro motivo.

Todos los pacientes incluidos fueron seguidos hasta el momento del alta hospitalaria y a los 6 meses del IAM.

Su médico responsable fue en todo momento ajeno a nuestra valoración. El tratamiento aplicado a cada enfermo fue a criterio de dicho médico responsable, y en ningún caso fue influido de manera alguna por los resultados de nuestro estudio.

III. Variables incluidas en el estudio

Las variables incluidas en el estudio fueron las necesarias para caracterizar a la población, estratificar su riesgo al ingreso por las escalas y parámetros convencionalmente usados, el tratamiento recibido, los eventos intrahospitalarios, el tratamiento al alta y el seguimiento a 6 meses.

Así pues, las variables incluidas fueron las siguientes:

Caracterización de la muestra

- Se incluyó la edad y el género. Además, el peso y la talla fueron recogidos como datos antropomórficos. A partir de éstos se calculó el índice de masa corporal (IMC).
- Se decidió recoger los factores de riesgo cardiovascular. La diabetes se estratificó en insulino dependiente y no insulino dependiente. El tabaquismo se recogió como historia previa o actual de hábito tabáquico, sin distinción entre fumadores actuales y exfumadores.
- Como antecedentes personales de interés se decidió recoger la presencia de eventos cardiovasculares previos como IAM previo o ictus previo. Se recogió la presencia de marcadores de arteriopatía de otro tipo como la presencia de enfermedad arterial periférica o la necesidad de revascularización cardiaca previa. Además, se incluyeron otros factores predisponentes de eventos embólicos (fibrilación auricular, presencia de prótesis valvular) o de sangrados (úlceras pépticas, enfermedad del tejido conectivo, hepatopatía, trasplantes previos de órgano sólido, tumores o metástasis al ingreso). Para completar la historia cardiovascular se recogió también el antecedente previo de descompensación de IC.
- Para completar los antecedentes personales se decidió incluir la presencia de deterioro cognitivo leve, teniendo en cuenta que el deterioro cognitivo severo sería un criterio de exclusión del estudio.

- El nivel de dependencia previa se cuantificó mediante la escala Katz para las ABVD. Esta escala evalúa la capacidad del paciente para el aseo, baño, vestido, transferencias, continencia y alimentación de forma autónoma (Tabla 4). Se definió como paciente dependiente a aquel que presentara incapacidad para realizar por sí mismo al menos una de estas tareas, es decir, aquel que obtuviera una puntuación en la escala Katz mayor o igual a B [22].
- Para evaluar el nivel de comorbilidad se adoptó el Índice de Charlson, basado en una puntuación ponderada para la comorbilidad que presentaba cada paciente, que redunda en la carga de enfermedad y es predictor pronóstico [82].
- Se decidió además incluir en las variables las caídas en el último año, parámetro relacionado con la fragilidad y con la mortalidad en pacientes ancianos [83].
- En la recogida de datos se incluyó el tratamiento previo de cada paciente.

La fragilidad

- La valoración de la fragilidad se realizó mediante la escala validada de fragilidad SHARE-FI [62], previamente comentada, que recoge información sobre 5 puntos: agotamiento, pérdida de apetito, debilidad, dificultades en la marcha y menor actividad física (Figura 8). La evaluación de la debilidad se realizó con un dinamómetro (Figura 11. Saehan Corporation. Seúl, Corea del Sur), midiendo la fuerza de agarre. La escala SHARE-FI nos da una puntuación y una categoría. Se decidió recoger ambas para la estratificación y caracterización de la muestra.

Para poder comparar la muestra de pacientes frágiles con el resto de pacientes se decidió estratificar en dos grupos, por un lado, los pacientes frágiles y por otro lado el combinado de no frágiles y pre-frágiles.



Figura 11 – Dinamómetro con el que se midió la fuerza de agarre de los pacientes, incluida en el índice SHARE-FI.

Caracterización del proceso agudo

- Se decidió recoger el tipo de IAM según la clasificación habitual, así pues, se dividió los eventos en SCA con y sin elevación de ST. Además, se diferenció la localización según parámetros del electrocardiograma a su llegada.
- Se recogieron las constantes vitales al ingreso.
- Se realizó una valoración pronóstica convencional en las primeras 24 horas del ingreso de acuerdo a la valoración sugerida en las recomendaciones de práctica clínica. Es por ello que se recogió la puntuación del índice GRACE, el índice TIMI y la escala CRUSADE para el riesgo de complicaciones hemorrágicas.
- Se incluyó la clase Killip-Kimball como estratificación pronóstica más allá de las escalas mencionadas.
- Se recogieron también una serie de parámetros analíticos de afectación miocárdica como el pico de Troponina I / Troponina T, o de BNP / NT-proBNP, y el estado protrombótico y proinflamatorio del paciente en el seno de una enfermedad aguda mediante la PCR. Se obtuvieron también leucocitos y glucemia al ingreso, y la creatinina más alta y el filtrado glomerular más bajo. La hemoglobina y el hematocrito al ingreso también fueron recogidos. Se cuantificó además la TSH, incluida dentro del protocolo del centro para pacientes que ingresan con SCA.
- Asimismo, se decidió incluir la determinación de proteínas totales, la de 25 hidroxivitamina D y la de 1-25 dihidroxivitamina D, ya que son marcadores de fragilidad y de mortalidad por todas las causas en pacientes ancianos [84, 85].

- Se incluyeron parámetros ecocardiográficos al ingreso como la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI), la presencia de insuficiencia mitral y su estratificación por severidad, y la presencia o ausencia de estenosis aórtica severa.

Tratamiento recibido

- En todos los pacientes se diferenció si la estrategia adoptada fue conservadora o fue invasiva.
- En caso de realización de una estrategia invasiva, se recogió si la enfermedad coronaria era monovaso o multivaso, el acceso utilizado, la realización o no de angioplastia y la posibilidad de que dicha angioplastia fuera fallida.
- Se recogieron también los casos en los que se llevó a cabo una revascularización completa, y aquellos en que se precisó cirugía de revascularización durante el ingreso.
- Se incluyó además el tratamiento pautado al alta.

Objetivos durante el ingreso y el seguimiento

- Se recogieron datos de mortalidad, re-infarto e ictus durante el ingreso.
- Se recogieron esos mismos datos durante el seguimiento mediante llamadas telefónicas, seguimiento en la consulta o el ingreso hospitalario.

- Tanto durante el ingreso como durante los 6 meses de seguimiento se recogieron los eventos de sangrado, así como el descenso mayor de 3 g/dl de hemoglobina o la necesidad de transfusión.

IV. Análisis Estadístico

El análisis de los datos se analizó mediante el Statistical Package for Social Sciences V.22.0, statistical software (SPSS, Chicago, Illinois, USA). Los datos fueron analizados por el doctorando y los cálculos fueron comprobados por uno de los directores de la tesis (Dr. Sanmartín Fernández), que validó todos ellos.

Cálculo muestral

El cálculo muestral se realizó mediante el software proporcionado por OpenEpi (<http://www.openepi.com>). Asumiendo una tasa de frágiles entre nuestra población anciana con síndromes coronarios agudos de aproximadamente el 50% (del 40 al 62% en individuos con enfermedad cardiovascular según los diferentes estudios) [38, 86], una Odds Ratio para complicaciones mayores de 2,2 para la población frágil [87] y una tasa de complicaciones combinadas del 15% en la población no frágil, se necesitaría un total de 217 pacientes para un nivel α de 2 colas del 95% y potencia (1-beta) del 80%. Considerando posibles pérdidas de seguimiento entre 5-10%, estimamos la población necesaria al menos 230 pacientes en total para el estudio de evaluación pronóstica de la fragilidad.

Cálculos estadísticos

El análisis estadístico se realizó en dos fases. En una primera fase se realizó un análisis univariante estratificando a los pacientes en frágiles o no frágiles según lo comentado previamente.

La comparación de variables continuas según fragilidad se realizó mediante las pruebas de Student y la U de Mann-Witney, ésta última en caso de que la distribución de la variable no cumpliera criterios de normalidad por el test de Kolmogorov-Smirnov.

La comparación de variables categóricas se realizó mediante la prueba de χ^2 o el test exacto de Fisher en el caso que fuera necesario.

En un primer momento se realizó un análisis univariado entre fragilidad y las variables recogidas, tanto las secundarias como las diferentes variables objetivo. Posteriormente se realizó un nuevo análisis univariado entre las variables objetivo y las variables asociadas a fragilidad para identificar potenciales factores de confusión.

Por último, se realizó un análisis multivariado, mediante una regresión logística, incluyendo dentro de los modelos a los potenciales factores confusores que demostraron en el momento del ingreso tener una correlación estadísticamente significativa con las variables objetivo.

Para todos los cálculos se asumió una diferencia estadísticamente significativa si la p era inferior a 0,05.

Exposición de los resultados

Se decidió expresar todas las variables continuas exponiendo la media y la desviación estándar (media; desviación estándar). Además, se analizó la distribución de cada una

de las variables continuas, y para aquellas que seguían una distribución no normal se decidió exponer además la mediana y el rango intercuartílico (mediana (Q1-Q3)).

Las variables dicotómicas o aquellas ordinales se expusieron de forma absoluta y como porcentaje del total de casos.

La relación final entre la fragilidad y las variables de los diferentes objetivos se expresó mediante el riesgo relativo durante el seguimiento. Todos los valores se expresaron mediante un valor absoluto y un intervalo de confianza del 95% indicado mediante los valores extremos de dicho intervalo y separados por un guión.

5. RESULTADOS

I. Descripción de la muestra

Entre octubre de 2013 y noviembre de 2015 se incluyeron 234 pacientes de 2 hospitales diferentes. El Hospital Ramón y Cajal incluyó 176 (75,2%) pacientes mientras el Hospital Virgen Macarena incluyó 58 (24,8%) pacientes. Hubo 2 pérdidas durante el seguimiento a 180 días (0,01%). Así pues, se analizó una muestra de 234 pacientes ingresados por IAM tipo 1 con un seguimiento de 180 días.

En la Tabla 10 se muestran las características principales de la población en cuanto a sexo, edad y factores de riesgo cardiovascular.

Tabla 10. Características principales de la población estudiada	
Edad (años)	82,7; 5,1 82 (79-86)
Sexo femenino	95 (40,6%)
Peso (kg)	70; 12,5 70 (61-78)
Altura (cm)	161; 8,8 162 (155-167)
Índice de Masa Corporal (kg/m²)	27; 4,2 26,4 (23,9-26,7)
Hipertensión arterial	191 (81,6%)

Diabetes mellitus (DM)	99 (42,3%)
<i>DM Insulinodependiente</i>	30 (12,8%)
<i>DM no Insulinodependiente</i>	69 (29,5%)
Dislipemia	121 (51,7%)
Antecedentes de tabaquismo	74 (31,6%)
<i>Las variables cuantitativas se expresan como media; desviación estándar. Si tienen una distribución no normal se expresan además con mediana (Q1-Q3). Las variables cualitativas se expresan como número absoluto (porcentaje del total)</i>	

La Tabla 11 muestra una descripción de los antecedentes personales de la población.

Tabla 11. Antecedentes personales de la población estudiada	
Caídas en el último año	80 (34,2%)
Dependencia para ABVD*	46 (19,7%)
Ictus previos	25 (10,7%)
Algún tipo de paresia en extremidades	2 (0,9%)
Deterioro cognitivo leve	9 (3,8%)
Enfermedad del tejido conectivo	1 (0,4%)
Hepatopatía severa	1 (0,4%)
Úlcera péptica	9 (3,8%)
Síndrome coronario agudo previo	48 (20,5%)
Cirugía de revascularización previa	10 (4,3%)
Revascularización percutánea previa	26 (11,1%)
Enfermedad arterial periférica	33 (14,1%)

Prótesis valvular	3 (1,3%)
Fibrilación auricular	55 (23,5%)
Ingreso previo por descompensación de IC	24 (10,3%)
Tumor en los 5 años previos	15 (6,4%)
Presencia de metástasis al ingreso	2 (0,9%)
Trasplantado previo	1 (0,4%) (trasplante renal)

**ABVD: Actividades básicas de la vida diaria. Se identificaron como dependientes a aquellos pacientes con una puntuación mayor o igual que B en la escala de Katz. Las variables están expresadas mediante número absoluto (porcentaje del total)*

La Tabla 12 muestra el tratamiento al que estaban sometidos los pacientes antes de su ingreso por IAM tipo 1.

Tabla 12. Tratamiento previo al ingreso hospitalario	
Ácido acetilsalicílico	102 (43,6%)
Clopidogrel	28 (12%)
Prasugrel	0 (0%)
Ticagrelor	1 (0,4%)
Anti-Vitamina K	38 (16,2%)
Dabigatrán	7 (3%)
Rivaroxabán	1 (0,4%)
Apixabán	1 (0,4%)
Antagonistas de los receptores de aldosterona	10 (4,3%)
Digoxina	10 (4,3%)

IECAs	83 (35,5%)
ARA-II	63 (26,9%)
Betabloqueantes	77 (32,9%)
Antagonistas del calcio	61 (26,1%)
Diuréticos de asa	60 (25,6%)
Diuréticos tiazídicos	42 (17,9%)
Antidepresivos	27 (11,5%)
Estatinas	107 (45,7%)
<i>Las variables están expresadas mediante número absoluto (porcentaje del total)</i>	

En la Tabla 13 se muestra la primera evaluación realizada al paciente a pie de cama, y en la 14 los scores pronósticos al ingreso. En la Tabla 15 se exponen los datos analíticos obtenidos durante la estancia hospitalaria y en la Tabla 16 se describe el proceso terapéutico realizado durante el ingreso.

Tabla 13. Características de la población en el primer contacto médico	
Infarto sin elevación del segmento ST	147 (62,8%)
Infarto con elevación del segmento ST	87 (37,2%)
Localización por ECG	
<i>Anterior</i>	51 (26,4%)
<i>No anterior</i>	87 (45,1%)
<i>BRI* o MCP**</i>	7 (3,6%)
<i>Normal</i>	48 (24,9%)
Presión arterial sistólica (mmHg)	138,9; 27,2

	139 (120-155,3)
Presión arterial diastólica (mmHg)	73,7; 15,9 70 (75-80)
Frecuencia cardiaca (latidos por minuto)	78,5; 17,7 78 (65-90)
Estadío en clasificación Killip-Kimball	
<i>I</i>	143 (61,1%)
<i>II</i>	72 (30,8%)
<i>III</i>	18 (7,7%)
<p><i>*BRI: Bloqueo de rama izquierda.</i> <i>**MCP: Marcapasos.</i> Las variables cuantitativas se expresan como media; desviación estándar. Si tienen una distribución no normal se expresan además con mediana (Q1-Q3). Las variables cualitativas se expresan como número absoluto (porcentaje del total)</p>	

Tabla 14. Scores pronósticos de los pacientes al ingreso

Score GRACE	147,6; 23,8
TIMI	3,2; 1,4 4 (3-5)
CRUSADE	39,2; 15 38 (28,8-50)
CHARLSON	7,1; 2,0 6,6 (5,7-8)
<p><i>Las variables cuantitativas se expresan como media; desviación estándar. Si tienen una distribución no normal se expresan además con mediana (Q1-Q3).</i></p>	

Tabla 15. Datos analíticos obtenidos al ingreso y durante la estancia hospitalaria

Troponina I máxima (ng/ml)	38,7; 67,9 11 (1,9-37,8)
Troponina T máxima (ng/l)	2829; 9525 712 (35-2231)
Glucemia al ingreso (mg/dl)	157; 69 140 (109-180)
Creatinina máxima en el ingreso (mg/dl)	1,27; 0,72 1,1 (0,9-1,4)
Tasa de filtrado glomerular más baja durante el ingreso (MDRD4, ml/min)	60,0; 24,6 57,5 (41,4-78,4)
Hemoglobina al ingreso (g/dl)	13,2; 1,9
Hematocrito al ingreso (%)	39,7; 5,5
Leucocitos al ingreso (unidades por mm³)	9942; 10704 8885 (7350-10940)
BNP máximo durante el ingreso (pg/ml)	663; 756 407 (189-772)
NT-proBNP máximo durante el ingreso (pg/ml)	3664; 5468 1906 (617-4350)
PCR al ingreso (mg/l)	40,8; 68,5 10,6 (4,4-44)
25 – Hidroxivitamina D (ng/ml)	16,3; 10,1 14,5 (10-21,5)

1,25 – Dihidroxitamina D (ng/ml)	47,7; 35,1 39,8 (22,2 – 57,4)
TSH (mUI/l)	1,5; 1,1 1,2; (0,8-1,9)
Proteínas Totales (g/dl)	6,5; 0,6

Las variables cuantitativas se expresan como media; desviación estándar. Si tienen una distribución no normal se expresan además con mediana (Q1-Q3).

Tabla 16. Proceso diagnóstico y terapéutico realizado durante el ingreso	
Angiografía coronaria	197 (84,2%)
Enfermedad Coronaria	
<i>Enfermedad 1 vaso</i>	79 (33,8%)
<i>Enfermedad 2 vasos</i>	52 (22,2%)
<i>Enfermedad 3 vasos</i>	54 (23,1%)
Acceso vascular	
<i>Femoral</i>	3 (1,3%)
<i>Radial</i>	191 (81,6%)
Realización de angioplastia	150 (64,1%)
Angioplastia fallida	8 (3,4%)
Revascularización completa al alta	96 (41%)
Cirugía de revascularización cardíaca	4 (1,7%)
Estancia hospitalaria (días)	7,3; 8,9 5 (3-8)

Las variables cuantitativas se expresan como media; desviación estándar. Si tienen una distribución no normal se expresan además con mediana (Q1-Q3). Las variables cualitativas se expresan como número absoluto (porcentaje del total)

En la Tabla 17 se describen los parámetros ecocardiográficos recogidos al alta y en la 18 el tratamiento pautado.

Tabla 17. Parámetros ecocardiográficos recogidos al alta	
FEVI* (%)	52,9; 11,5 56,6 (45-60)
FEVI* conservada	129 (59,2%)
FEVI* inferior al 40%	21 (9,6%)
Insuficiencia mitral	
<i>Sin insuficiencia mitral</i>	63 (35,8%)
<i>Leve</i>	82 (46,6%)
<i>Leve a moderada</i>	22 (12,5%)
<i>Moderada</i>	9 (5,1%)
<i>Severa</i>	0 (0%)
Estenosis aórtica severa	3 (1,7%)
<p><i>*FEVI: Fracción de eyección de ventrículo izquierdo. Las variables cuantitativas se expresan como media; desviación estándar. Si tienen una distribución no normal se expresan además con mediana (Q1-Q3). Las variables cualitativas se expresan como número absoluto (porcentaje del total)</i></p>	

Tabla 18. Tratamiento pautado al alta	
Ácido acetilsalicílico	206 (91,2%)
Clopidogrel	117 (51,8%)
Prasugrel	0 (0%)
Ticagrelor	63 (27,9%)

Doble antiagregación	174 (77%)
Anti-Vitamina K	46 (20,4%)
Dabigatrán	3 (1,3%)
Rivaroxabán	2 (0,9%)
Apixabán	2 (0,9%)
Anticoagulación oral	53 (23,5%)
Doble antiagregación + anticoagulación	25 (11,1%)
Antagonistas de los receptores de aldosterona	28 (12,4%)
Digoxina	5 (2,2%)
IECA	129 (57,1%)
ARA-II	38 (16,8%)
Betabloqueantes	170 (75,2%)
Antagonistas del calcio	36 (15,9%)
Diuréticos de asa	95 (42%)
Diuréticos tiazídicos	16 (7,1%)
Antidepresivos	25 (11,1%)
Estatinas	202 (89,4%)
<i>Las variables están expresadas mediante número absoluto (porcentaje del total)</i>	

En la Tabla 19 se representan los eventos adversos durante el ingreso, en la Tabla 20 durante el seguimiento.

Tabla 19. Eventos adversos recogidos durante el ingreso	
Sangrado mayor	27 (11,5%)
<i>Pérdida mayor de 3 g/dl de hemoglobina</i>	22 (9,4%)
<i>Necesidad de transfusión</i>	15 (6,4%)
Accidente cerebrovascular	6 (2,6%)
Re-Infarto agudo de miocardio	1 (0,4%)
Mortalidad	8 (3,4%)
Combinado de mortalidad o re-infarto	9 (3,8%)
Combinado de mortalidad, re-infarto o sangrado mayor	31 (13,2%)
<i>Las variables están expresadas mediante número absoluto (porcentaje del total)</i>	

Tabla 20. Eventos adversos a 6 meses	
Reingreso	79 (35,6%)
<i>Reingreso por causa cardiovascular</i>	60 (27%)
Re-Infarto agudo de miocardio	27 (12,3%)
<i>Sin elevación del segmento ST</i>	13 (7,8%)
<i>Con elevación del segmento ST</i>	6 (3,6%)
Sangrado Mayor	56 (25,3%)
Mortalidad	28 (12,0%)
Combinado de mortalidad o re-infarto	35 (15,0%)
Combinado de mortalidad, re-infarto o sangrado mayor	63 (26,9%)
<i>Las variables están expresadas mediante número absoluto (porcentaje del total)</i>	

Durante las primeras 48 horas del ingreso a cada paciente se le realizó una evaluación de la fragilidad mediante el índice SHARE-FI ya comentado. En la Tabla 21 se exponen los resultados de dicha evaluación.

Tabla 21. Evaluación de la fragilidad mediante el índice SHARE-FI	
Cansancio que impide actividad habitual en los últimos 2 meses	121 (51,7%)
Cambios en el apetito en los últimos 2 meses	
<i>Disminución</i>	63 (26,9%)
<i>Normal</i>	169 (72,2%)
<i>Aumento</i>	2 (0,9%)
Fuerza de agarre en mano derecha (kg)	17,89; 9,07
Fuerza de agarre en mano izquierda (kg)	16,37; 8,39
Encuentra dificultad para andar 100 metros	94 (40,2%)
Encuentra dificultad para subir 1 piso de escaleras	124 (53%)
Actividad física cotidiana que exige un esfuerzo (salir a comprar el pan, mover muebles...)	
<i>Casi nunca o nunca</i>	59 (25,2%)
<i>1-3 veces al mes</i>	14 (6%)
<i>1 vez por semana</i>	11 (4,7%)
<i>Más de 1 vez por semana</i>	150 (64,1%)
Puntuación SHARE-FI	2,16; 1,92
	2,07 (0,28 – 3,86)

Categorías	
Frágil	94 (40,2%)
Pre-frágil	66 (28,2%)
No frágil	74 (31,6%)

Las variables cuantitativas se expresan como media; desviación estándar. Si tienen una distribución no normal se expresan además con mediana (Q1-Q3). Las variables cualitativas se expresan como número absoluto (porcentaje del total)

II. Estudio de la muestra según fragilidad

Tras su inclusión los pacientes fueron separados en dos cohortes según su categoría en el índice SHARE-FI para la fragilidad. Se dividieron en frágiles (n=94, 40,2% del total) y en no frágiles, que agrupaba a pacientes pre-frágiles y no frágiles según la categorización del índice SHARE-FI (n=140, 39,8% del total).

La Tabla 22 muestra las características principales diferenciando estas dos cohortes.

Tabla 22. Características principales según fragilidad			
	No frágiles (n=140)	Frágiles (n=94)	p
Edad (años)	81,6; 4,2 81 (79-84,5)	84,4; 5,8 84 (80-88)	0,0001
Sexo femenino	45 (32,1%)	50 (53,2%)	0,001
Peso (kg)	70,7; 11,3 71 (62-79)	69,0; 14,2 68 (60-75)	0,145
Altura (cm)	162,5; 8,7	158,8; 8,5	0,0001

	164 (158-169)	160 (150-165)	
IMC (kg/m²)	26,8; 3,6	27,3; 4,9	0,590
	26 (24,2-29,1)	26,7 (23,5-30,1)	
Hipertensión arterial	110 (78,6%)	81 (86,2%)	0,141
Diabetes mellitus (DM)	52 (37,1%)	47 (50,0%)	0,051
<i>DM Insulinodependiente</i>	12 (8,6%)	18 (19,1%)	0,018
<i>DM no Insulinodependiente</i>	40 (28,6%)	29 (30,9%)	0,708
Dislipemia	68 (48,6%)	53 (56,4%)	0,241
Antecedentes de tabaquismo	54 (38,6%)	20 (21,3%)	0,005

Las variables cuantitativas se expresan como media; desviación estándar. Si tienen una distribución no normal se expresan además con mediana (Q1-Q3). Las variables cualitativas se expresan como número absoluto (porcentaje del total)

La Tabla 23 muestra los diferentes antecedentes personales de ambas cohortes, mientras la Tabla 24 expone el tratamiento previo al ingreso de cada grupo.

Tabla 23. Antecedentes personales según fragilidad			
	No frágiles (n=140)	Frágiles (n=94)	p
Caídas en el último año	25 (17,9%)	55 (58,5%)	0,0001
Dependencia para ABVD*	1 (0,7%)	45 (48,9%)	0,0001
Ictus previos	13 (9,3%)	12 (12,8%)	0,398
Algún tipo de paresia en extremidades	0 (0%)	2 (2,1%)	0,083
Deterioro cognitivo leve	1 (0,7%)	8 (8,5%)	0,002
Enfermedad del tejido conectivo	1 (0,7%)	0 (0%)	0,412

Hepatopatía severa	0 (0%)	1 (1,1%)	0,223
Úlcera péptica	6 (4,3%)	3 (3,2%)	0,670
Síndrome coronario agudo previo	22 (15,7%)	26 (27,7%)	0,027
Cirugía de revascularización previa	5 (3,6%)	5 (5,3%)	0,517
Revascularización percutánea previa	10 (7,1%)	16 (17%)	0,018
Enfermedad arterial periférica	16 (11,4%)	17 (18,1%)	0,151
Prótesis valvular	1 (0,7%)	2 (2,1%)	0,346
Fibrilación auricular	32 (22,9%)	23 (24,5%)	0,776
Ingreso por descompensación de IC	8 (5,7%)	16 (17%)	0,005
Tumor en los 5 años previos	7 (5%)	8 (8,5%)	0,282
Presencia de metástasis al ingreso	0 (0%)	2 (2,1%)	0,083
Trasplantado previo	0 (0%)	1 (1,1%)	0,221

**ABVD: Actividades básicas de la vida diaria. Se identificaron como dependientes a aquellos pacientes con una puntuación mayor o igual que B en la escala de Katz. Las variables están expresadas mediante número absoluto (porcentaje del total)*

Tabla 24. Tratamiento previo al ingreso hospitalario.

	No frágiles (n=140)	Frágiles (n=94)	p
Ácido acetilsalicílico	49 (35,3%)	53 (56,4%)	0,001
Clopidogrel	13 (9,4%)	15 (16%)	0,128
Prasugrel	0 (0%)	0 (0%)	-
Ticagrelor	1 (0,7%)	0 (0%)	0,410
Anti-Vitamina K	24 (17,3%)	14 (14,9%)	0,631
Dabigatrán	6 (4,3%)	1 (1,1%)	0,154

Rivaroxabán	0 (0%)	1 (1,1%)	0,223
Apixabán	1 (0,7%)	0 (0%)	0,410
Antagonistas de los receptores de aldosterona	4 (2,9%)	6 (6,4%)	0,195
Digoxina	6 (4,3%)	4 (4,3%)	0,982
IECAs	47 (33,8%)	36 (38,3%)	0,483
ARA-II	36 (25,9%)	27 (28,7%)	0,634
Betabloqueantes	41 (29,5%)	36 (38,3%)	0,161
Antagonistas del calcio	32 (23%)	29 (30,9%)	0,182
Diuréticos de asa	25 (18%)	35 (37,2%)	0,001
Diuréticos tiazídicos	25 (18%)	17 (18,1%)	0,985
Antidepresivos	10 (7,2%)	17 (18,1%)	0,011
Estatinas	62 (44,6%)	45 (47,9%)	0,623
<i>Las variables están expresadas mediante número absoluto (porcentaje del total)</i>			

En la Tabla 25 se muestra la primera evaluación realizada al paciente a pie de cama tanto en la cohorte de pacientes frágiles como en la de pacientes no frágiles. En la Tabla 26 se pueden ver los scores pronósticos al ingreso en cada cohorte. Como podemos observar los pacientes frágiles constituyen *per se* una población de mayor riesgo, teniendo mayores puntuaciones en los scores pronósticos habituales, el TIMI, el GRACE y el CRUSADE. En la Tabla 27 se exponen los datos analíticos obtenidos durante la estancia hospitalaria. En la Tabla 28 se describe el proceso terapéutico realizado durante el ingreso.

Tabla 25. Características de la población al primer contacto médico según fragilidad

	No frágiles (n=140)	Frágiles (n=94)	p
SCA con elevación del segmento ST	57 (40,7%)	30 (31,9%)	0,172
SCA sin elevación del segmento ST	83 (59,3%)	64 (68,1%)	0,172
Localización por ECG			
<i>Anterior</i>	32 (26%)	19 (27,1%)	0,395
<i>No anterior</i>	60 (48,8%)	27 (38,6%)	
<i>BRI* o MCP**</i>	3 (2,4%)	4 (5,7%)	
<i>Normal</i>	28 (22,8%)	20 (28,6%)	
Tensión arterial sistólica (mmHg)	138; 24,1 139 (120-153)	140; 31,4 137 (117-160)	0,994
Tensión arterial diastólica (mmHg)	75; 16,1 73 (65-80)	72; 15,5 70 (60-80)	0,130
Frecuencia cardiaca (lpm)	75; 15,9 75 (63-84)	84; 18,8 80 (70-97)	0,0001
Estadío Killip-Kimball			
<i>I</i>	100 (71,4%)	43 (45,7%)	0,001
<i>II</i>	32 (22,9%)	40 (42,6%)	
<i>III</i>	7 (5%)	11 (11,7%)	

*BRI: Bloqueo de rama izquierda.

**MCP: Marcapasos.

Las variables cuantitativas se expresan como media; desviación estándar. Si tienen una distribución no normal se expresan además con mediana (Q1-Q3). Las variables cualitativas se expresan como número absoluto (porcentaje del total)

Tabla 26. Scores pronósticos al ingreso por fragilidad			
	No frágiles (n=140)	Frágiles (n=94)	p
Score GRACE	142,41; 21,65	155,27; 24,91	0,0001
TIMI	3,36; 1,24 3 (3-4)	4,23; 1,34 4 (3-5)	0,0001
CRUSADE	33,10;12,79 32 (25-39)	48,35;13,36 49 (39-59)	0,0001
CHARLSON	6,38; 1,58 6 (5,2-7,25)	8,04; 2,11 7,4 (6,4-9,3)	0,0001

Las variables cuantitativas se expresan como media; desviación estándar. Si tienen una distribución no normal se expresan además con mediana (Q1-Q3).

Tabla 27. Datos analíticos al ingreso y durante la estancia según fragilidad			
	No frágiles (n=140)	Frágiles (n=94)	P
Troponina I máxima (ng/ml)	43,7; 73,7 11 (2,1-49,2)	29,7; 56 11 (1,6-28)	0,403
Troponina T máxima (ng/l)	4189; 8819 766 (25-2697)	1515; 2553 502 (38-1585)	0,911
Glucemia al ingreso (mg/dl)	152; 67,8 131 (107-176)	166; 70,2 148 (111-199)	0,087
Creatinina máxima durante el ingreso (mg/dl)	1,1; 0,5 1 (0,8-1,3)	1,5; 0,9 1,2 (0,9-1,7)	0,0001

Tasa de filtrado glomerular más baja durante el ingreso (MDRD4, ml/min)	65,8; 22,7	51,2; 24,7	0,0001
Hemoglobina al ingreso (g/dl)	13,8; 1,8	12,4; 1,7	0,0001
Hematocrito al ingreso (%)	41,1; 5,3	37,5; 5	0,0001
Leucocitos al ingreso (unidades por mm³)	10377; 13537 8950 (7580-10950)	9295; 3531 8745 (7170-10920)	0,815
BNP máximo durante el ingreso (pg/ml)	570; 758,8 349 (164-656)	808,5; 732,9 578 (356-1148)	0,002
NT-proBNP máximo durante el ingreso (pg/ml)	1952; 2449 824 (458-2525)	5581; 7126 3626 (1357-5011)	0,009
PCR al ingreso (mg/l)	32; 61,7 9,5 (3,8-32,2)	53; 75,5 17,3 (6,5-62)	0,012
25 – Hidroxivitamina D (ng/ml)	17,2; 9,3 15,2 (11,1-21,5)	15,1; 11 12,4 (9,1-19,6)	0,024
1,25 – Dihidroxivitamina D (ng/ml)	52,9; 36,4 43,1 (27-65,6)	40,1; 34 34 (15,9-50,9)	0,013
TSH (mUI/l)	1,6; 1,1 1,3 (0,9-2,2)	1,3; 1 1,1 (0,6-1,8)	0,015
Proteínas Totales (g/dl)	6,5; 0,6	6,6; 0,6	0,230

Las variables cuantitativas se expresan como media; desviación estándar. Si tienen una distribución no normal se expresan además con mediana (Q1-Q3).

Tabla 28. Proceso diagnóstico y terapéutico según fragilidad

	No frágiles (n=140)	Frágiles (n=94)	p
Angiografía coronaria	132 (94,3%)	65 (69,1%)	0,0001
Enfermedad Coronaria			
<i>Enfermedad 1 vaso</i>	56 (42,4%)	23 (35,4%)	0,591
<i>Enfermedad 2 vasos</i>	36 (27,3%)	16 (24,6%)	
<i>Enfermedad 3 vasos</i>	33 (25%)	21 (32,3%)	
Acceso vascular			
<i>Radial</i>	131 (100%)	60 (95,2%)	0,012
<i>Femoral</i>	0 (0%)	3 (4,8%)	
Realización de angioplastia	107 (81,7%)	43 (59,7%)	0,001
Angioplastia fallida	4 (3,6%)	4 (8,3%)	0,210
Revascularización completa al alta	71 (53,8%)	25 (32,9%)	0,004
Cirugía de revascularización	3 (2,2%)	1 (1,2%)	0,813
Estancia hospitalaria (días)	5,9; 5,2 5 (3-7)	9,4; 12,5 6 (3,5-9)	0,004

Las variables cuantitativas se expresan como media; desviación estándar. Si tienen una distribución no normal se expresan además con mediana (Q1-Q3). Las variables cualitativas se expresan como número absoluto (porcentaje del total)

Como vemos, pese a ser un grupo de mayor riesgo *a priori*, reciben un tratamiento más conservador y menos agresivo, más alejado de las recomendaciones aceptadas en los documentos de consenso y las guías clínicas. Pese a recibir menor

número de angiografías coronarias y angioplastias, los pacientes frágiles presentaron una mayor estancia hospitalaria.

En la tabla 29 se describen los parámetros ecocardiográficos recogidos al alta. En la tabla 30 se recoge el tratamiento pautado al alta, según el estatus de fragilidad.

Tabla 29. Parámetros ecocardiográficos recogidos al alta según fragilidad			
	No frágiles (n=140)	Frágiles (n=94)	p
FEVI* (%)	53; 10,7 57 (46-60)	52; 12,8 57 (41-60)	0,601
FEVI* conservada	79 (60,3%)	50 (57,5%)	0,677
FEVI* inferior al 40%	11 (8,4%)	10 (11,5%)	0,448
Insuficiencia mitral			
<i>Sin insuficiencia mitral</i>	47 (42,3%)	16 (24,6%)	0,012
<i>Leve</i>	50 (45%)	32 (49,2%)	
<i>Leve a moderada</i>	12 (10,8%)	10 (15,4%)	
<i>Moderada</i>	2 (1,8%)	7 (10,8%)	
<i>Severa</i>	0 (0%)	0 (0%)	
Estenosis aórtica severa	2 (1,8%)	1 (1,5%)	0,896
<i>*FEVI: Fracción de eyección de ventrículo izquierdo. Las variables cuantitativas se expresan como media; desviación estándar. Si tienen una distribución no normal se expresan además con mediana (Q1-Q3). Las variables cualitativas se expresan como número absoluto (porcentaje del total)</i>			

Tabla 30. Tratamiento pautado al alta analizado por grupo de fragilidad

	No frágiles (n=140)	Frágiles (n=94)	p
Ácido acetilsalicílico	128 (92,8%)	78 (88,6%)	0,288
Clopidogrel	78 (56,5%)	39 (44,3%)	0,073
Prasugrel	0 (0%)	0 (0%)	-
Ticagrelor	43 (31,2%)	20 (22,7%)	0,168
Doble antiagregación	117 (84,8%)	57 (64,8%)	0,0001
Anti-Vitamina K	27 (19,6%)	19 (21,6%)	0,712
Dabigatrán	3 (2,2%)	0 (0%)	0,164
Rivaroxabán	1 (0,7%)	1 (1,1%)	0,747
Apixabán	1 (0,7%)	1 (1,1%)	0,747
Anticoagulación oral	32 (23,2%)	21 (23,9%)	0,907
Doble antiagregación + anticoagulación	19 (13,8%)	6 (6,8%)	0,104
Antagonistas de los receptores de aldosterona	14 (10,1%)	14 (15,9%)	0,200
Digoxina	4 (2,9%)	1 (1,1%)	0,380
IECAs	80 (58%)	49 (55,7%)	0,735
ARA-II	23 (16,7%)	15 (17%)	0,941
Betabloqueantes	106 (76,8%)	64 (72,7%)	0,488
Antagonistas del calcio	20 (14,5%)	16 (18,2%)	0,460
Diuréticos de asa	43 (31,2%)	52 (59,1%)	0,0001

Diuréticos tiazídicos	10 (7,2%)	6 (6,9%)	0,921
Antidepresivos	7 (5,1%)	18 (20,5%)	0,0001
Estatinas	129 (93,5%)	73 (83%)	0,012
<i>Las variables están expresadas mediante número absoluto (porcentaje del total)</i>			

En resumen, los pacientes frágiles estaban menos frecuentemente tratados con doble antiagregación. Además, presentaban una tendencia no significativa a recibir menos betabloqueantes. También recibían significativamente menos estatinas.

En la Tabla 31 se representan los eventos adversos durante el ingreso, en la Tabla 32 durante el seguimiento.

Tabla 31. Eventos adversos recogidos durante el ingreso según fragilidad			
	No frágiles	Frágiles	p
	(n=140)	(n=94)	
Sangrado mayor	10 (7,2%)	17 (18,1%)	0,011
<i>Pérdida mayor de 3 g/dl de hemoglobina</i>	8 (5,8%)	140(14,9%)	0,020
<i>Necesidad de transfusión</i>	4 (2,9%)	11 (11,7%)	0,007
Accidente cerebrovascular	2 (1,4%)	4 (4,3%)	0,180
Re-Infarto agudo de miocardio	0 (0%)	1 (1,1%)	0,221
Mortalidad	2 (1,4%)	6 (6,4%)	0,041
Combinado de mortalidad o re-infarto	2 (1,4%)	7 (7,4%)	0,019
Combinado de mortalidad, re-infarto o sangrado mayor	11 (8%)	20 (21,3%)	0,003
<i>Las variables están expresadas mediante número absoluto (porcentaje del total)</i>			

Tabla 32. Eventos adversos a 6 meses. Comparación según fragilidad			
	No frágiles (n=140)	Frágiles (n=94)	p
Reingreso	40 (29,2%)	39 (45,9%)	0,012
<i>Reingreso por causa cardiovascular</i>	30 (21,9%)	30 (35,3%)	0,029
Re-Infarto agudo de miocardio	10 (7,3%)	17 (20,7%)	0,003
<i>Sin elevación del segmento ST</i>	6 (5,5%)	7 (12,3%)	0,193
<i>Con elevación del segmento ST</i>	3 (2,7%)	3 (5,3%)	
Sangrado Mayor	29 (21,5%)	27 (31,4%)	0,099
Mortalidad	9 (6,4%)	19 (20,7%)	0,001
Combinado de mortalidad o re- infarto	12 (8,8%)	23 (28,0%)	0,0001
Combinado de mortalidad, re-infarto o sangrado mayor	29 (21,6%)	34 (42,5%)	0,001
<i>Las variables están expresadas mediante número absoluto (porcentaje del total)</i>			

Como presentan las tablas, en el análisis univariado la fragilidad se relaciona significativamente con todos los eventos adversos estudiados al ingreso y a 6 meses, excepto con la presencia de sangrado mayor. El objetivo primario, el combinado de mortalidad o re-infarto, se relaciona muy significativamente ($p=0,0001$) con el fenotipo frágil al ingreso.

III. Análisis multivariado de los diferentes objetivos primarios y secundarios

Tras el análisis univariado se procedió a realizar un análisis multivariado para evitar posibles factores de confusión de cada uno de los objetivos primarios y secundarios.

OBJETIVO PRINCIPAL

*Establecer la relación entre fragilidad y eventos cardiovasculares mayores, expresados mediante un **combinado de muerte o re-infarto**, con un seguimiento de 6 meses tras el episodio de Infarto Agudo de Miocardio tipo 1.*

Tras el análisis univariado por fragilidad, se analizó la muestra para encontrar los valores relacionados con la muerte o el re-infarto a 6 meses. La valoración de fragilidad se realizó al ingreso, por lo que se estudiaron los factores que en ese momento podrían ser predictores de acontecimientos adversos previos al proceso terapéutico, identificando así las posibles variables de confusión que se debería incluir en el modelo de regresión final (Tabla 33).

A los 6 meses del infarto la combinación de mortalidad total o re-infarto ocurrió en 35 pacientes. La edad de estos pacientes era significativamente mayor que en los que no presentaron mortalidad o re-infarto. En cuanto a factores de riesgo cardiovascular, tan sólo la diabetes parecía predecir estos eventos adversos, especialmente en los pacientes con diabetes insulino dependiente.

En cuanto a antecedentes personales, los pacientes que tenían historia previa de infarto presentaban un mayor número de eventos, por esta razón, estos pacientes tomaban más clopidogrel (8 (22,9%) Vs 17 (9,2%); $p=0,020$) y betabloqueantes (21 (60%) Vs 52 (28,3%); $p=0,0001$). Además, los pacientes que presentaron el evento combinado a 6 meses estaban más frecuentemente tratados antes del ingreso con diuréticos de asa (16 (45,7%) Vs 40 (21,7%); $p=0,003$) y menos tiazidas (2 (5,7%) Vs 38 (20,7%); $p=0,036$).

En las escalas pronósticas al ingreso, los pacientes presentaban un score TIMI más elevado, una puntuación mayor en el score GRACE al ingreso, y una puntuación en el índice CRUSADE para el riesgo de sangrado también mayor. Todos estos parámetros se describen en la Tabla 33.

Tabla 33. Variables al ingreso relacionadas con el combinado de mortalidad o re-infarto

	No muerte o re-infarto (n=199)	Muerte o re-infarto (n=35)	p
Edad (años)	82,3; 5	84,2; 4,9	0,028
Diabetes mellitus (DM)	71 (38,6%)	23 (65,7%)	0,003
<i>DM Insulinodependiente</i>	20 (10,9%)	9 (25,7%)	0,018
<i>DM no insulinodependiente</i>	51 (27,7%)	14 (40,0%)	0,145
Infarto de miocardio previo	33 (17,9%)	13 (37,1%)	0,011
TIMI	3,5; 1,3	4,5; 1,4	0,0001
GRACE	143,6; 22	160,9; 23,2	0,0001

CRUSADE	36,7; 14,4	50,5; 12,2	0,0001
	35 (27-47)	51 (39-59)	

Las variables cuantitativas se expresan como media; desviación estándar. Si tienen una distribución no normal se expresan además con mediana (Q1-Q3). Las variables cualitativas se expresan como número absoluto (porcentaje del total)

Se decidió por lo tanto construir un modelo de regresión logística incluyendo como variables, además de la fragilidad, la edad, la presencia de diabetes mellitus, el antecedente de infarto previo, y como índice pronóstico, el índice GRACE. Se decidió incluir el GRACE y no el TIMI o el CRUSADE debido a que su finalidad se ajusta mejor al objetivo previsto, ya que el TIMI es un score pronóstico a 14 días desde el infarto y el CRUSADE es un índice que está enfocado a estratificar el riesgo de sangrado.

Se realizó una regresión logística binaria retrocediendo por pasos (método de Wald). La edad fue eliminada del modelo ($p=0,352$). La Tabla 34 muestra el modelo final resultante de la regresión logística para la combinación mortalidad total o re-infarto a los 6 meses de seguimiento.

Tabla 34. Regresión logística binaria para re-infarto o mortalidad a 6 meses		
	Riesgo relativo ajustado (95% IC*)	P
Diabetes mellitus	2,3 (1,0-5,2)	0,046
Infarto previo	2,3 (0,9-5,6)	0,059
GRACE	1,03 (1,01-1,05)	0,002
Fragilidad	2,5 (1,1-5,8)	0,026

**IC: Intervalo de confianza*

Así pues, la fragilidad, la presencia de diabetes mellitus y el índice GRACE son factores pronósticos independientes para el combinado de muerte o re-infarto en pacientes ingresados por IAM a 6 meses.

La Figura 12 muestra las curvas de supervivencia estratificadas según fragilidad durante el seguimiento a 6 meses. Como podemos observar, éstas se separan de forma significativa a partir de los primeros 30 días.

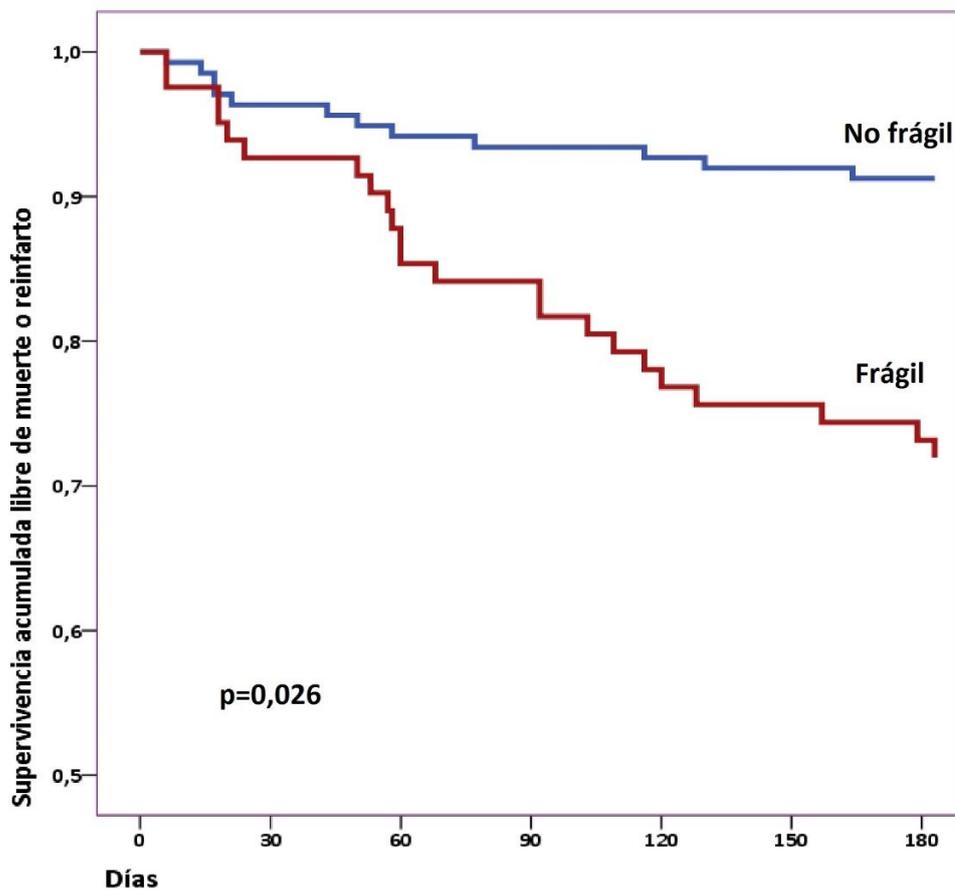


Figura 12 – Curva de supervivencia para muerte o re-infarto estratificada según fragilidad.

OBJETIVO SECUNDARIO

Establecer la relación entre fragilidad al ingreso por Infarto Agudo de Miocardio tipo 1 y mortalidad a 6 meses.

Se analizaron los valores que podrían ser predictores de mortalidad dentro de la muestra.

La probabilidad de fallecer durante el seguimiento se relacionó con la presencia de diabetes mellitus insulino dependiente, pero no con el total de los pacientes diabéticos de forma significativa. Además, la edad era mayor en los pacientes fallecidos, aunque de manera no significativa.

En cuanto a los antecedentes personales, la mortalidad se relacionó con haber tenido previamente un infarto de miocardio, sin embargo, no había una relación significativa entre la revascularización previa y mortalidad total (5 (17,9%) Vs 20 (9,8%); $p=0,198$). Los pacientes que fallecieron tomaban además una mayor proporción de ácido acetilsalicílico (17 (63%) Vs 83 (40,7%); $p=0,028$) y betabloqueantes (14 (51,9%) Vs 63 (30,9%); $p=0,030$), probablemente en relación a la mayor presencia de infarto previo en la historia clínica. Además, estos pacientes tomaban una mayor proporción de diuréticos de asa (13 (48,1%) Vs 47 (23%); $p=0,005$).

Las escalas pronósticas mostraron que los pacientes que fallecieron tenía una mayor puntuación en TIMI, GRACE y CRUSADE al ingreso. La revascularización del vaso culpable una vez iniciado ya el proceso terapéutico no se relacionó de manera

significativa con la mortalidad en esta muestra de pacientes. Todos estos parámetros quedan descritos en la Tabla 35.

Tabla 35. Variables al ingreso relacionadas con mortalidad			
	No mortalidad (n=207)	Mortalidad (n=28)	p
Edad (años)	82,5; 5 82 (79-85,5)	84,5; 5,3 84 (80-88,5-)	0,053
Hipertensión arterial	171 (83,8%)	19 (67,9%)	0,040
Diabetes mellitus (DM)	83 (40,7%)	16 (57,1%)	0,099
<i>DM Insulinodependiente</i>	23 (11,3%)	7 (25%)	0,042
<i>DM no insulinodependiente</i>	60 (29,4%)	9 (32,1%)	0,767
Infarto de miocardio previo	38 (18,6%)	10 (35,7%)	0,036
Revascularización del vaso culpable	138 (75,8%)	12 (63,2%)	0,227
TIMI	3,6; 1,3 3 (3-4)	4,6; 1,2 4,5 (4-5)	0,0001
GRACE	144,5; 22,7	168,4; 21,7	0,0001
CRUSADE	37,8; 14,9 36 (28-48)	48,8; 12,9 52 (38-57)	0,0001

Las variables cuantitativas se expresan como media; desviación estándar. Si tienen una distribución no normal se expresan además con mediana (Q1-Q3). Las variables cualitativas se expresan como número absoluto (porcentaje del total)

Se decidió por lo tanto construir un modelo de regresión logística que incluyera como variables pronósticas al ingreso la fragilidad, la edad, la diabetes mellitus insulino dependiente, el haber presentado previamente un infarto y la puntuación GRACE.

Se realizó un análisis por regresión retrocediendo por pasos (método de Wald). La edad ($p=0,725$) y la DMID ($p=0,183$) fueron eliminadas del modelo final. El modelo final se describe en la Tabla 36.

Tabla 36. Regresión logística binaria para mortalidad total a 6 meses		
	Riesgo relativo ajustado (95% IC)	P
IAM previo	2,35 (0,91-6,08)	0,078
GRACE	1,04 (1,02-1,06)	0,0001
Fragilidad	2,20 (0,89-5,49)	0,090
<i>*IC: Intervalo de confianza</i>		

El modelo final incluyó la fragilidad de forma no estadísticamente significativa. El GRACE fue la única variable que se asoció de forma estadísticamente significativa con la mortalidad en el modelo final.

La Figura 13 muestra la curva de supervivencia estratificada por fragilidad.

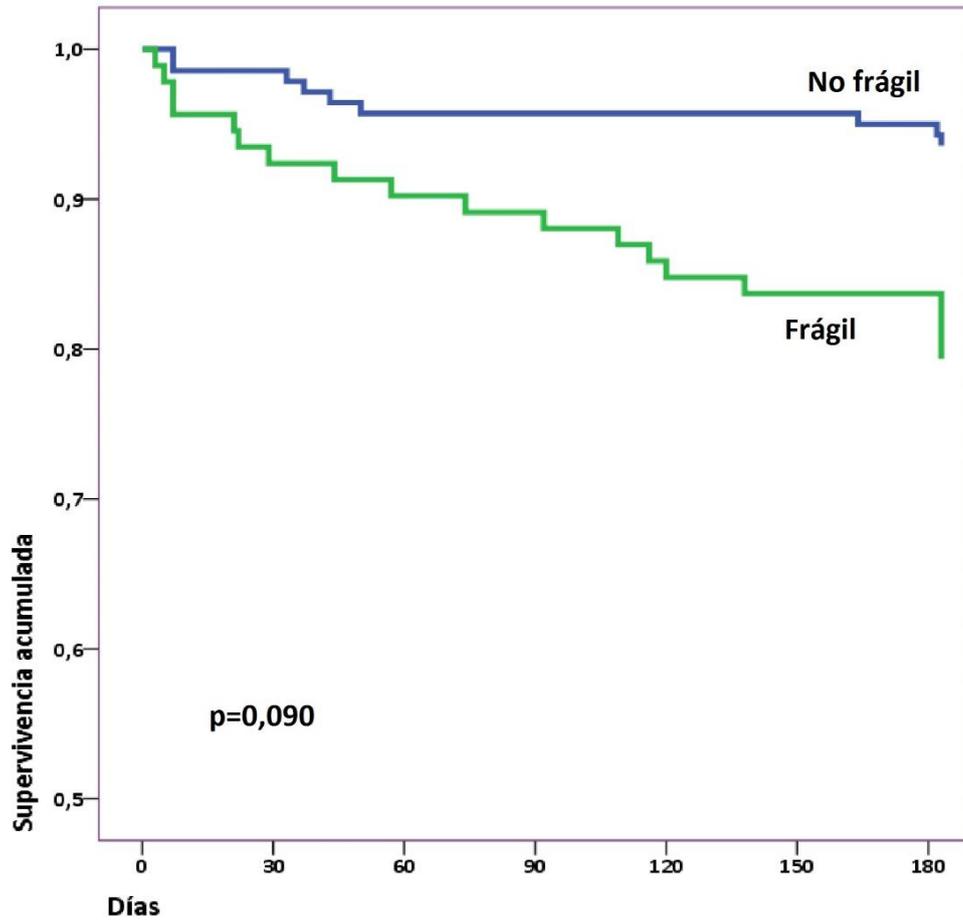


Figura 13 – Curva de supervivencia estratificada según fragilidad.

OBJETIVO SECUNDARIO

Establecer la relación entre fragilidad al ingreso por Infarto Agudo de Miocardio tipo 1 y la presencia de re-infarto a los 6 meses de seguimiento.

En un segundo paso, tras el análisis por fragilidad se analizaron los factores que podrían predecir el re-infarto a 6 meses o podrían ser factores de confusión en la relación establecida entre fragilidad y re-infarto en el análisis univariado.

La probabilidad de presentar un nuevo IAM tipo 1 a 6 meses se vio relacionado de forma no significativa con la edad. La diabetes mellitus, en especial la insulín dependiente, se relacionó de forma significativa con la probabilidad de reingresar por infarto, no así los otros factores clásicos de riesgo cardiovascular (Tabla 37).

En cuanto a los antecedentes personales al ingreso, la presencia de infarto previo, el haber sido revascularizado percutáneamente y padecer enfermedad arterial periférica se relacionaron también de forma estadísticamente significativa con el re-infarto a 6 meses. Los pacientes que tuvieron re-infartos a 6 meses estaban además más comúnmente medicados con clopidogrel (7 (25,9%) Vs 18 (9,4%); $p=0,011$) y betabloqueantes (16 (59,3%) Vs 57 (29,7%); $p=0,002$), debido probablemente a las mayores tasas de infarto previo.

En cuanto a las escalas pronósticas al ingreso, los pacientes que tuvieron episodios de re-infarto tenían mayor valor en la escala TIMI, un GRACE más alto y una

puntuación mayor en el índice CRUSADE. Los parámetros quedan descritos en la Tabla 37.

Tabla 37. Variables al ingreso relacionadas con re-infarto			
	No re-infarto (n=207)	Re-infarto (n=27)	p
Edad (años)	82,4; 5 82 (79-85,5)	83,7; 5 83 (81-87)	0,197
Diabetes mellitus (DM)	75 (39,1%)	19 (70,4%)	0,002
<i>DM no insulino dependiente</i>	54 (28,1%)	11 (40,7%)	0,179
<i>DM insulino dependiente</i>	21 (10,9%)	8 (29,6%)	0,007
Infarto de miocardio previo	35 (18,2%)	6 (22,2%)	0,007
Revascularización previa	18 (9,4%)	6 (22,2%)	0,045
Enfermedad arterial periférica	23 (12,0%)	9 (33,3%)	0,003
TIMI	3,5; 1,3	4,7; 1,5	0,0001
GRACE	144,3; 21,9	161,3; 25,6	0,0001
CRUSADE	37,2; 14,6 35 (27,5-47)	51,2; 11,7 51 (42-59)	0,0001
<i>Las variables cuantitativas se expresan como media; desviación estándar. Si tienen una distribución no normal se expresan además con mediana (Q1-Q3). Las variables cualitativas se expresan como número absoluto (porcentaje del total)</i>			

Se construyó tras este análisis univariado, un modelo de regresión logística que incluyó, además de la fragilidad, la edad, la presencia o no de diabetes mellitus, la

presencia de enfermedad arterial periférica, el haber tenido previamente un infarto y el GRACE score.

Se realizó una regresión logística binaria retrocediendo por pasos (método de Wald). La edad ($p=0,497$) y la fragilidad ($p=0,202$) fueron eliminadas del modelo final, que quedó como refleja la Tabla 38.

Tabla 38. Regresión logística binaria para re-infarto a 6 meses		
	Riesgo relativo ajustado (95% IC*)	P
Diabetes mellitus	2,7 (1,0-6,7)	0,041
Enfermedad arterial periférica	2,4 (0,9-6,4)	0,088
Antecedente de infarto	2,8 (1,1-7,1)	0,030
Puntuación en índice GRACE	1,03 (1,01-1,05)	0,002

**IC: Intervalo de confianza*

Así pues, la diabetes mellitus, el haber tenido antes del ingreso un infarto de miocardio y la puntuación en el índice GRACE se mostraron como factores predictores independientes para re-infarto dentro del modelo final.

OBJETIVO SECUNDARIO

*Describir la relación entre fragilidad y **sangrado mayor**, definido como la pérdida mayor o igual a 3 g/dl de hemoglobina y/o la necesidad de transfusión, a 6 meses tras el ingreso por Infarto Agudo de Miocardio tipo 1.*

En un segundo paso tras el análisis por fragilidad se analizaron los factores que podían predecir el sangrado mayor en nuestra muestra durante los 6 meses de seguimiento.

La edad media de los pacientes que presentaron un sangrado mayor no fue significativamente mayor que en los que no presentaron hemorragias graves. Además, de forma similar a otros objetivos del estudio, la diabetes mellitus era un importante predictor de sangrado, especialmente la insulín dependiente.

En cuanto a los antecedentes personales, la presencia de enfermedad arterial periférica y el ingreso previo por descompensación cardíaca se relacionaron de manera significativa con el sangrado mayor. Los pacientes que sangraron no tomaban un tratamiento diferente a los que no lo hicieron (Tabla 39).

En lo referente a las escalas pronósticas al ingreso, los pacientes que presentaron un sangrado mayor tuvieron una puntuación mayor en la escala TIMI, GRACE y especialmente, en la escala CRUSADE.

Estas variables están descritas en la Tabla 39.

Tabla 39. Variables al ingreso relacionadas con el sangrado mayor			
	No sangrado mayor (n=178)	Sangrado mayor (n=56)	P
Edad (años)	82,3; 4,9	83,7; 5,2	0,079
Diabetes mellitus (DM)	62 (37,6%)	33 (58,9%)	0,005
<i>DM no insulino dependiente</i>	45 (27,3%)	21 (37,5%)	0,148
<i>DM insulino dependiente</i>	17 (10,3%)	12 (21,4%)	0,033
Descompensación cardiaca previa	12 (7,3%)	11 (19,6%)	0,009
Enfermedad arterial periférica	18 (10,9%)	13 (23,2%)	0,022
TIMI	3,5; 1,4	4,1; 1,3	0,011
GRACE	144; 23	153,8; 22,7	0,006
CRUSADE	37; 15,1	45,1; 13,7	0,001
	35 (27-47)	47 (33,5-56-5)	
<i>Las variables cuantitativas se expresan como media; desviación estándar. Si tienen una distribución no normal se expresan además con mediana (Q10,-Q3). Las variables cualitativas se expresan como número absoluto (porcentaje del total)</i>			

Pese a que para la realización del modelo final no se tuvo en cuenta el acto terapéutico, durante este análisis se objetivó que los pacientes que presentaron un sangrado mayor tuvieron tasas más bajas de realización de angiografía coronaria (19 (70,4%) Vs 168 (87,5%); p=0,018) y revascularización (12 (57,1%) Vs 132 (77,6%); p=0,040). El tratamiento al alta tuvo igual tasa de antiagregación y anticoagulación en los pacientes que sangraron y en los que no.

En nuestra población, la presencia de sangrado mayor estuvo significativamente relacionada con la tasa de mortalidad a 6 meses (3 (1,8%) Vs 16 (28,6%), p=0,0001), la

tasa de re-infarto (10 (6,2%) Vs 15 (28,8%), $p=0,0001$), el combinado de mortalidad y re-infarto (11 (6,8%) Vs 20 (38,5%), $p=0,0001$), las tasas de reingreso (40 (24,2%) Vs 35 (67,3%), $p=0,0001$) y de reingreso por causa cardiovascular (32 (19,4%) Vs 24 (46,2%), $p=0,0001$).

Tras la obtención de estos resultados se confeccionó un modelo de regresión logística. Se incluyó en el modelo la edad, antecedentes de enfermedad arterial periférica, el haber precisado ingreso previo por descompensación de IC y el score CRUSADE, además de la fragilidad. No se incluyó la diabetes mellitus debido a que el score CRUSADE la incluye específicamente. Se decidió incluir el CRUSADE y no el TIMI ni el GRACE porque éste es el comúnmente utilizado para la evaluación del riesgo de sangrado.

La edad ($p=0,540$), fragilidad ($p=0,781$) y antecedentes de enfermedad arterial periférica ($p=0,192$) fueron eliminados del modelo, quedando el modelo final especificado en la Tabla 40.

Tabla 40. Regresión logística binaria para sangrado mayor a 6 meses		
	Riesgo relativo ajustado (95% IC*)	p
Ingreso por descompensación de IC	2,26 (0,90-5,69)	0,084
Puntuación en CRUSADE	1,03 (1,01-1,06)	0,004
<i>*IC: Intervalo de confianza</i>		

En el modelo final, tan sólo la puntuación en el índice pronóstico CRUSADE se relacionó con la probabilidad de sangrado mayor a 6 meses.

OBJETIVO SECUNDARIO

*Describir la relación entre fragilidad y un **combinado de eventos cardiovasculares mayores que incluía muerte o re-infarto, con sangrado mayor, a 6 meses tras el ingreso por Infarto Agudo de Miocardio tipo I.***

Se realizó en un segundo paso tras el análisis por fragilidad, un análisis univariado para identificar los factores predictores del combinado de eventos cardiovasculares mayores y sangrado mayor, identificando así las potenciales variables de confusión.

Los pacientes que presentaron este punto final combinado eran mayores y más frecuentemente diabéticos. Además, la historia previa de enfermedad arterial periférica y el ingreso previo por descompensación de IC también se relacionaron con este combinado de eventos (Tabla 41).

En cuanto a las escalas pronósticas al ingreso, estos pacientes presentaban una mayor puntuación en la escala TIMI, en la escala GRACE y en el índice CRUSADE. En la Tabla 41 se describen estas variables.

Tabla 41. Variables al ingreso relacionadas con el combinado de mortalidad, re-infarto o sangrado mayor

	Control (n=171)	Combinado de eventos (n=63)	P
Edad (años)	82; 4,8	83,8; 5,1	0,021

Diabetes mellitus (DM)	56 (37,1%)	34 (54%)	0,023
<i>DM no insulino dependiente</i>	40 (26,5%)	22 (34,9%)	0,215
<i>DM insulino dependiente</i>	16 (10,6%)	12 (19%)	0,095
Descompensación cardiaca previa	10 (6,6%)	11 (17,5%)	0,015
Enfermedad arterial periférica	16 (10,6%)	15 (23,8%)	0,012
TIMI	3,5; 1,3	4,1; 1,3	0,002
GRACE	142,9; 21,2	154,7; 25	0,001
CRUSADE	36,1; 14,8	45,4; 13,5	0,0001
	35 (26-47)	47 (36-56)	
<i>Las variables cuantitativas se expresan como media; desviación estándar. Si tienen una distribución no normal se expresan además con mediana (Q10,-Q3). Las variables cualitativas se expresan como número absoluto (porcentaje del total)</i>			

Se construyó un modelo de análisis multivariado que incluyó la edad, los antecedentes de enfermedad arterial periférica, la diabetes mellitus, el ingreso previo por descompensación cardiaca y el GRACE score, además de la fragilidad.

Se realizó un modelo de regresión logística binaria retrocediendo por pasos (método de Wald). La edad ($p=0,305$), la diabetes mellitus ($p=0,257$) y el ingreso previo por descompensación de IC ($p=0,138$) fueron eliminados del modelo final, quedando las variables representadas en la Tabla 42.

Tabla 42. Regresión logística binaria para el combinado de eventos cardiovasculares mayores o sangrado mayor a 6 meses

	Riesgo relativo ajustado (95% IC*)	P
Enfermedad arterial periférica	2,4 (1,0-5,4)	0,039
GRACE	1,02 (1,01-1,03)	0,008
Fragilidad	2,1 (1,1-4,0)	0,019

**IC: Intervalo de confianza*

Así pues, el antecedente de enfermedad arterial periférica, la puntuación en el score GRACE y la fragilidad fueron factores predictores independientes para el combinado de acontecimientos cardiovasculares y sangrado mayor.

OBJETIVO SECUNDARIO

*Describir la relación entre fragilidad y la probabilidad de **reingreso** durante el seguimiento a 6 meses tras el ingreso por Infarto Agudo de Miocardio tipo 1.*

Se realizó un análisis univariado para identificar las variables que estaban relacionadas con la probabilidad de reingresar y así identificar posibles variables de confusión.

Los pacientes que reingresaron eran más frecuentemente diabéticos, en especial insulino dependientes. La edad al ingreso no se relacionó de forma significativa con la probabilidad de reingresar (Tabla 43).

En cuanto a los antecedentes personales, la historia previa de descompensación de IC y la presencia de enfermedad arterial periférica se asociaron significativamente a la probabilidad de reingreso a 6 meses. Además, los pacientes que reingresaban más frecuentemente tomaban al ingreso más clopidogrel (16 (20,3%) Vs 9 (6,3%); $p=0,002$), antagonistas de los receptores de la aldosterona (7 (8,9%) Vs 3 (2,1%); $p=0,020$), betabloqueantes (36 (45,6%) Vs 38 (26,6%); $p=0,004$) y diuréticos de asa (31 (39,2%) Vs 25 (17,5%); $p=0,0001$) probablemente en relación a las condiciones previamente descritas.

En cuanto a las escalas pronósticas, tanto el TIMI, el GRACE o el CRUSADE se relacionaron de forma significativa con la probabilidad de reingresar. Todos esto se describe en la Tabla 43.

Tabla 43. Variables al ingreso relacionadas con la probabilidad de reingresar			
	No reingreso (n=155)	Reingreso (n=79)	P
Edad (años)	82,5; 5,1	82,8; 4,9	0,568
	82 (79-86)	82 (80-85)	
Diabetes mellitus (DM)	54 (37,8%)	41 (51,9%)	0,042
<i>DM no insulino dependiente</i>	41 (28,7%)	25 (31,6%)	0,643
<i>DM insulino dependiente</i>	13 (9,1%)	16 (20,3%)	0,018
Descompensación de IC previa	8 (5,6%)	14 (17,7%)	0,004
Enfermedad arterial periférica	14 (9,8%)	18 (22,8%)	0,008
TIMI	3,4; 1,2	4,2; 1,5	0,0001
GRACE	143,9; 22,2	150,7; 24,5	0,037
CRUSADE	36,2; 14,4	43,3; 14,9	0,0001
	35 (26-47)	46 (33-54)	
<i>Las variables cuantitativas se expresan como media; desviación estándar. Si tienen una distribución no normal se expresan además con mediana (Q10,-Q3). Las variables cualitativas se expresan como número absoluto (porcentaje del total)</i>			

Se construyó tras este análisis un modelo multivariado y se realizó una regresión logística por pasos (método de Wald). Se incluyeron en el modelo la edad, la presencia de enfermedad arterial periférica al ingreso, el ingreso previo por descompensación cardiaca y la puntuación en el score GRACE, además de la fragilidad.

La edad (p=0,729) y el GRACE (p=0,184) fueron excluidos del modelo final que quedó como representa la Tabla 44.

Tabla 44. Regresión logística binaria para el reingreso a 6 meses. Modelo final

	Riesgo relativo ajustado (95% IC*)	p
Enfermedad arterial periférica	2,2 (1-4,9)	0,049
Ingreso previo por descompensación de IC	2,7 (1-7)	0,043
Fragilidad	1,8 (1-3,2)	0,049

**IC: Intervalo de confianza*

El modelo final incluyó la presencia de enfermedad arterial periférica, el ingreso previo por descompensación de IC y la fragilidad como predictores independientes de reingreso a 6 meses.

En la Figura 14 se representan las curvas de Kaplan-Meier para el reingreso hospitalario. Como vemos, a partir de los 60 días se separan ambas cohortes alcanzando diferencias significativas.

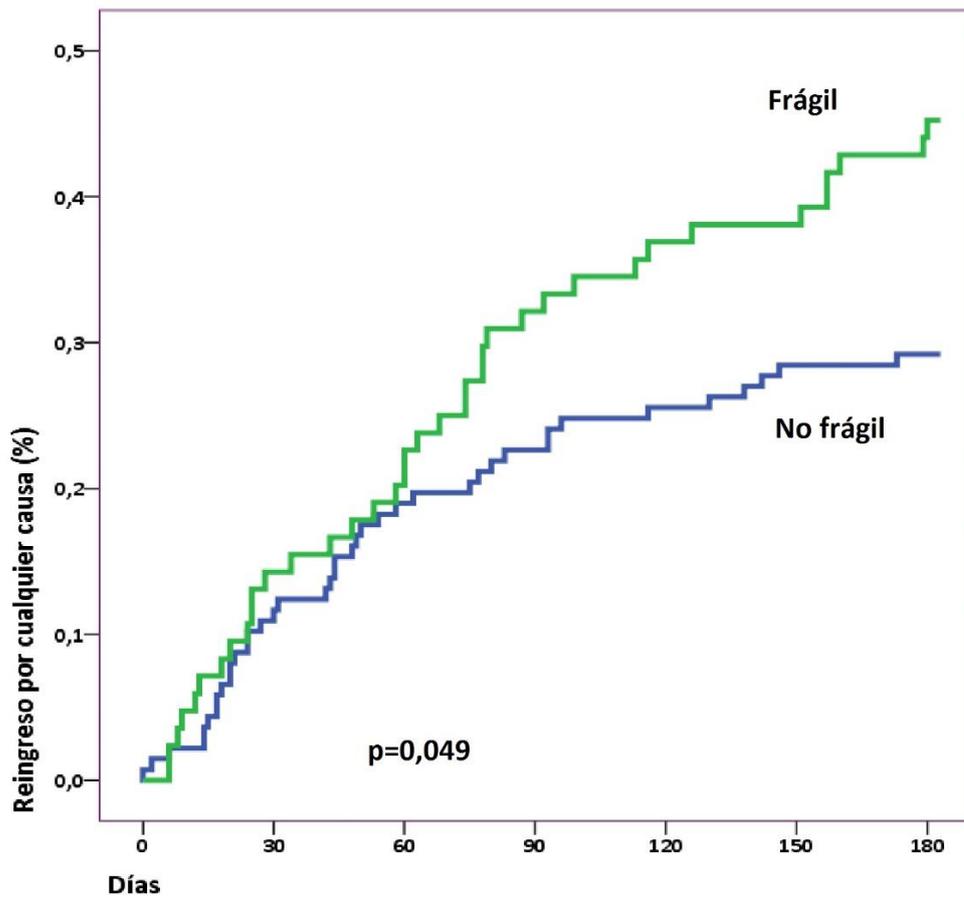


Figura 14 – Curvas de Kaplan-Meier para reingreso estratificada según fragilidad.

6. DISCUSIÓN

En el presente estudio se establece que la fragilidad es un factor predictor de muerte o re-infarto en pacientes de 75 años o más edad ingresados por síndrome coronario agudo tipo IAM tipo 1. Este valor pronóstico de la fragilidad es independiente de otros marcadores presentes al ingreso, así como de las escalas pronósticas comúnmente utilizadas.

I. Caracterización de la muestra

La muestra sobre la que se trabajó constaba de 234 pacientes ingresados por IAM tipo 1 en dos centros terciarios diferentes. Se trató de una muestra que, *a priori*, tenía un riesgo muy alto de complicaciones, y así fue caracterizado por los diferentes scores pronósticos al ingreso (Tabla 14). Esto se confirmó durante la evolución, siendo la tasa de mortalidad a 6 meses del 12% y de reinfarto del 12,3% (Tabla 20).

No existen muchos estudios previos que caractericen a la población mayor de 75 años que ingresa por infarto agudo de miocardio tipo I. En la evidencia que tenemos se ha objetivado que esta población alcanza unos niveles más altos en los diferentes scores pronósticos, debido al peso que tiene la edad en los mismos. Los estudios que recogen la puntuación GRACE, como el de Sanchis J y colaboradores, objetivan una puntuación media que ronda los 140 puntos [88], esto es ligeramente inferior a los 147 puntos obtenidos en nuestra población, si bien estas diferencias pudieran ser debido a la edad (el estudio de Sanchis J incluyó pacientes desde los 65 años) y a los pocos criterios de

exclusión que se adoptaron para la confección de nuestra muestra, confiriéndole un mayor riesgo a nuestra población.

La prevalencia de la fragilidad en la población fue del 40,2%. En estudios previos, la prevalencia de fragilidad en el síndrome coronario agudo abarca desde el 10 al 60%, según la definición utilizada [38, 53, 89]. La mayor parte de los estudios la sitúan entre el 40 y el 50%, lo que concuerda con la prevalencia obtenida en nuestra muestra [90]. Además, la prevalencia de la población pre-frágil en el presente estudio fue del 28,2%.

Al diferenciar la población frágil de la no frágil encontramos que la primera es una población con un perfil de mayor riesgo. La población frágil era más añosa, más comúnmente de sexo femenino, más diabética, predominantemente insulín dependiente, y con unos antecedentes de mayor riesgo. En cuanto a parámetros geriátricos, era una población más dependiente, con mayor número de caídas en el último año y con mayor prevalencia de deterioro cognitivo leve (Tablas 22 y 23). Además, los pacientes frágiles tenían un peor perfil nutricional, con niveles más bajos de vitamina D y hemoglobina (Tabla 27). No es sorprendente que la población frágil tuviera mayor comorbilidad (Índice de Charlson: 8,04; 2,11 Vs 6,38; 1,58, $p=0,0001$). En varios estudios se ha probado que la comorbilidad conlleva una mayor fragilidad asociada y viceversa [4, 89].

La población frágil de nuestra muestra tenía también una mayor frecuencia cardiaca y una mayor prevalencia de IC al ingreso (Tabla 25), marcadores clásicos y reconocidos de peor pronóstico en los pacientes con SCA [91, 92]. Además, los pacientes frágiles tenían una puntuación GRACE, TIMI y CRUSADE significativamente mayor que los pacientes no frágiles (Tabla 26). Estos hallazgos confirman datos previos de un perfil de

más alto riesgo en este subgrupo especial de pacientes [87, 90], y extienden los hallazgos a otras escalas pronósticas diferentes al GRACE en población anciana.

II. La fragilidad como marcador pronóstico de eventos isquémicos tras un infarto agudo de miocardio

El principal hallazgo del presente estudio es que el fenotipo frágil es un marcador independiente de mortalidad o re-infarto a medio plazo en población anciana que sufre un IAM tipo 1. Esto ilustra la importancia de la edad biológica en los pacientes añosos, que pronostica una peor evolución independientemente de la edad cronológica, y que se puede obtener de forma objetiva, rápida y no costosa.

Esta afirmación concuerda con las observaciones realizadas en estudios previos por otros investigadores. En 2011, Ekerstad y colaboradores adaptaron la escala CSHA-CFS (Canadian Study of Health and Aging – Clinical Frailty Scale) para la evaluación de la fragilidad de 307 pacientes mayores de 75 años ingresados por SCA sin elevación del segmento ST [87]. A diferencia de la información proporcionada por el SHARE-FI, la escala CSHA-CFS se basa en criterios clínicos subjetivos y en este estudio fue confeccionada en parte a partir de la información aportada por la historia clínica de los pacientes. La Tabla 45 muestra la clasificación de la fragilidad según la escala CSHA-CFS. En este estudio se marcó el punto de corte en 5, considerándose frágiles los pacientes con una puntuación de 5 a 7. A pesar de estas limitaciones, concluyeron que la fragilidad estaba independientemente asociada con la mortalidad intrahospitalaria y a 30 días, así como con un aumento significativo del combinado de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares isquémicos.

Tabla 45. Escala CSHA-CFS para la medición de la fragilidad	
1	En forma: Robusto, activo, enérgico, motivado y en buena forma física. Esta población hace ejercicio regularmente y son los que más en forma están en su grupo etario.
2	Bien: Sin enfermedad activa, pero menos en forma que la categoría 1.
3	Bien: Con enfermedades activas bien tratadas. Sintomatología bien controlada en comparación con la categoría 4.
4	Aparentemente vulnerables, no dependientes: Esta población normalmente presenta una mayor lentitud y/o sintomatología secundaria a la comorbilidad.
5	Levemente frágiles: Con dependencia limitada para las actividades instrumentales de la vida diaria.
6	Moderadamente frágiles: Necesitan ayuda para actividades instrumentales y ABVD.
7	Severamente frágiles: Completamente dependientes para las ABVD.
<i>Rocwood K et al. (2005). A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people [59].</i>	

Poco después, en 2015, los investigadores del estudio TRILOGY publicaron un subestudio en el que incluyeron a casi 5.000 pacientes con 65 o más años que ingresaban por SCA, también sin elevación del segmento ST [90]. De todos estos pacientes, el investigador correspondiente recogía la pérdida de peso no intencionada el último año, la debilidad, el cansancio, la rapidez de la marcha y la actividad física. Este subestudio del estudio TRILOGY evaluaba a pacientes más homogéneos, con unos criterios de

exclusión más rígidos, lo que podría hacer que la muestra fuera menos representativa. Además, los parámetros utilizados para medir la fragilidad provenían de datos previos recogidos por el investigador correspondiente, y datos subjetivos, sin incorporar ningún elemento objetivo como hace el SHARE-FI con la fuerza de agarre. La prevalencia de fragilidad en la población del estudio TRILOGY fue del 4,7% (237 pacientes), muy inferior a la de nuestra población y a la prevalencia mostrada en otros estudios, probablemente debido a la rigidez de los criterios de inclusión y exclusión y a la heterogeneidad al recopilar los parámetros en los que basaron la definición de fragilidad. A pesar de estos datos y tras ajustar por las características basales y el índice GRACE, la fragilidad demostró ser predictor de un combinado de mortalidad, re-infarto e ictus isquémico a 30 meses.

Se han realizado otros estudios en pacientes con elevación del segmento ST. En 2014, Sujino y colaboradores publicaron un estudio en el que observaron el impacto de la desnutrición, el IMC y la fragilidad en pacientes mayores de 85 años ingresados por SCA con elevación del segmento ST [93]. Para la medición de la fragilidad utilizaron el ya comentado CSHA-CFS, poniendo en este caso el punto de corte para fragilidad en ≥ 6 . Concluyeron que, de los tres factores estudiados, la fragilidad era el único independientemente asociado con mortalidad intrahospitalaria. No hubo seguimiento.

Se han realizado otros estudios para evaluar la importancia pronóstica de la fragilidad en el IAM, utilizando diferentes herramientas. Graham MM y colaboradores utilizaron el Edmonton Frail Scale (EFS) en una cohorte unicéntrica de 183 pacientes mayores de 65 años ingresados por SCA tipo IAM o angina inestable [94]. El EFS es un cuestionario simple, que abarca cognición, percepción del estado de salud, independencia funcional, apoyo social, medicación habitual, nutrición, carácter,

continencia y actividad física. En este estudio se concluyó que aquellos pacientes que presentaron una puntuación del EFS más alta (≥ 7 , elegida de forma arbitraria) presentaban una mayor mortalidad que aquellos que la presentaban una puntuación baja (de 0 a 3), a 1 y 5 años.

Kang L y colaboradores publicaron recientemente otro estudio de 352 pacientes mayores de 65 años, ingresados por SCA tipo angina inestable o IAM [89]. A todos estos pacientes se les realizó una evaluación geriátrica integral y se evaluó la fragilidad mediante el CSHA-CFS, con los sesgos ya comentados. Se concluyó que la fragilidad estaba fuerte e independientemente asociada con los eventos adversos a corto plazo, 120 días de seguimiento medio, en esta población.

Otro equipo español, el de Sanchis J y colaboradores, utilizó el índice Green para evaluar la fragilidad al alta en pacientes de 65 años o mayores hospitalizados con SCA, que habían sobrevivido al proceso agudo [88]. Se evaluó la tasa de eventos adversos a 30 meses. El índice Green mide la fragilidad añadiendo a la escala de Fried los niveles de albúmina y la puntuación Katz para las ABVD. Cabe destacar que en este estudio en el que se realizó la medición de la fragilidad al alta, puede identificarse un sesgo de selección que nos podría llevar a incluir a los pacientes más robustos, que han sobrevivido a un proceso que en esta población tiene una alta tasa de mortalidad. Los investigadores de este estudio concluyeron que la fragilidad es un fuerte predictor de eventos adversos. Además, al añadir el Green score a la puntuación GRACE mejoraba su poder predictivo, especialmente para la predicción de mortalidad.

Nuestro estudio aporta la medición de la fragilidad al ingreso mediante un cuestionario, el SHARE-FI, no utilizado previamente y que nos permite evaluar la fragilidad a pie de cama. Además, aporta una población algo mayor que los estudios

previos, 234 pacientes, con un seguimiento amplio, a 180 días. Los resultados obtenidos son concordantes con la evidencia previa al identificar la fragilidad como un factor pronóstico independiente a corto y medio plazo, dentro la población añosa que ingresa por IAM.

III. La fragilidad como marcador pronóstico de eventos hemorrágicos tras un infarto agudo de miocardio

Este estudio objetiva una tendencia de los pacientes frágiles a presentar una tasa más alta de sangrado mayor, definido éste como el descenso $\geq 3\text{g/dl}$ de hemoglobina y/o la necesidad de transfusión. Esta tendencia no se confirma al ajustar por otros factores dentro de los que cobra especial importancia el índice CRUSADE.

El sangrado ha demostrado ser un predictor potente e independiente de mortalidad en pacientes con SCA [95]. En un subgrupo de 13.819 pacientes, procedentes del ensayo ACUITY, con SCA de moderado-alto riesgo, los pacientes con sangrado mayor tenían tasas más altas de mortalidad, del combinado de mortalidad, re-infarto o revascularización, y de trombosis del stent. Rao SV y colaboradores [96] examinaron el efecto del sangrado sobre 26.452 pacientes ingresados por SCA y procedentes de 4 ensayos diferentes (GUSTO IIb [97], PURSUIT [98], PARAGON A and B [99]). De nuevo, el sangrado mayor fue identificado como factor predisponente para la mortalidad a 30 días y 6 meses. Además, se concluyó que las terapias que minimicen el riesgo de sangrado podrían mejorar el pronóstico en estos pacientes. La estimación del riesgo de sangrado al ingreso por SCA tiene por ello primordial importancia.

La estimación del riesgo de sangrado es algo común dentro de la práctica clínica habitual. Las guías de práctica clínica de 2015 de la Sociedad Europea de Cardiología para el Síndrome Coronario Agudo sin elevación del segmento ST recomiendan el uso del índice CRUSADE con una clase II, nivel de evidencia B [100]. Otro factor importante en este contexto es que los pacientes mayores de 75 años están poco representados en las cohortes de validación de las escalas pronósticas de hemorragias. En este sentido, el grupo de Ariza-Solé y colaboradores publicaron recientemente una evaluación de 2036 pacientes mediante los índices CRUSADE, Mehran y ACTION, en la que compararon los pacientes de 75 años o más con los pacientes de menos de 75 años [101]. Concluyeron que el poder predictivo de estas pruebas es menor en los pacientes de 75 años o más. Además, en la discusión reflexionaban sobre el potencial de otras variables que podrían mejorar su poder predictivo como la incorporación a los test de la fragilidad o la comorbilidad que estos pacientes presentan.

Nuestro estudio pone de manifiesto esa tendencia de los pacientes frágiles a sangrar más, algo que es independiente de la edad o del tratamiento recibido. Esta relación entre fragilidad y sangrado no es estadísticamente significativa, probablemente debido al tamaño muestral calculado previamente para discriminar el combinado de eventos isquémicos y mortalidad. No encontramos en la literatura evidencia previa que identifique a la fragilidad como predictor de sangrado a 6 meses en pacientes que ingresan por IAM.

Igualmente, no encontramos en la literatura otros estudios que evalúen la fragilidad como predictor del combinado de eventos adversos isquémicos y mortalidad con eventos hemorrágicos. En nuestro estudio definimos la fragilidad como predictor de ese combinado a 6 meses, independientemente de la edad o del GRACE score al ingreso.

IV. La fragilidad como determinante del reingreso a 6 meses tras un infarto agudo de miocardio

Dentro de las conclusiones de nuestro estudio identificamos la fragilidad como uno de los predictores independientes de reingreso en nuestra población.

Estos hallazgos son concordantes con la poca literatura existente sobre el tema. Dodson JA y colaboradores publicaron recientemente un estudio en que se evaluaba la velocidad de la marcha un mes tras el alta por IAM como marcador de fragilidad [102]. Este estudio incluyó a 338 pacientes de todas las edades procedentes de 24 centros terciarios con un seguimiento a 1 año. Concluyeron que la fragilidad es algo habitual en pacientes dados de alta por IAM al mes del mismo, con una incidencia del 53,6%. Además, los pacientes que demostraron ser frágiles tuvieron una mayor tasa de reingresos al año, así como una mayor mortalidad.

Otros estudios han demostrado que la fragilidad se asocia con un reingreso precoz tras el ingreso por causa cardiovascular [103-105] o por todas las causas [106]. Sin embargo, para nuestro conocimiento este es el primer estudio que concluye que la fragilidad al ingreso de IAM es un predictor independiente de reingreso en pacientes de 75 años o mayores.

V. La fragilidad como determinante del tratamiento a recibir

En nuestro estudio los pacientes frágiles recibían un tratamiento menos agresivo y menos acorde a las guías clínicas pese a tener un perfil de mayor riesgo. Estos pacientes estuvieron sometidos a menos cateterismos, menor número de angioplastias y menor

porcentaje de revascularización completa al alta (Tabla 28). Pese a ello tenían una estancia hospitalaria mayor. En cuanto al tratamiento médico, el grupo frágil recibía menos doble antiagregación al alta que el grupo no frágil (Tabla 30).

Estudios previos ya identifican la fragilidad como uno de los factores que se tienen en cuenta para decidir llevar a cabo un tratamiento más conservador. En el estudio ya comentado de Ekerstad y colaboradores los pacientes frágiles recibían un 30% menos de angiografías coronarias y casi un 25% menos de angioplastias, datos superponibles a los de nuestra población [87]. Estos datos se repiten en los estudios previamente comentados que analizaban la fragilidad como marcador pronóstico [89, 93, 94], excepto en el de White HD y colaboradores, en que la diferencia no alcanzó significación estadística, probablemente debido al pequeño tamaño de la población identificada como frágil [90]. Ninguno de estos estudios recoge y compara el tratamiento médico al alta.

Lisiak M y colaboradores han publicado un estudio muy interesante en este sentido en el que se mide el impacto de la fragilidad y el tratamiento en la calidad de vida de 91 pacientes de 65 años o mayores ingresados por SCA [107]. En él se concluye que la fragilidad es un marcador independiente de pérdida de calidad de vida. También concluyen que la revascularización, además de mejorar el pronóstico, parece mejorar la calidad de vida en esta pequeña población de pacientes.

Como podemos ver, pese a ser un marcador de riesgo y peor pronóstico, los pacientes frágiles reciben un tratamiento más conservador y menos acorde a las guías clínicas. El optar por un tratamiento conservador no parece reducir la estancia de estos

pacientes ni mejorar la calidad de vida durante la hospitalización, si bien esto es algo que habrá que confirmar en un futuro en estudios más amplios.

VI. Implicaciones clínicas y perspectivas futuras

El identificar el subgrupo de población frágil en los pacientes ingresados por IAM nos ayuda a identificar aquellos individuos con un mayor riesgo de eventos adversos y de reingresar. Estudios futuros nos podrían ayudar a saber hasta qué punto estos pacientes se beneficiarían de una estrategia agresiva al igual que lo hace la población general.

En estudios sobre población añosa, se ha descrito una importante infrautilización de las técnicas de revascularización [70, 108, 109]. Este escenario probablemente cambie en un futuro cercano debido a la evidencia reciente que sugiere un beneficio adicional de la revascularización, especialmente en la población añosa con SCA, sin que esto provoque un aumento de las complicaciones asociadas al procedimiento [72].

No está claro si los pacientes frágiles se benefician de la revascularización en términos de supervivencia o calidad de vida, si bien la evidencia revisada en este documento nos hace pensar que así es. También parece que el tratamiento de la enfermedad coronaria previene de algún modo el desarrollo de un estado de fragilidad, especialmente en los pacientes más añosos [110].

Por último, el tratamiento de la fragilidad y su influencia pronóstica es algo sometido a debate. Parece que los pacientes frágiles se benefician de tratamiento con suplementos nutricionales, entrenamiento cognitivo y entrenamiento físico,

especialmente anaeróbico [111]. Estas terapias disminuyen la prevalencia de fragilidad, especialmente el tratamiento nutricional, si bien no se ha estudiado la influencia pronóstica de las mismas.

VII. Limitaciones del estudio

Este estudio tiene varias limitaciones que tienen que ser comentadas. Es un estudio observacional, bicéntrico con un número modesto de pacientes y recogida de datos prospectiva. El tamaño muestra fue calculado para responder al objetivo principal, sin embargo, no fue suficiente para contestar a varios objetivos secundarios. Hubo 2 pérdidas durante el seguimiento, un 0,01%, que fueron adecuadamente previstas en el cálculo del tamaño muestral.

Los datos recogidos durante el seguimiento fueron limitados, tan sólo para contestar los objetivos propuestos. No se recogió la evolución del status de fragilidad y dependencia tras el ingreso, lo cual habría supuesto importante información adicional.

La medición de la fragilidad se realizó mediante el índice SHARE-FI. Éste índice basa parte de su cuestionario en contestaciones subjetivas del paciente. La falta de mediciones objetivas podría resultar en una evaluación heterogénea de la fragilidad, sesgada por la percepción de cada paciente. Los resultados de la medición de fragilidad no se compartieron con el cardiólogo al cargo del paciente para minimizar la posible interferencia con las decisiones terapéuticas tomadas.

Sería muy interesante extender estas observaciones durante un seguimiento más largo en una muestra mayor de pacientes. Con los resultados obtenidos no podemos

saber si medidas específicas que actúen sobre la fragilidad, como el entrenamiento físico o los suplementos nutricionales, podrían mejorar el pronóstico en este subgrupo de alto riesgo de pacientes con SCA.

7. CONCLUSIONES

- 1.** En torno al 40% de los pacientes de 75 años o mayores ingresados por IAM tipo 1 son frágiles.
- 2.** Los pacientes de 75 años o mayores ingresados por IAM tipo 1 tienen una tasa de mortalidad intrahospitalaria de aproximadamente un 3%, y a 6 meses de un 12%. Su tasa de re-infarto es de aproximadamente el 12% a 6 meses, y de re-hospitalización de más del 35%. Además, tienen una tasa de sangrado mayor del 25%.
- 3.** La fragilidad es un marcador pronóstico independiente de eventos adversos, mortalidad o re-infarto, en pacientes de 75 años o mayores ingresados por IAM tipo 1.
- 4.** El estatus de fragilidad tiene valor pronóstico independiente para predecir el combinado de mortalidad, re-infarto o sangrado mayor en pacientes de 75 años o mayores ingresados por IAM tipo 1.
- 5.** La fragilidad es además un marcador pronóstico independiente de reingreso por cualquier causa en pacientes de 75 años o mayores ingresados por IAM tipo 1.

6. Los pacientes frágiles, pese a tener un perfil de mayor riesgo, reciben con menos frecuencia el tratamiento basado en la evidencia.

7. Los pacientes frágiles de 75 años o mayores, ingresados por IAM tipo 1, tienen una mayor estancia hospitalaria.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Censo poblacional. 2014, *Instituto Nacional de Estadística (INE)*.
2. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, Seeman T, Tracy R, Kop WJ, Burke G, McBurnie MA. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56A(3): M146-156.
3. García-García FJ, G.A.G., Alfaro-Acha A, Amor Andrés MS, De Los Ángeles De La Torre Lanza M, Escribano Aparicio MV, Humanes Aparicio S, Larrion Zugasti JL, Gomez-Serranillo Reus M, Rodríguez-Artalejo F, Rodríguez-Manas L; Toledo Study Group. The prevalence of frailty syndrome in an older population from Spain. The Toledo Study for Healthy Aging. *J Nutr Health Aging* 2011; 15(10): 852-856.
4. Abizanda P, R.L., Sánchez-Jurado PM, Martínez-Reig M, Gómez-Arnedo L, Alfonso SA. Frailty and mortality, disability and mobility loss in a Spanish cohort of older adults: the FRADEA study. *Maturitas* 2012; 74(1): 54-60.
5. Ferrer A, Badía T, Formiga F, Sanz H, Megido MJ, Pujol R; Octabaiz Study Group. Frailty in the Oldest Old: Prevalence and Associated Factors. *J Am Geriatr Soc* 2013; 61(2): 294-296.
6. Garre-Olmo J, C.-P.L., López-Pousa S, de Gracia Blanco M, Vilalta-Franch J. Prevalence of frailty phenotypes and risk of mortality in a community-dwelling elderly cohort. *Age Ageing* 2013; 42(1): 46-51.
7. Morley JE, Vellas B, van Kan GA, Anker SD, Bauer JM, Bernabei R, Cesari M, Chumlea WC, Doehner W, Evans J, Fried LP, Guralnik JM, Katz PR, Malmstrom TK, McCarter RJ, Gutiérrez Robledo LM, Rockwood K, von Haehling S, Vandewoude MF, Walston J. Frailty consensus: a call to action. *J Am Med Dir Assoc* 2013; 14(6): 392-397.

8. Rockwood K, Andrew M, Mitnitski A. A Comparison of Two Approaches to Measuring Frailty in Elderly People. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007; 62A(7): 738–743.
9. Xue QL, Bandeen-Roche K, Vardhan R, Zhou J, Fried LP. Initial Manifestations of Frailty Criteria and the Development of Frailty Phenotype in the Women’s Health and Aging Study II. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008; 63(9): 984-990.
10. Wang C, Bai L. Sarcopenia in the elderly: Basic and clinical issues. *Geriatr Gerontol Int* 2012; 12: 388–396.
11. Evans WJ. What is sarcopenia? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1995; 50: 5–8.
12. Xue QL. The Frailty Syndrome: Definition and Natural History. *Clin Geriatr Med* 2011; 27: 1-15.
13. Gill TM, Gahbauer EA, Allore HG, Han L. Transitions Between Frailty States Among Community-Living Older Persons. *Arch Intern Med* 2006; 166(4): 644-651.
14. Jeffery CA, Shum DWC, Hubbard RE. Emerging drug therapies for frailty. *Maturitas* 2010; 74(1): 21-25.
15. Hubbard RE, Searle SD, Mitnitski A, Rockwood K. Effect of smoking on the accumulation of deficits, frailty and survival in older adults: a secondary analysis from the Canadian Study of Health and Aging. *J Nutr Health Aging* 2009; 13: 468-472.
16. McMillan GJ, Hubbard RE. Frailty in older patients: what physicians need to know. *Q J Med* 2012; 105(11): 1059-1065.
17. Gill TM, Naker DI, Gottschalk M, Peduzzi PN, Allore H, Byers A. A program to prevent functional decline in physically frail, elderly persons who live at home. *N Eng J Med* 2002; 347(14): 1068-1074.

18. Andrew MK, Mitnitski AB, Rockwood K. Social vulnerability, frailty and mortality in elderly people. *PLoS One* 2008; 3: 2232.
19. WHO. World report on disability. Malta: World Health Organization; 2011.
20. Yang M, Ding X, Dong B. The Measurement of Disability in the Elderly: A Systematic Review of Self-Reported Questionnaires. *J Am Med Dir Assoc* 2014; 15: 150e1-150e9.
21. Trigás-Ferrín M, Ferreira-González L, Meijide-Míguez H. Escalas de valoración funcional en el anciano. *Galicia Clínica* 2011; 72(1): 11-16.
22. Katz S, Downs TD, Cash HR, Grotz RC. Progress in development of the index of ADL. *Gerontologist* 1970; 10: 20-30.
23. Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: The Barthel Index. *Md State Med J* 1965; 14: 61-65.
24. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist* 1969; 9(3): 179-186.
25. Singh JA, Borowsky SJ, Nugent S, Murdoch M, Zhao Y, Nelson DB, Petzel R, Nichol KL. Health-related quality of life, functional impairment, and healthcare utilization by veterans: veterans' quality of life study. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53: 108-111.
26. Dunlay SM, Manemann SM, Chamberlain AM, Cheville AL, Jiang R, Weston SA y Roger VL. Activities of Daily Living and Outcomes in Heart Failure. *Circ Heart Fail* 2015; 8: 261-267.
27. Abizanda P, Romero L, Sánchez-Jurado PM, Martínez-Reig M, Alfonso-Silguero SA, Rodríguez-Mañas L. Age, frailty, disability, institutionalization, multimorbidity or comorbidity. Which are the main targets in older adults? *J Nutr Health Aging* 2014; 18(6): 622-627.

28. Ferrucci L, Guralnik JM, Simonsick EM, Salive ME, Corti C, Langlois J. Progressive versus catastrophic disability: a longitudinal view of the disablement process. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1996; 51: M123–M130.
29. de la Rica-Escuín M, González-Vaca J, Varela-Pérez R, Arjonilla-García MD, Silva-Iglesias M, Oliver-Carbonell JL, Abizanda P. Frailty and mortality or incident disability in institutionalized older adults: The FINAL Study. *Maturitas* 2014; 78: 329-334.
30. Topinková E. Aging, Disability and Frailty. *Ann Nutr Met* 2008; 52 (S1): 6-11.
31. Shamliyan T, Talley KMC, Ramakrishnan R, Kane RL. Association of frailty with survival: A systematic literature review. *Ageing Res Rev* 2013; 12: 719-736.
32. Kulminsky AN, Ukraintseva SV, Kulminskaya IV, Arbeev KG, Land K, Yashin AI. Cumulative deficits better characterize susceptibility to death in elderly people than phenotypic frailty: lessons from the Cardiovascular Health Study. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56: 898-903.
33. Gu D, Dupre ME, Sautter J, Zhu H, Liu Y, Yi Z. Frailty and mortality among Chinese at advanced ages. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2009; 64: 279-289.
34. Kane R, Talley KM, Shamliyan T, Pacala JT. Common Syndromes in Older Adults Related to Primary and Secondary Prevention. *Agency for Healthcare Quality and Research* 2011. Rockville.
35. Sudenski S, Perera S, Patel K, Rosano C, Faulkner K, Inzitari M, Brach J, Chandler J, Cawthon P, Nevitt M, Visser M, Kritchevsky S, Badinelli S, Harris T, Newman AB, Cauley J, Ferrucci L, Guralnik J. Gait Speed and Survival in Older Adults. *JAMA* 2011; 305(1): 50-58.
36. Song X, Mitniski A, Rockwood K. Prevalence and 10-year outcomes of frailty in older adults in relation to deficit accumulation. *J Am Geriatr Soc* 2010; 58: 681-687.

37. Chen LK, Che YM, Lin MH, Peng LN, Hwang SJ. Care of elderly patients with diabetes mellitus: A focus on frailty. *Ageing Res Rev* 2010; 9S: S18-S22.
38. Afilalo J, Karunanathan S, Eisenberg MJ, Alexander KP, Bergman H. Role of Frailty in Patients with Cardiovascular Disease. *Am J Cardiol* 2009; 103(11): 1616-1621.
39. Newman AB, Gottdiener JS, McBurnie MA, Hirsch CH, Kop WJ, Tracy R, Walston JD, Fried LP; Cardiovascular Health Study Research Group. Associations of subclinical cardiovascular disease with frailty. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56: M158-M166.
40. Bandeen-Roche K, Xue QL, Ferrucci L, Walston J, Guralnik JM, Chaves P, Zeger SL, Fried LP. Phenotype of frailty: characterization in the Women's Health and Aging Studies. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006; 61: 262-266.
41. Chaves PH, Semba RD, Leng SX, Woodman RC, Ferrucci L, Guralnik JM, Fried LP. Impact of anemia and cardiovascular disease on frailty status of community-dwelling older women: the Women's Health and Aging Studies I and II. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005; 60: 729-735.
42. Woods NF, LaCroix AZ, Gray SL, Aragaki A, Cochrane BB, Brunner RL, Masaki K, Murray A, Newman AB; Women's Health Initiative. Frailty: emergence and consequences in women aged 65 and older in the Women's Health Initiative Observational Study. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53: 1321-1330.
43. Newman AB, Simonsick EM, Naydeck BL, Boudreau RM, Kritchevsky SB, Nevitt MC, Pahor M, Satterfield S, Brach JS, Studenski SA, Harris TB. Association of long-distance corridor walk performance with mortality, cardiovascular disease, mobility limitation, and disability. *JAMA* 2006; 295: 2018-2026.

44. Cacciatore F, Abete P, Mazzella F, Viati L, Della Morte D, D'Ambrosio D, Gargiulo G, Testa G, Santis D, Galizia G, Ferrara N, Rengo F. Frailty predicts long-term mortality in elderly subjects with chronic heart failure. *Eur J Clin Invest* 2005; 35(12): 723-730.
45. Gastelrrutia P, Lupón J, Altimir S, de Antonio M, González B, Cabanes R, Rodríguez M, Urrutia A, Domingo M, Zamora E, Díez C, Coll R, Bayes-Genis A. Fragility is a key determinant of survival in heart failure patients. *Int J Cardiol* 2014; 17: 62-66.
46. Volpato S, Cavalieri M, Sioulis F, Guerra G, Maraldi C, Zuliani G, Fellin R, Guralnik JM. Predictive value of the Short Physical Performance Battery following hospitalization in older patients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2011; 66(1): 89-96.
47. Afilalo J, Eisenberg MJ, Morin JF, Bergman H, Monette J, Noiseux N, Perrault LP, Alexander KP, Langlois Y, Dendukuri N, Chamoun P, Kasparian G, Robichaud S, Gharacholou SM, Boivin JF. Gait speed as an incremental predictor of mortality and major morbidity in elderly patients undergoing cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56(20): 1668-1676.
48. Ewe SH, Ajmone Marsan N, Pepi M, Delgado V, Tamborini G, Muratori M, Ng AC, van der Kley F, de Weger A, Schalij MJ, Fusari M, Biglioli P, Bax JJ. Impact of left ventricular systolic function on clinical and echocardiographic outcomes following transcatheter aortic valve implantation for severe aortic stenosis. *Am Heart J* 2010; 160(6): 1113-1120.
49. Sergi G, Veronese N, Fontana L, De Rui M, Bolzetta F, Zambon S, Corti MC, Baggio G, Toffanello ED, Crepaldi G, Perissinotto E, Manzato E. Pre-frailty and risk of cardiovascular disease in elderly men and women: the pro.v.a. study. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65(10): 976-983.

50. Flint K. Which Came First, the Frailty or the Heart Disease? Exploring the Vicious Cycle. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65(19): 984-986.
51. Rodés-Cabau J, Webb JG, Cheung A, Ye J, Dumont E, Osten M, Feindel CM, Natarajan MK, Velianou JL, Martucci G, DeVarenes B, Chisholm R, Peterson M, Thompson CR, Wood D, Toggweiler S, Gurvitch R, Lichtenstein SV, Doyle D, DeLarochelière R, Teoh K, Chu V, Baine K, Lachapelle K, Cheema A, Latter D, Dumesnil JG, Pibarot P, Horlick E. Long-term outcomes after transcatheter aortic valve implantation: insights on prognostic factors and valve durability from the Canadian multicenter experience. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60(19): 1864-1875.
52. Bouillon K, Kivimaki M, Hamer M, Sabia S, Fransson EI, Singh-Manoux A, Gale CR, Batty GD. Measures of Frailty in population-based studies: an overview. *BMC Geriatrics* 2013; 13: 64.
53. Afilalo J, Alexander KP, Mack MJ, Maurer MS, Green P, Allen LA, Popma JJ, Ferrucci L, Forman DE. Frailty Assessment in the Cardiovascular Care of Older Adults. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63(8): 747-762.
54. Abellan van Kan G, Rolland YM, Morley JE, Vellas B. Frailty: toward a clinical definition. *J Am Med Dir Assoc* 2008; 9: 71-72.
55. Guralnik JM, Ferrucci L, Simonsick EM, Salive ME, Wallace RB. Lower-extremity function in persons over the age of 70 years as a predictor of subsequent disability. *N Engl J Med* 1995; 332(9): 556-561.
56. Ling CH, Taekema D, de Craen AJ, Gussekloo J, Westendorp RG, Maier AB. Handgrip strength and mortality in the oldest old population: The Leiden 85-plus study. *CMAJ* 2010; 182(5): 429-435.

57. Muñoz-Mendoza CL, Cabañero-Martínez MJ, Millán-Calenti JC, Cabrero-García J, López-Sánchez R, Maseda-Rodríguez A. Reliability of 4-m and 6-m walking speed tests in elderly people with cognitive impairment. *Arch Gerontol Geriatr* 2011; 52(2): e67-70.
58. Rockwood K, Mitnitski A. Frailty defined by deficit accumulation and geriatric medicine defined by frailty. *Clin Geriatr Med* 2011; 27(1): 17-26.
59. Rockwood K, Song X, MacKnight C, Bergman H, Hogan DB, McDowell I, Mitnitski A. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ* 2005; 173(5): 489-495.
60. Abellan van Kan G, Rolland Y, Bergman H, Morley JE, Kritchevsky SB, Vellas B. The I.A.N.A Task Force on frailty assessment of older people in clinical practice. *J Nutr Health Aging* 2008; 12(1): 29-37.
61. Pialoux T, Goyard J, Lesourd B. Screening tools for frailty in primary health care: a systematic review. *Geriatr Gerontol Int* 2012; 12(2): 189-197.
62. Romero-Ortuno R, Walsh CD, Lawlor BA, Kenny RA. A frailty instrument for primary care: findings from the Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe (SHARE). *BMC Geriatr* 2010; 10: 57.
63. Santos-Eggimann B, Cuénoud P, Spagnoli J, Junod J. Prevalence of frailty in middle-aged and older community-dwelling Europeans living in 10 countries. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009; 64(6): 675-681.
64. Romero-Ortuno R, Soraghan C. A Frailty Instrument for primary care for those aged 75 years or more: findings from the Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe, a longitudinal population-based cohort study (SHARE-FI75+). *BMJ Open* 2014; 4(12): e006645.

65. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, Ferguson TB, Ford E, Furie K, Gillespie C, Go A, Greenlund K, Haase N, Hailpern S, Ho PM, Howard V, Kissela B, Kittner S, Lackland D, Lisabeth L, Marelli A, McDermott MM, Meigs J, Mozaffarian D, Mussolino M, Nichol G, Roger VL, Rosamond W, Sacco R, Sorlie P, Stafford R, Thom T, Wasserthiel-Smoller S, Wong ND, Wylie-Rosett J; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Executive summary: heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2010; 121: 948-954.
66. Ferreira-González I. Epidemiología de la enfermedad coronaria. *Rev Esp Cardiol* 2014; 67: 139-144.
67. Dégano IR, Elosua R, Marrugat J. Epidemiología del síndrome coronario agudo en España: estimación del número de casos y la tendencia de 2005 a 2049. *Rev Esp Cardiol* 2013; 66: 472-481.
68. Alexander KP, Newby LK, Cannon CP, Armstrong PW, Gibler WB, Rich MW, Van de Werf F, White HD, Weaver WD, Naylor MD, Gore JM, Krumholz HM, Ohman EM; American Heart Association Council on Clinical Cardiology; Society of Geriatric Cardiology. 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(19): 2549-2569.
69. Alexander KP, Newby LK, Armstrong PW, Cannon CP, Gibler WB, Rich MW, Van de Werf F, White HD, Weaver WD, Naylor MD, Gore JM, Krumholz HM, Ohman EM; American Heart Association Council on Clinical Cardiology; Society of Geriatric Cardiology. 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(19): 2570-2589.
70. Velders MA, James SK, Libungan B, Sarno G, Fröbert O, Carlsson J, Schalij MJ, Albertsson P, Lagerqvist B. Prognosis of elderly patients with ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention in 2001 to 2011: A report from the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR) registry. *Am Heart J* 2014; 167(5): 666-673.
71. Zaman MJ, Stirling S, Shepstone L, Ryding A, Flather M, Bachmann M, Myint PK. The association between older age and receipt of care and outcomes in patients with acute coronary syndromes: a cohort study of the Myocardial Ischaemia National Audit Project (MINAP). *Eur Heart J* 2014; 35(23): 1551-1558.
72. Tegn N, Abdelnoor M, Aaberge L, Endresen K, Smith P, Aakhus S, Gjertsen E, Dahl-Hofseth O, Ranhoff AH, Gullestad L, Bendz B. Invasive versus conservative strategy in patients aged 80 years or older with non-ST-elevation myocardial infarction or unstable angina pectoris (After Eighty study): an open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 1057-1065.
73. Capodanno D, Caggegi A, Capranzano P, Milino V, Chisari A, Mangiameli A, Monaco S, Barrano G, Di Salvo ME, Tamburino C. Comparative one-year effectiveness of percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting in patients <75 versus ≥75 years with unprotected left main disease (from the CUSTOMIZE Registry). *Am J Cardiol* 2012; 110(10): 1452-1458.
74. Koester R, Kaehler J, Meinertz T. Ivabradine for the treatment of stable angina pectoris in octogenarians. *Clin Res Cardiol* 2011; 100(2): 121-128.

75. Reffelmann T, Kloner RA. Ranolazine: an anti-anginal drug with further therapeutic potential. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2010; 8(3): 319-329.
76. Husted S, James S, Becker RC, Horrow J, Katus H, Storey RF, Cannon CP, Heras M, Lopes RD, Morais J, Mahaffey KW, Bach RG, Wojdyla D, Wallentin L; PLATO study group. Ticagrelor versus clopidogrel in elderly patients with acute coronary syndromes: a substudy from the prospective randomized PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012; 5(5): 680-688.
77. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman EM; TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361(11): 1045-1054.
78. Fleg JL, Forman DE, Berra K, Bittner V, Blumenthal JA, Chen MA, Cheng S, Kitzman DW, Maurer MS, Rich MW, Shen WK, Williams MA, Zieman SJ; American Heart Association Committees on Older Populations and Exercise Cardiac Rehabilitation and Prevention of the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Lifestyle and Cardiometabolic He. Secondary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease in older adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2013; 128(22): 2422-2446.
79. Shanmugasundaram M, Rough SJ, Alpert JS. Dyslipidemia in the elderly: should it be treated? *Clin Cardiol* 2010; 33(1): 4-9.
80. Fletcher GF, Ades PA, Kligfield P, Arena R, Balady GJ, Bittner VA, Coke LA, Fleg JL, Forman DE, Gerber TC, Gulati M, Madan K, Rhodes J, Thompson PD, Williams MA; American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee of the Council on Clinical Cardiology, Council on Nutrition, Physical

Activity and Metabolism, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, and Council on Epidemiology and Prevention. Exercise standards for testing and training: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2013; 128(8):873-934.

81. Thygesen K, Alpert JS, White HD; Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction, Jaffe AS, Apple FS, Galvani M, Katus HA, Newby LK, Ravkilde J, Chaitman B, Clemmensen PM, Dellborg M, Hod H, Porela P, Underwood R, Bax JJ, Beller GA, Bonow R, Van der Wall EE, Bassand JP, Wijns W, Ferguson TB, Steg PG, Uretsky BF, Williams DO, Armstrong PW, Antman EM, Fox KA, Hamm CW, Ohman EM, Simoons ML, Poole-Wilson PA, Gurfinkel EP, Lopez-Sendon JL, Pais P, Mendis S, Zhu JR, Wallentin LC, Fernández-Avilés F, Fox KM, Parkhomenko AN, Priori SG, Tendera M, Voipio-Pulkki LM, Vahanian A, Camm AJ, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Morais J, Brener S, Harrington R, Morrow D, Lim M, Martinez-Rios MA, Steinhubl S, Levine GN, Gibler WB, Goff D, Tubaro M, Dudek D, Al-Attar N. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2007; 116(22): 2634-2653.
82. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40: 373-383.
83. Kojima G. Frailty as a Predictor of Future Falls Among Community-Dwelling Older People: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Med Dir Assoc* 2015; 16(12): 1027-1033.

84. Wong YY, McCaul KA, Yeap BB, Hankey GJ, Flicker L. Low vitamin D status is an independent predictor of increased frailty and all-cause mortality in older men: The Health in Men Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(9): 3821-3828.
85. Vogt S, Decke S, de Las Heras Gala T, Linkohr B, Koenig W, Ladwig KH, Peters A, Thorand B. Prospective association of vitamin D with frailty status and all-cause mortality in older adults: Results from the KORA-Age Study. *Prev Med* 2015; 73: 40-46.
86. Ekerstad N, Swahn E, Janzon M, Alfredsson J, Löfmark R, Lindenberg M, Andersson D, Carlsson P. Frailty is independently associated with 1-year mortality for elderly patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur J Prev Cardiol* 2014; 21(10): 1216-1224.
87. Ekerstad N, Swahn E, Janzon M, Alfredsson J, Löfmark R, Lindenberg M, Carlsson P. Frailty is independently associated with short-term outcomes for elderly patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Circulation* 2011; 124(22): 2397-2404.
88. Sanchis J, Bonanad C, Ruiz V, Fernández J, García-Blas S, Mainar L, Ventura S, Rodríguez-Borja E, Chorro FJ, Hermenegildo C, Bertomeu-González V, Núñez E, Núñez J. Frailty and other geriatric conditions for risk stratification of older patients with acute coronary syndrome. *Am Heart J* 2014; 168(5): 784-791.
89. Kang L, Zhang SY, Zhu WL, Pang HY, Zhang L, Zhu ML, Liu XH, Liu YT. Is frailty associated with short-term outcomes for elderly patients with acute coronary syndrome? *J Geriatr Cardiol* 2015; 12(6): 662-667.
90. White HD, Westerhout CM, Alexander KP, Roe MT, Winters KJ, Cyr DD, Fox KA, Prabhakaran D, Hochman JS, Armstrong PW, Ohman for the TRILOGY ACS

investigators. Frailty is associated with worse outcomes in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: Insights from the TaRgeted platelet Inhibition to cLarify the Optimal strateGy to medically manage Acute Coronary Syndromes (TRILOGY ACS) trial. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2016; 5(3): 231-242.

91. Hjalmarson A, Gilpin EA, Kjekshus J, Schieman G, Nicod P, Henning H, Ross J Jr. Influence of heart rate on mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990; 65(9): 547-553.
92. Killip T 3rd, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two-year experience with 250 patients. *Am J Cardiol* 1967; 20(4): 457-464.
93. Sujino Y, Tanno J, Nakano S, Funada S, Hosoi Y, Senbonmatsu T, Nishimura S. Impact of hypoalbuminemia, frailty, and body mass index on early prognosis in older patients (≥ 85 years) with ST-elevation myocardial infarction. *J Cardiol* 2015; 66(3): 263-268.
94. Graham MM, Galbraith PD, O'Neill D, Rolfson DB, Dando C, Norris CM. Frailty and Outcome in Elderly Patients with Acute Coronary Syndrome. *Can J Cardiol* 2013; 29: 1610-1615.
95. Manoukian SV, Feit F, Mehran R, Voeltz MD, Ebrahimi R, Hamon M, Dangas GD, Lincoff AM, White HD, Moses JW, King SB 3rd, Ohman EM, Stone GW. Impact of Major Bleeding on 30-Day Mortality and Clinical Outcomes in Patients With Acute Coronary Syndromes: an analysis from the ACUITY trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49(12): 1362-1368.
96. Rao SV, O'Grady K, Pieper KS, Granger CB, Newby LK, Van de Werf F, Mahaffey KW, Califf RM, Harrington RA. Impact of bleeding severity on clinical outcomes among patients with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2005; 96(9): 1200-1206.

97. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO) IIb investigators. A comparison of recombinant hirudin with heparin for the treatment of acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1996; 335(11): 775-782.
98. 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(7): 436-443.
99. Global Organization Network (PARAGON)-B Investigators. Randomized, placebo-controlled trial of titrated intravenous lamifiban for acute coronary syndromes. *Circulation* 2002; 105(3): 316-321.
100. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, Bax JJ, Borger MA, Brotons C, Chew DP, Gencer B, Hasenfuss G, Kjeldsen K, Lancellotti P, Landmesser U, Mehilli J, Mukherjee D, Storey RF, Windecker S, Baumgartner H, Gaemperli O, Achenbach S, Agewall S, Badimon L, Baigent C, Bueno H, Bugiardini R, Carerj S, Casselman F, Cuisset T, Erol Ç, Fitzsimons D, Halle M, Hamm C, Hildick-Smith D, Huber K, Iliodromitis E, James S, Lewis BS, Lip GY, Piepoli MF, Richter D, Rosemann T, Sechtem U, Steg PG, Vrints C, Luis Zamorano J. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016; 37(3): 267-315.
101. Ariza-Solé A, Formiga F, Lorente V, Sánchez-Salado JC, Sánchez-Elvira G, Roura G, Sánchez-Prieto R, Vila M, Moliner P, Cequier A. Efficacy of bleeding risk scores in

- elderly patients with acute coronary syndromes. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2014; 67(6): 463-470.
102. Dodson JA, Arnold SV, Gosch KL, Gill TM, Spertus JA, Krumholz HM, Rich MW, Chaudhry SI, Forman DE, Masoudi FA, Alexander KP. Slow Gait Speed and Risk of Mortality or Hospital Readmission After Myocardial Infarction in the Translational Research Investigating Underlying Disparities in Recovery from Acute Myocardial Infarction: Patients' Health Status Registry. *J Am Geriatr Soc* 2016; 64(3): 596-601.
103. Kahlon S, Pederson J, Majumdar SR, Belga S, Lau D, Fradette M, Boyko D, Bakal JA, Johnston C, Padwal RS, McAlister FA. Association between frailty and 30-day outcomes after discharge from hospital. *CMAJ* 2015; 187(11): 799-804.
104. Teixeira A, Arrigo M, Tolppanen H, Gayat E, Laribi S, Metra M, Seronde MF, Cohen-Solal A, Mebazaa A. Management of acute heart failure in elderly patients. *Arch Cardiovasc Dis* 2016; 109(6-7): 422-430.
105. Eastwood CA, Quan H, Howlett JG, King-Shier KM. Factors Associated With 7-Day Rehospitalization After Heart Failure Admission. *J Cardiovasc Nurs* 2016 [Epub ahead of print]. DOI: 10.1097/JCN.0000000000000347.
106. Pugh JA, Wang CP, Espinoza SE, Noël PH, Bollinger M, Amuan M, Finley E, Pugh MJ. Influence of frailty-related diagnoses, high-risk prescribing in elderly adults, and primary care use on readmissions in fewer than 30 days for veterans aged 65 and older. *J Am Geriatr Soc* 2014; 62(2): 291-298.
107. Lisiak M, Uchmanowicz I, Wontor R. Frailty and quality of life in elderly patients with acute coronary syndrome. *Clin Interv Aging* 2016; 11: 553-562

108. Rosengren A, Wallentin L, Simoons M, Gitt AK, Behar S, Battler A, Hasdai D. Age, clinical presentation, and outcome of acute coronary syndromes in the Euroheart Acute Coronary Syndrome survey. *Eur Heart J* 2006; 27: 789–795.
109. Bagnall AJ, Goodman SG, Fox KA, Yan RT, Gore JM, Cheema AN, Huynh T, Chauret D, Fitchett DH, Langer A, Yan AT; Canadian Acute Coronary Syndrome Registry I and II Investigators; Canadian Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE/GRACE2) Investigators. Influence of age on use of cardiac catheterization and associated outcomes in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2009; 103: 1530–1536.
110. Freiheit EA, Hogan DB, Patten SB, Wunsch H, Anderson T, Ghali WA, Knudtson M, Maxwell CJ. Frailty Trajectories After Treatment for Coronary Artery Disease in Older Patients. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2016; 9(3): 230-238.
111. Ng TP, Feng L, Nyunt MS, Feng L, Niti M, Tan BY, Chan G, Khoo SA, Chan SM, Yap P, Yap KB. Nutritional, Physical, Cognitive, and Combination Interventions and Frailty Reversal Among Older Adults: A Randomized Controlled Trial. *Am J Med* 2015; 128(11): 1225-1236.

9. ANEXOS

I. Artículos científicos publicados en el contexto del proyecto de investigación

Artículo 1

Original scientific paper



Frailty is a short-term prognostic marker in acute coronary syndrome of elderly patients

European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care
1–7

© The European Society of Cardiology 2016

Reprints and permissions:

sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav

DOI: 10.1177/2048872616644909

acc.sagepub.com



Gonzalo Luis Alonso Salinas¹, Marcelo Sanmartín Fernández¹,
Marina Pascual Izco¹, Roberto Martín Asenjo²,
Alejandro Recio-Mayoral³, Luis Salvador Ramos⁴,
Domingo Marzal Martín⁴, Asunción Camino López¹,
Manuel Jiménez Mena¹ and José Luis Zamorano Gómez¹

Abstract

Background: Frailty is a biological condition that reflects a state of decreased physiological reserve and vulnerability to stressors. The role of frailty in acute coronary syndrome patients has not been fully explored. Our study aims to assess the prevalence of frailty and its impact on in-hospital adverse outcomes of patients aged ≥ 75 years admitted for acute coronary syndrome.

Methods: This prospective, observational study included patients aged ≥ 75 years admitted due to type I myocardial infarction in four tertiary hospitals. Frailty was assessed by the SHARE-FI index. The primary endpoint was the combination of in-hospital death or non-fatal myocardial (re)infarction. Secondary endpoints included the assessment of individual rates of (re)infarction, mortality, stroke, major bleeding and the combination of in-hospital death, (re)infarction and mortality.

Results: A total of 202 patients were analysed. Frail patients ($n=71$, 35.1%) were older, more often women, had higher rates of comorbidities, and a higher risk profile according to GRACE, TIMI and CRUSADE scores at admission. The primary endpoint was significantly more frequent among frail patients (9.9% vs. 1.5%; $P=0.006$), as well as the combination of death, myocardial infarction and stroke (11.3% vs. 1.5%; $P=0.002$), driven mainly by a higher mortality rate (8.5% vs 0.8%; $P=0.004$). On multivariate analysis, frailty phenotype was an independent predictor of major adverse cardiac events (odds ratio 7.13; 95% confidence interval 1.43–35.42).

Conclusions: Over one third of elderly patients with high-risk acute coronary syndrome are frail. Frailty phenotype is an important and independent prognostic marker in these patients.

Keywords

Acute coronary syndrome, acute myocardial infarction, elderly, frailty

Date received: 21 January 2016; accepted: 28 March 2016; Final Disposition Set: 28 March 2016

Introduction

Over 40% of patients admitted for acute coronary syndromes (ACS) are ≥ 75 years old. It is well recognised that advanced age is an important marker of adverse cardiovascular and bleeding events.¹ Due to frequent variations in 'biological age', comorbid conditions and patient or caregivers' preferences, treatment strategies in these patients are frequently individualised. There are few objective

¹Department of Cardiology, University Alcalá de Henares, Spain

²Department of Cardiology, Hospital 12 de Octubre, Spain

³Department of Cardiology, Hospital Virgen Macarena, Spain

⁴Department of Cardiology, Hospital de Mérida, Spain

Corresponding author:

Gonzalo Luis Alonso Salinas, Cardiology Department, Hospital Ramón y Cajal, Ctra. de Colmenar Viejo Km. 9, 100, 28034, Madrid, Spain.
Email: Gonzalol.alonso@gmail.com

specific indexes that can be used for risk stratification in elderly patients with ACS, although the decision-making process in this population is commonly influenced by an 'eye-ball' assessment of overall physical conditions.

In spite of the rapidly increasing prevalence of ACS among the elderly, there is a paucity of randomised studies specifically addressing this subgroup.² From multinational clinical trials, only 9–15% of patients with myocardial infarction (MI) were older than 75 years,^{3–6} in contrast to 30–50% of patients in real-world data from multinational registries.^{7–9}

Frailty is a biological condition of decreased reserve and resistance to stressors, leading to loss of homeostatic capability and vulnerability to adverse outcomes.^{10,11} Frailty evaluation helps in predicting disability, hospitalisation and mortality among elderly patients presenting to primary care and is also useful before interventional or surgical procedures.^{12,13} However, the possible interaction between frailty status and outcomes in ACS patients has not been thoroughly explored. Frailty assessment at admission could provide useful prognostic information, refining risk stratification and helping the decision-making process. Accordingly, we recorded the frailty phenotype status using the Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe – Frailty Index (SHARE-FI) in consecutive elderly patients with type 1 MI in a multicentre registry in four Spanish hospitals. SHARE-FI evaluates exhaustion, appetite, fatigue, physical activity and handgrip strength and can easily be performed in ACS patients subjected to bed rest.^{14–16}

The aim of our study was to determine the prevalence of frailty using SHARE-FI, and its impact on hospital adverse outcomes of patients aged 75 years or more who were admitted for ACS.

Materials and methods

This prospective, observational study was performed in four tertiary-level hospitals in Spain. Recruitment was conducted from October 2013 to June 2015. Ethical committees and clinical research approved the study protocol in each institution. Patients included were those aged ≥ 75 years admitted due to type 1 MI according to the American College of Cardiology/American Heart Association/European Society of Cardiology/World Heart Federation universal definition¹⁷ and who agreed to participate by signing a specific informed consent.

Exclusion criteria were severe cognitive impairment, inadequate communication causing survey answering difficulties, impossibility to measure handgrip strength, cardiogenic shock or prolonged electrical/haemodynamic instability at presentation, and limited life expectancy due to oncological diseases. Frailty status evaluation was obtained within the first 48 hours of admission. Pharmacological treatment and selection of an invasive or

conservative strategy were performed without interference of frailty measurements or any study procedures.

Baseline data, including demographic, anthropometric, clinical details, Killip–Kimball classification and laboratory results were collected at admission.

ACS prognostic scales GRACE, TIMI and CRUSADE were also recorded. The GRACE risk score uses eight independent predictors of death or the combined outcome of death and MI, both in hospital and at 6 months: age, admission heart rate and systolic blood pressure, Killip–Kimball class, the initial serum creatinine concentration, cardiac arrest at admission, ST-segment deviation and elevated cardiac markers. These predictors are incorporated into a continuous model. A GRACE risk score greater than 140 identifies high-risk patients who have greater benefit from an early invasive strategy.¹⁸ The TIMI risk score is a semi-quantitative score that includes seven variables: age > 65 years, three or more cardiovascular risk factors, known $\geq 50\%$ coronary artery stenosis, aspirin use within last 7 days, ≤ 24 hours angina, ≥ 0.5 mm ST-segment deviation and positive cardiac markers. One point is given for each predictor. TIMI punctuation predicts 14-day risk of the composite endpoint of death, MI and urgent revascularisation.¹⁹ The CRUSADE bleeding score identifies eight independent predictors of major bleeding (intracranial haemorrhage, retroperitoneal bleed, haematocrit drop $\geq 12\%$, or the need for red blood cells transfusion) during ACS hospitalisation: baseline haematocrit $< 36\%$, creatinine clearance, heart rate, female sex, signs of heart failure at admission, systolic blood pressure ≤ 110 mmHg or ≥ 180 mmHg, prior vascular disease and diabetes mellitus. A CRUSADE score of 20 or less defines a very low risk of severe bleeding (3.1%), whereas punctuation over 50 defines a very high risk (19.5%).²⁰

Last-year falls were recorded as an indirect marker of frailty. The dependence level was assessed by the Katz index of independence in activities of daily living, which ranks adequacy of self-performance of bathing, dressing, toileting, transferring, continence and feeding. Dependency was defined as a Katz activities of daily living punctuation of B or higher.²¹ The burden of concomitant diseases was quantified using the Charlson comorbidity index, which is based on the assignment of comorbidities observed in patients in one of several categories. According to these categories, a weighed score is assigned to each comorbidity on the basis of the relative risk of 1-year mortality.²²

Frailty assessment was performed by the SHARE-FI index. The SHARE-FI index is based on a standardised questionnaire addressing self-perceived fatigue, appetite, lack of energy or slowness, physical activity and handgrip strength measurement. SHARE-FI variables were recorded as follows: self-perceived fatigue was identified as a positive response to the question 'in the last month, have you had too little energy to do the things you wanted to do?'; diminution of appetite asking 'have you been eating more

or less than usual?'; lack of energy or slowness as a positive answer to 'because of a health problem, do you have difficulty walking 100 m or climbing one flight of stairs without resting in the last 3 months?'; and physical activity as an ordinal variable with the question 'how often do you engage in activities that require a moderate level of energy such as cleaning the car, or doing a walk?'. Bilateral handgrip strength measurement was performed using the Smedley spring hand dynamometer (Saehan Corporation, Seoul, South Korea).¹⁴

The SHARE-FI index is validated for the European population.^{14–16} According to SHARE-FI results, patients can be classified as 'frail', 'pre-frail' and 'non-frail'. For the purpose of this study two groups were distinguished: frail patients and non-frail patients (composed of SHARE-FI 'pre-frail' and 'non-frail' patients).

Endpoints

The primary endpoint was the combination of non-fatal (re)infarction or cardiac mortality (major adverse cardiac events; MACE) during admission. Secondary endpoints included (re)infarction, death rate, stroke, the combination of non-fatal (re)infarction, mortality and stroke (major adverse cardiac and cerebrovascular events; MACCE) and major bleeding. Major bleeding was defined as a drop of ≥ 3 g/dl of haemoglobin attributable to blood loss or the need for surgery or any transfusions during hospitalisation.

Statistical analysis

Sample size estimation assumed a prevalence of frail phenotype of 50% in the ≥ 75 -year-old high-risk ACS population,²³ major adverse event odds ratio (OR) of 2.2 for the frail population²⁴ and major adverse event rates of 15% for non-frail population. Thus, 217 patients would be needed ($\alpha=0.05$; $\beta=0.2$; two-sided contrast).

Categorical variables were described as frequencies and percentages. Continuous variables were described by mean \pm standard deviation (SD), and median (Q1–Q3) for cases with skewed distribution. Statistical differences between groups were assessed using the χ^2 test and Fisher's exact test when appropriate for categorical variables, Student's t-test for continuous variables of normal distribution or the Mann–Witney U test for non-normal distribution. A two-sided $P<0.05$ was considered significant.

Multiple logistic regression analysis was used to evaluate the possible association between frailty phenotype and predefined primary and secondary endpoints. The model was adjusted for each endpoint-associated covariate in univariable analysis. We estimated adjusted ORs and 95% confidence intervals (CI).

All the statistical analyses were performed using statistical package for social sciences V.22.0, statistical software (SPSS, Chicago, Illinois, USA).

Results

Baseline and in-hospital characteristics

Between October 2013 and June 2015, a total of 734 type 1 MIs were recorded, 258 of which were in patients aged ≥ 75 years. Of these 258 possible candidates, 202 (78.2%) complied with all inclusion criteria and were included. SHARE-FI characterisation allowed classification into frail ($n=71$, 35.1%), pre-frail ($n=74$, 36.6%) and non-frail patients ($n=57$, 28.2%). For the purpose of this study, we considered pre-frail and non-frail as the total non-frail population ($n=131$, 64.9%).

Table 1 provides past history details for all participants. Frail patients were more commonly older, of female gender, had higher rates of insulin-dependent diabetes and higher rates of comorbidities and dependence status. Table 2 provides overall risk estimates and general admission data for all included patients. At admission, frail patients had a higher risk profile according to GRACE, TIMI and CRUSADE scores, and presented with higher rates of heart failure. There were important differences in the management choice at admission: an invasive strategy, with early catheterisation, was selected in 93.1% of non-frail patients, versus 66.2% in frail patients ($P<0.001$).

Frailty phenotype and impact on in-hospital outcomes

Table 3 shows differences in the parameters measured by the SHARE-FI questionnaire.

Frail patients had a higher rate of important in-hospital complications compared to non-frail patients. MACE was significantly higher, as well as the combination of MACE and stroke (MACCE), driven mainly by a higher all-cause mortality rate (8.5% vs. 0.8%; $P=0.004$). The frail population also showed significantly higher rates of in-hospital major bleeding (Table 4).

After adjustment for confounding factors by multivariate analysis, including age, gender, creatinine, GRACE index and diabetes mellitus, frailty was as an independent marker of inpatient mortality (adjusted OR 12.1; 95% CI 1.4–103), MACE (adjusted OR 7.1; 95% CI 1.4–35) and MACCE (adjusted OR 8.2; 95% CI 1.7–39.7) (Table 5). In multivariate analysis frailty was not significantly associated with major bleeding or the combination of major bleedings and MACE.

Discussion

The main finding of this study is that frailty is an important prognostic marker of in-hospital mortality and major cardiovascular events in elderly patients with high-risk ACS. This prognostic value is independent of age, creatinine, GRACE index and diabetes mellitus.

Table 1. Baseline clinical data.

	Frail (n=71)	Non-frail (n=131)	P value
Age (mean±SD; years)	83.8±5.7	81.6±4.1	0.005
Women (%)	36 (50.7%)	45 (34.4%)	0.024
Body mass index (mean±SD; kg/m²)	27.6 ± 5.6	26.9 ± 3.7	0.387
Hypertension (%)	63 (88.7%)	110 (84%)	0.357
Diabetes mellitus (%)	39 (54.9%)	51 (38.9%)	0.029
Non-insulin dependent DM (%)	22 (31.0%)	40 (30.5%)	0.947
Insulin dependent DM (%)	17 (23.9%)	11 (8.4%)	0.002
Dyslipidaemia (%)	39 (54.9%)	60 (45.8%)	0.215
Smoking (%)	18 (25.4%)	56 (42.7%)	0.014
Dependence (%)	40 (56.3%)	4 (3.1%)	0.000
Last-year falls (%)	42 (59.2%)	26 (19.8%)	0.000
Previous myocardial infarction (%)	25 (35.2%)	27 (20.6%)	0.023
Previous angioplasty (%)	15 (21.1%)	11 (8.4%)	0.010
Previous CABG (%)	4 (5.6%)	6 (4.6%)	0.742
Previous stroke (%)	7 (9.9%)	14 (10.7%)	0.854
Peripheral artery disease (%)	15 (21.1%)	15 (11.5%)	0.065
Atrial fibrillation (%)	15 (21.1%)	31 (23.7%)	0.681
Previous heart failure (%)	16 (22.5%)	9 (6.9%)	0.001
Charlson index (mean±SD)	8.4±2.2	6.6±1.5	0.000
Previous treatment			
ACE inhibitors or ARB (%)	42 (60.0%)	79 (61.7%)	0.813
Beta-blockers (%)	31 (44.3%)	49 (38.3%)	0.410
Dual antiplatelet therapy (%)	12 (16.9%)	18 (13.7%)	0.546
Anticoagulation (%)	13 (18.6%)	28 (21.9%)	0.583
Loop diuretics (%)	30 (42.9%)	27 (21.1%)	0.001

DM: diabetes mellitus; CABG: coronary artery bypass grafting; ACE: angiotensin-converting enzyme; ARB: angiotensin receptor blocker.

Our results are in accordance with previous observations that support the relationship between a frail phenotype and poor outcomes in ACS. Ekerstad et al.¹³ adapted the Canadian Study of Health and Aging Clinical Frailty Scale (CSHA-CFS) to evaluate the frailty status in a population of 307 non-ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) elderly patients. In contrast with the objective measurement of strength and self-perceived energy provided by the SHARE-FI method used in our study, the CSHA-CFS is based on subjective clinical judgement and was recorded at least in part from information provided by patients' files. Despite these limitations, frailty was independently associated with in-hospital mortality and significant comorbidity. Frailty has also been correlated to worse hospital outcomes in STEMI. Sujino et al.²⁵ recently found a correlation between in-hospital mortality and frailty status, also measured with the CSHA-CFS score in 62 STEMI patients aged ≥85 years.

Patients ≥65 years old included in the TaRgeted platelet Inhibition to cLarify the Optimal strateGY to medically manage Acute Coronary Syndromes (TRILOGY ACS) study were classified as frail, pre-frail and non-frail based on a five-point self-recorded questionnaire.²⁶ Using this method, only 4.7% of included patients were classified as

frail. After adjustment for baseline characteristics and GRACE classification, frailty was significantly associated with the combination of death, MI and stroke in this population of non-invasively managed elderly patients.

Despite a much higher rate of important bleeding complications in the frail population in our study (19.7% vs. 9.2%), we could not find an independent correlation between these two variables; a situation most likely related to the size of the sample included. However, similar to our data, there is no clear evidence in previous studies of such a correlation.^{25,27} Although a greater propensity to adverse outcomes following invasive procedures is intrinsic to the frail definition, more studies are needed to help define the benefit/risk balance in this important population.

In spite of a much higher risk profile, frail patients in our series were less frequently managed with an invasive strategy (in-hospital catheterisation 66.2% vs. 93.1%; $P=0.000$). These findings are in accordance with multinational registries that have found important underutilisation of revascularisation techniques among elderly patients with high-risk ACS.^{1,8,24,28} This scenario might possibly change in the future because of recent data suggesting an additional benefit of complete revascularisation in elderly patients with ACS.^{9,29}

Table 2. Overall risk estimation and general admission data.

Risk assesment at admission			
	Frail (n=71)	Non-frail (n=131)	P value
GRACE score (mean±SD)	154.4±23.1	141±20.6	0.000
TIMI score (mean±SD)	4.6±1.1	3.4±1.1	0.000
CRUSADE score (mean±SD)	48.2±14.5	34.1±12.9	0.000
STEMI (%)	21 (29.6%)	46 (35.1%)	0.425
Killip–Kimball I (%)	26 (36.6%)	93 (71.0%)	0.000
II (%)	36 (50.7%)	31 (23.7%)	
III (%)	9 (12.7%)	7 (5.3%)	
Admission SBP (mean±SD; mmHg)	137.5±29.2	137.7±24.9	0.958
Admission HR (mean±SD; lpm)	83.7±19.4	74±16.3	0.001
Severe left ventricular dysfunction (%)	7 (10.8%)	4 (3.3%)	0.040
Laboratory parameters			
Admission glucose level (mean±SD; mg/dl)	164.8±70.665	146.8±58	0.053
Admission leukocytes (mean±SD; U×10³/l)	9331.4±3433.5	10603.6±14026.3	0.453
Admission CRP (mean±SD; mg/l)	65.5±82.1	31.2±53.5	0.010
Maximum creatinine (mean±SD; mg/dl)	1.6±1.1	1.1±0.4	0.001
Maximum BNP (mean±SD; pg/ml)	873.2±766.3	596.6±804.9	0.018
Thyroid-stimulating hormone (mean±SD; mIU/l)	1.5±1.2	1.7±1.2	0.640
1,25 hydroxi-Vitamin D (mean ± SD; ng/ml)	43.3±34.0	53.1±38.6	0.666
Procedural data			
Catheterisation (%)	47 (66.2%)	122 (93.1%)	0.000
Culprit vessel revascularisation (%)	31 (43.7%)	91 (69.5%)	0.000
Complete revascularisation (%)	20 (28.2%)	61 (46.6%)	0.011
Post-procedural data			
Hospital stay (mean±SD; days)	6.8±5.5	10.0±33.3	0.666

STEMI: ST-segment elevation myocardial infarction; SBP: systolic blood pressure; HR: heart rate; CRP: C-reactive protein; BNP: brain natriuretic peptide.

Table 3. SHARE-FI questionnaire results.

	Frail (n=71)	Non-frail (n=131)	P level
Exhaustion (%)	53 (74.6%)	47 (35.9%)	0.000
Loss of appetite			0.000
Lower (%)	41 (57.7%)	11 (8.4%)	
Similar (%)	30 (42.3%)	119 (90.8%)	
Higher (%)	0 (0%)	1 (0.8%)	
Grip strength – right hand (mean±SD; kg)	13.4±7.9	21.9±8.5	0.000
Grip strength – left hand (mean±SD; kg)	12.8±7.4	20±7.6	0.000
Difficulty walking 100 m (%)	59 (83.1%)	21 (16%)	0.000
Difficulty climbing one flight of stairs without resting (%)	60 (84.5%)	35 (26.4%)	0.000
Physical activities			
Hardly ever or never (%)	42 (59.2%)	5 (3.8%)	
1–3 Times a month (%)	6 (8.5%)	2 (1.5%)	
Once a week (%)	8 (11.3%)	2 (1.5%)	
>3 Times per week (%)	15 (21.1%)	122 (93.1%)	
Score (mean±SD)	4.08±1.05	0.76±1.07	0.000

Limitations

This study has some limitations that have to be pointed out. This is an observational, multicentre study with a modest number of patients and prospectively collected data.

The SHARE-FI index is based on self-reported items, which forms the basis for four out of five items, all except handgrip strength. The lack of objective measures may result in a heterogeneous frailty assessment, which is biased by the subjectivity of each patient. The results of frailty

Table 4. Primary and secondary endpoints results; univariable analysis.

	Frail (n=71)	Non-frail (n=131)	OR (95% CI)	P value
All-cause mortality (%)	6 (8.5%)	1 (0.8%)	12.0 (1.4–101.8)	0.004
Re-infarction (%)	1 (1.4%)	1 (0.8%)	0.7 (0.1–30.1)	0.663
Stroke (%)	1 (1.4%)	0 (0%)	–	0.173
Major bleeding (%)	14 (19.7%)	12 (9.2%)	2.4 (1.1–5.6)	0.032
MACE (%)	7 (9.9%)	2 (1.5%)	7.1 (1.4–34.9)	0.006
MACCE (%)	8 (11.3%)	2 (1.5%)	8.2 (1.7–39.7)	0.002
Combined MACE and major bleeding (%)	17 (23.9%)	13 (9.9%)	2.9 (1.3–6.3)	0.007

OR: odds ratio; CI: confidence interval; MACE: major adverse cardiac events; MACCE: major adverse cardiac and cerebrovascular events.

Table 5. Primary endpoint; multivariate analysis.

	MACE	P value
Odds ratio (95% CI)		
Frailty	7.13 (1.43–35.42)	0.016
Age	0.98 (0.85–1.12)	0.974
Maximum creatinine	1.24 (0.63–2.42)	0.527
GRACE index	1.02 (0.99–1.06)	0.210
Diabetes mellitus	0.67 (0.17–2.83)	0.602

MACE: major adverse cardiac events.

assessment were not shared with the attending physician in order to minimise possible interference with decisions involving therapeutic strategies.

It would be interesting to extend these observations in a larger sample and longer follow-up. It is unknown if specific measures addressing some of the frailty features, such as exercise or nutrition supplementation, could improve outcomes in this high-risk subgroup of ACS patients.

Conclusion

In conclusion, over one third of patients over 74 years of age with high-risk ACS are frail. Frailty phenotype is an important and independent prognostic marker in these elderly patients. These findings may improve prognostic assessment in this population.

Conflict of interest

None declared.

Contributors

GLAS, MSF and JLZ conceived the study. GLAS, MSF and MPI prepared and analysed the data. GLAS and MSF wrote the first draft of the manuscript; all authors critically appraised and revised it. GLAS is the guarantor for the study. All authors had full access to all of the data (including statistical reports and tables) in the study and take responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.

Ethics approval

Ethics approval was received from Ramon y Cajal University Hospital ethical committee, dated 1 October 2013.

Funding

Funding for this study was received from Ministerio de Economía y Competitividad, Fondo de Investigación en Salud – Instituto de Salud Carlos III programme (project number PI13/01973).

Transparency declaration

GLAS affirms that the manuscript is an honest, accurate and transparent account of the study being reported; that no important aspects of the study have been omitted; and that any discrepancies from the study as planned (and, if relevant, registered) have been explained.

References

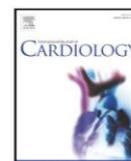
- Velders MA, James SK, Libungan B, et al. Prognosis of elderly patients with ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention in 2001 to 2011: a report from the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR) registry. *Am Heart J* 2014; 167: 666–673.
- Dodd KS, Saczynski JS, Zhao Y, et al. Exclusion of older adults and women from recent trials of acute coronary syndromes. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59: 506–511.
- Alexander KP, Newby K, Cannon CP, et al.; American Heart Association Council on Clinical Cardiology; Society of Geriatric Cardiology. 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: 2549–2569.
- Alexander KP, Newby K, Cannon CP, et al.; American Heart Association Council on Clinical Cardiology; Society of Geriatric Cardiology. Acute coronary care in the elderly, Part II: 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: 2570–2589.

5. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al.; TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357: 2001–2015.
6. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al.; PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361: 1045–1057.
7. Bauer T, Koeth O, Jünger C, et al.; Acute Coronary Syndromes Registry (ACOS) Investigators. Effect of an invasive strategy on in-hospital outcome in elderly patients with non-ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007; 28: 2873–2878.
8. Rosengren A, Wallentin L, Simoons M, et al. Age, clinical presentation, and outcome of acute coronary syndromes in the Euroheart Acute Coronary Syndrome survey. *Eur Heart J* 2006; 27: 789–795.
9. Jernberg T, Hasvold P, Henriksson M, et al. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of a long-term perspective. *Eur Heart J* 2015; 36: 1163–1170.
10. Shamlivan T, Talley KMC, Ramakrishnan R, et al. Association of frailty with survival: a systematic literature review. *Ageing Res Rev* 2013; 12: 719–736.
11. Abizanda P, Romero L, Sánchez-Jurado PM, et al. Frailty and mortality, disability and mobility loss in a Spanish cohort of older adults: the FRADEA study. *Maturitas* 2012; 74: 54–60.
12. Kane R, Talley KM, Shamlivan T, et al. *Common Syndromes in Older Adults Related to Primary and Secondary Prevention*. Rockville, MD: Agency for Healthcare Quality and Research, 2011, pp. 64–66.
13. Ekerstad N, Swahn E, Janzon M, et al. Frailty is independently associated with short-term outcomes for elderly patients with non-st-segment elevation myocardial infarction. *Circulation* 2011; 124: 2937–2404.
14. Romero-Ortuno R, Walsh CD, Lawlor BA, et al. A frailty instrument for primary care: findings from the Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe (SHARE). *BMC Geriatr* 2010; 10: 57.
15. 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–M156.
16. Santos-Eggimann B, Cuenoud P, Spagnoli J, et al. Prevalence of frailty in middle-aged and older community-dwelling Europeans living in 10 countries. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009; 64: 675–681.
17. Thygesen K, Alpert JS and White HD; Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007; 28: 2525–2538; *Circulation* 2007; 116: 2634–2653; *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 2173–2195.
18. Mehta SR, Granger CB, Boden WE, et al. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 360: 2165–2175.
19. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000; 284: 835–842.
20. Subherwal S, Bach RG, Chen AY, et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress Adverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) bleeding score. *Circulation* 2009; 119: 1873–1882.
21. Katz S, Downs TD, Cash HR, et al. Progress in development of the index of ADL. *Gerontologist* 1970; 10: 20–30.
22. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40: 373–383.
23. Afilalo J, Karunanathan S, Eisenberg MJ, et al. Role of frailty in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2009; 103: 1616–1621.
24. Ekerstad N, Swahn E, Janzon M, et al. Frailty is independently associated with 1-year mortality for elderly patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur J Prev Cardiol* 2014; 21: 1216–1224.
25. Sujino Y, Tanno J, Nakano S, et al. Impact of hypoalbuminemia, frailty, and body mass index on early prognosis in older patients (≥ 85 years) with ST-elevation myocardial infarction. *J Cardiol* 2015; 66: 263–268.
26. White HD, Westerhout CM, Alexander KP, et al.; TRILOGY ACS investigators. Frailty is associated with worse outcomes in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: Insights from the Targeted platelet Inhibition to Clarify the Optimal strategy to medically manage Acute Coronary Syndromes (TRILOGY ACS) trial. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. Epub ahead of print 20 April 2015. DOI: 10.1177/2048872615581502
27. Klein LW and Arrieta-Garcia C. Is patient frailty the unmeasured confounder that connects subacute stent thrombosis with increased periprocedural bleeding and increased mortality? *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 1760–1762.
28. Bagnall AJ, Goodman SG, Fox KA, et al.; Canadian Acute Coronary Syndrome Registry I and II Investigators; Canadian Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE/GRACE2) Investigators. Influence of age on use of cardiac catheterization and associated outcomes in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2009; 103: 1530–1536.
29. Bach RG, Cannon CP, Weintraub WS, et al. The effect of routine, early invasive management on outcome for elderly patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Ann Intern Med* 2004; 141: 186–195.



Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Cardiology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijcard

Frailty predicts major bleeding within 30 days in elderly patients with Acute Coronary Syndrome



Gonzalo Luis Alonso Salinas M.D.^{a,*}, Marcelo Sanmartín Fernández Ph.D. M.D.^a, Marina Pascual Izco M.D.^a, Álvaro Marco del Castillo M.D.^a, Luis Miguel Rincón Díaz M.D.^a, Cristina Lozano Granero M.D.^a, María Valverde Gómez M.D.^a, Pablo Pastor Pueyo M.D.^a, David del Val Martín M.D.^a, Ana Pardo Sanz M.D.^a, Juan Manuel Monteagudo Ruiz M.D.^a, Alejandro Recio-Mayoral M.D.^b, Luis Salvador Ramos M.D.^c, Domingo Marzal Martín M.D.^c, Asunción Camino López M.D.^a, Manuel Jiménez Mena M.D.^a, José Luis Zamorano Gómez Ph.D. M.D.^a

^a Department of Cardiology, University Alcalá de Henares, Hospital Ramón y Cajal, Colmenar Viejo Road km 9.100, 28034, Madrid, Spain

^b Department of Cardiology, Hospital Virgen Macarena, Doctor Fedriani Avenue, 3, 41007 Seville, Spain

^c Department of Cardiology, Hospital de Merida, Antonio Campos Hoyos Avenue, 26, 06800 Merida (Badajoz), Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 10 May 2016

Received in revised form 29 July 2016

Accepted 30 July 2016

Available online 01 August 2016

Keywords:

Acute Coronary Syndrome

Major bleeding

Acute myocardial infarction

Elderly

Frailty

ABSTRACT

Objective: Bleeding in ACS patients is an independent marker of adverse outcomes. Its prognostic impact is even worse in elderly population. Current bleeding risk scores include chronological age but do not consider biologic vulnerability. No studies have assessed the effect of frailty on major bleeding. The aim of this study is to determine whether frailty status increases bleeding risk in patients with ACS.

Methods: This prospective and observational study included patients aged ≥ 75 years admitted due to type 1 myocardial infarction. Exclusion criteria were severe cognitive impairment, impossibility to measure handgrip strength, cardiogenic shock and limited life expectancy due to oncologic diseases. The primary endpoint was 30-day major bleeding defined as a decrease of ≥ 3 g/dl of haemoglobin or need of transfusion.

Results: A total of 190 patients were included. Frail patients (72, 37.9%) were older, with higher comorbidity features and with a higher CRUSADE score at admission. On univariate analysis, frailty predicted major bleeding during 30-day follow-up despite less frequent use of a P2Y12 inhibitor (66.2% vs 83.6%, $p = 0.007$) and decreased catheterisation rate (69.4% vs 94.1%, $p < 0.001$). Major bleeding was associated with increased all-cause mortality at day 30 (18.2% vs 2.5%, $p < 0.001$). On multivariate analysis, frailty was an independent predictor for major bleeding.

Conclusion: Frailty phenotype, as a marker of biological vulnerability, is an independent predictor of major bleeding in elderly patients with ACS. Frailty can play an important role in bleeding risk stratification and objective indices should be integrated into routine initial evaluation of these patients.

© 2016 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Bleeding in Acute Coronary Syndrome (ACS) patients is an independent marker of short and long-term adverse outcomes [1–5]. Current guidelines recommend taking into account ischaemic and haemorrhagic risk to adjust treatment strategies, thus, in recent years several risk scores have been designed to predict bleeding complications in ACS patients [6–8].

Almost 50% of ACS patients are ≥ 75 years old, and despite this, there is a dearth of randomized studies specifically addressing this subgroup [9]. Bleeding prognostic impact is even worse in elderly population, and for this reason, bleeding risk scores include chronological age. Despite of this, current bleeding risk scores in elderly patients have

shown lower efficiency than in younger patients [10]. This might be related to individual biologic vulnerability.

Frailty is a state of decline and vulnerability associated to ageing, characterized by weakness and decreased physiologic reserve. Frail individuals are less able to adapt to stressors, such as acute illness or trauma [11]. Frailty predicts disability, hospitalization and mortality among elderly patients presenting to Primary Care and is also useful before interventional or surgical procedures. Awareness of frailty can improve care for this most vulnerable subset of patients [12].

In ACS patients, frailty assessment at admission could refine risk stratification and may help in the decision-making process. Accordingly, we recorded the frailty phenotype status using the “Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe – Frailty Index (SHARE-FI)” in

consecutive elderly patients with type 1 myocardial infarction (MI). SHARE-FI evaluates exhaustion, appetite, ambulation, resistance, physical activity and handgrip strength and can be performed in ACS subjected to bed rest [13].

The aim of this study is to determine whether frailty status, as a marker of biologic vulnerability, increases bleeding risk independently from chronological age.

2. Methods

This prospective, observational study was performed in three tertiary-level hospitals in Spain from October 2013 to November 2015. Ethical committees and clinical research approved the study protocol in each institution. Patients included were those aged ≥ 75 years admitted due to type 1 MI according to the ACC/AHA/ESC/WHF Universal Definition and who agreed to participate by signing a specific informed consent [14].

Patients with severe cognitive impairment, communication problems causing survey answering difficulties, impossibility to measure handgrip strength, cardiogenic shock or prolonged electrical instability at admission, and limited life expectancy due to neoplastic disease were excluded. Frailty status evaluation was obtained within the first 48 h of admission. Pharmacologic treatment and selection of an invasive or conservative strategy were selected by the attending physician without knowledge of frailty score status.

Baseline data, including demographic, anthropometric, clinical details and lab results were collected at admission. CRUSADE bleeding risk score was also recorded.

CRUSADE bleeding score identifies 8 independent predictors of major bleeding during ACS hospitalization. Major bleeding definition includes in-hospital intracranial haemorrhage, retroperitoneal bleed, haematocrit drop $\geq 12\%$, or need of red blood cells transfusion. These 8 predictors are: female sex, heart rate, systolic blood pressure ≤ 110 mm Hg or ≥ 180 mm Hg, baseline haematocrit $< 36\%$, creatinine clearance, signs of heart failure at admission, prior vascular disease and diabetes mellitus. CRUSADE bleeding score assigns a weighted value to each independent predictor. A point score for each patient is calculated by summing these values, ranging from 1 to 100. CRUSADE score ≤ 20 defines very low risk of severe bleeding (3.1%), whereas punctuation over 50 defines very high risk (19.5%) [6].

Disability was assessed by Katz Index of Independence in Activities of Daily Living (Katz ADL). Katz ADL ranks adequacy of self-care tasks including bathing, dressing, toileting, transferring, continence and feeding. Dependency was defined as a Katz ADL punctuation of B or higher [15]. The impact of concomitant diseases was analysed using the Charlson Comorbidity Index. Charlson Comorbidity Index is based on the assignment of comorbidities observed in one of several categories. A weighted score is assigned to each comorbidity on the basis of 1-year mortality relative risk [16].

Frailty was assessed by SHARE-FI index, which is validated for European population. SHARE-FI index is based on a standardized questionnaire addressing exhaustion, appetite, ambulation, resistance, physical activity and handgrip strength measurement. Exhaustion was defined as a positive response to the question "in the last month, have you had too little energy to do the things you wanted to do?", diminution of appetite by asking "have you been eating more or less than usual?", ambulation and resistance was identified as a positive answer to "because of a health problem, do you have difficulty walking 100m or climbing one flight of stairs without resting in the last 3 months?" and physical activity as an ordinal variable with the answer to "how often do you engage in activities that require a moderate level of energy such as cleaning the car, or doing a walk?". Handgrip strength measurement was performed using the Smedley Spring Hand Dynamometer (Saehan Corporation, Seoul, South Korea) [13].

SHARE-FI score results in a continuous measure, and accordingly, patients were classified in three groups: "frail", "pre-frail" and "non-frail". For the purpose of this study, two groups were distinguished: frail patients and non-frail patients (composed by SHARE-FI "pre-frail" and "non-frail" patients). SHARE-FI numeric score was also considered.

2.1. Endpoints

The primary endpoint was major bleeding, not considering Coronary Artery Bypass Graft (CABG) patients. Major bleeding was defined as a combination of intracranial haemorrhage, decrease in haemoglobin of ≥ 3 g/dl or bleeding needing transfusion or surgery.

Secondary endpoints included 30-day all-cause mortality, stroke and (re)infarction.

2.2. Follow-up

In-hospital clinical and procedural parameters were recorded. Treatment at discharge was also collected. The follow-up was conducted at 30 days.

2.3. Statistical analysis

Categorical variables were described as frequencies and percentages. Continuous variables were described by mean \pm SD. Statistical differences between groups were assessed using Chi Square test and Fisher exact test when appropriate for categorical variables, and Student's t-test for continuous variables of normal distribution or Mann Whitney U test for non-normal distribution. A two-sided $p < 0.05$ was considered significant.

Multiple logistic regression analysis was used to evaluate the possible association between frailty phenotype and predefined primary and secondary endpoints. The model was adjusted for previous validated bleeding risk factors: age, diabetes, impaired renal

function, presence of heart failure, heart rate at admission and systolic blood pressure at admission. In a second phase, a multiple logistic regression was used to evaluate whether frailty was age-independently associated to major bleeding, estimating adjusted odds ratios and 95% confidence intervals.

All the statistical analyses were performed using Statistical Package for Social Sciences V.22.0, statistical software (SPSS, Chicago, Illinois, USA).

3. Results

3.1. Baseline clinical features and in-hospital characteristics

Between October 2013 and November 2015, 190 patients fulfilled all inclusion criteria and were included. SHARE-FI characterization allowed classification in frail ($n = 72$, 37.9%), pre-frail ($n = 54$, 28.4%) and non-frail patients ($n = 64$, 33.7%). For the purpose of this study, we considered pre-frail and non-frail as the total non-frail population ($n = 118$, 62.1%). All patients were followed 30 days after discharge.

Table 1 provides past history details from all participants. Frail patients were older, more dependent, more frequently female and with higher comorbidity features and higher punctuation in Charlson Comorbidity Index.

Table 2 provides bleeding risk assessment at admission, laboratory parameters and procedural data from all included patients. At admission, frail patients had a higher bleeding risk profile according to CRUSADE score, more frequent impaired renal function and higher rates of heart failure. Frail patients also received less catheterizations, culprit vessel revascularizations and complete revascularizations.

Table 3 describes treatment at discharge. Frail patients were less frequently managed with strategies recommended by current guidelines. Accordingly, they received less frequently Double Antiplatelet Therapy (DAPT) or statins; in contrast, they were treated more frequently with loop diuretics and antidepressant agents.

3.2. Endpoint results

On univariate analysis frailty, age, insulin dependent diabetes, valvular prosthesis, impaired renal function at admission and heart failure showed statistically significant correlation with the primary endpoint. Frailty predicted major bleeding during 30-day follow-up despite less frequently receiving DAPT and a decreased catheterization rates. Major bleeding was also associated with an increased mortality rate (18.2% vs 2.5%, $p < 0.001$) and reinfarction rate (17.9% vs 2.6%, $p = 0.001$). Frailty showed a trend to correlation, not statistically significant, with mortality, reinfarction or stroke rates on univariate analysis (Table 4).

Table 1
Personal history details.

Variable	Non-frail (n = 118)	Frail (n = 72)	p
Age (mean \pm SD; years)	82 \pm 4	84 \pm 6	0.002
Women (%)	38 (32.2%)	37 (51.4%)	0.009
Weight (mean \pm SD; kg)	70.5 \pm 11	68.8 \pm 14.5	0.385
Height (mean \pm SD; cm)	162 \pm 9	159 \pm 8	0.008
Body mass index (mean \pm SD; kg/m ²)	26.8 \pm 3.5	27.2 \pm 4.6	0.527
Hypertension (%)	99 (83.9%)	65 (90.3%)	0.215
Diabetes mellitus (%)	43 (36.4%)	40 (55.6%)	0.010
Non-insulin dependent DM* (%)	31 (26.3%)	24 (33.3%)	0.298
Insulin dependent DM* (%)	12 (10.2%)	16 (22.2%)	0.023
Dyslipidemia (%)	58 (49.2%)	44 (61.1%)	0.109
Smoking (%)	52 (44.1%)	20 (27.8%)	0.025
Mild cognitive impairment (%)	1 (0.8%)	5 (6.9%)	0.020
Dependence (%)	1 (0.8%)	37 (51.4%)	0.000
Peptic Ulcer (%)	5 (4.2%)	4 (5.6%)	0.678
Atrial fibrillation (%)	32 (27.1%)	16 (22.2%)	0.451
Valvular prosthesis (%)	1 (0.8%)	2 (2.8%)	0.300
Previous heart failure (%)	7 (5.9%)	15 (20.8%)	0.002
Last 5 years oncologic disease (%)	7 (5.9%)	6 (8.3%)	0.525
Charlson Index (mean \pm SD)	6.6 \pm 1.6	8.5 \pm 2.1	0.000

Table 2
Bleeding risk assessment, laboratory parameters and procedural and postprocedural data.

Variable	Non-frail (n = 118)	Frail (n = 72)	P
Risk assessment at admission			
CRUSADE score (mean ± SD)	33.6 ± 13	48.9 ± 13.9	0.000
STEMI* (%)	44 (37.3%)	26 (36.1%)	0.870
Anterior Wall MI (%)	26 (23%)	15 (22.4%)	0.924
Heart failure at admission (%)	37 (31.4%)	45 (62.5%)	0.000
Admission SBP (mean ± SD; mm Hg)	140 ± 24	137 ± 29	0.509
Admission HR (mean ± SD; lpm)	74 ± 17	85 ± 18	0.000
Preserved renal function at admission (%)	61 (51.7%)	20 (27.8%)	0.001
LVEF [†] < 40% (%)	8 (7%)	9 (13.2%)	0.163
Significant MR (%)	2 (1.7%)	1 (1.4%)	0.858
Laboratory parameters			
Admission Glucose level (mean ± SD; mg/dl)	146 ± 62	171 ± 73	0.013
Admission Leukocytes (mean ± SD; U × 10 ³ /l)	10,568 ± 14,685	9664 ± 3424	0.608
Admission CRP [‡] (mean ± SD; mg/l)	36.2 ± 36.7	64.1 ± 82.5	0.025
Maximum Creatinine (mean ± SD; mg/dl)	1.2 ± 0.5	1.6 ± 1	0.000
Maximum BNP (mean ± SD; pg/ml)	580 ± 749	839 ± 770	0.028
Thyroid-Stimulating Hormone (mean ± SD; mIU/l)	1.7 ± 1.2	1.4 ± 1.2	0.141
Procedural data			
Catheterization (%)	111 (94.1%)	50 (69.4%)	0.000
Multivessel disease (%)	61 (54%)	29 (54.7%)	0.929
Culprit Vessel Revascularization (%)	88 (77.9%)	36 (60%)	0.013
CABG [§] performed (%)	3 (2.6%)	0 (0%)	0.174
Complete Revascularization (%)	56 (47.9%)	21 (29.2%)	0.011
Post procedural data			
Hospital Stay (mean ± SD; days)	5.7 ± 5.3	8.3 ± 13.9	0.067

On multiple logistic regression modelling age, diabetes, impaired renal function, heart rate at admission, systolic blood pressure at admission, presence of heart failure at admission and frailty assessed by SHARE-FI numeric score, were included as predictors of major bleeding. The final model included age, presence of heart failure at admission, impaired renal function and frailty.

In a second phase, a multiple logistic regression including frailty status and age was also performed. Frailty predicted major bleeding (aHR 2.7; 1.2–5.7, $p = 0.012$) independently from age.

Table 3
Treatment at discharge.

Treatment	Non-frail (n = 118)	Frail (n = 72)	P
ASA (%)	107 (92.2%)	57 (57.7%)	0.314
Clopidogrel (%)	67 (57.8%)	29 (44.6%)	0.089
Prasugrel (%)	0 (0%)	0 (0%)	–
Ticagrelor (%)	34 (29.3%)	15 (23.1%)	0.365
DAPT (%)	97 (83.6%)	43 (66.2%)	0.007
Acenocumarol or Warfarin (%)	27 (23.3%)	14 (21.4%)	0.789
Dabigatran (%)	3 (2.6%)	0 (0%)	0.191
Rivaroxaban (%)	1 (0.9%)	1 (1.5%)	0.676
Apixaban (%)	1 (0.9%)	1 (1.5%)	0.676
OAC (%)	32 (27.6%)	16 (24.6%)	0.664
DAPT + OAC (%)	20 (17.2%)	5 (7.7%)	0.074
Aldosterone receptor blocker (%)	13 (11.2%)	8 (12.3%)	0.824
Digoxin (%)	4 (3.4%)	0 (0%)	0.130
ACE inhibitor (%)	64 (55.2%)	36 (55.4%)	0.978
ARB (%)	21 (18.1%)	7 (10.8%)	0.191
Beta-blocker (%)	90 (77.6%)	45 (69.2%)	0.215
CCB (%)	16 (13.8%)	10 (15.4%)	0.770
Loop diuretic (%)	35 (30.2%)	35 (53.8%)	0.002
Thiazide (%)	6 (5.2%)	3 (4.6%)	0.869
Antidepressant (%)	7 (6%)	13 (20%)	0.004
Statin (%)	108 (93.1%)	54 (83.1%)	0.035

4. Discussion

The main finding of this study is that frailty is an important marker of major bleeding in patients with high-risk ACS. Severe bleeding was also shown to be a strong predictor of 30-day mortality and reinfarction in ACS patients with >75 years of age.

Bleeding has shown to be a powerful independent predictor of mortality in ACS patients in previous studies [1]. In a subgroup analysis of the ACUITY trial that included 13,819 patients with moderate and high-risk ACS, patients with major bleeding had higher 30-day rates of mortality (7.3% vs 1.2%, $p < 0.001$), composite of death, MI or unplanned revascularization (23.1% vs 6.8%, $p < 0.001$), and stent thrombosis (3.4% vs 0.6%, $p < 0.001$). Rao SV et al. [4], examined the effect of bleeding events on clinical outcomes in 26,452 patients from 4 multicentre randomized trials (GUSTO IIb [18], PURSUIT [19], PARAGON A and B [20]). Again, major bleeding represented and independent marker of 30-day (HR 10.6, 95% CI 8.3–13.6) and 6-month mortality (HR 7.5, 95% CI 6.1–9.3). They also concluded that therapies that minimize bleeding risk may improve outcomes among patients who have ACS.

Estimation of bleeding risk among patients with ACS is commonly performed in clinical practice. However, it is not clear that currently recommended risk scores should be routinely used to guide medical treatment, in fact, 2015 ESC Guidelines for Acute Coronary Syndromes without persistent ST-elevation recommend the use of CRUSADE score with a class of recommendation II, level of evidence B. Recently, Ariza-Solé et al. [10], tested in-hospital CRUSADE [6], Mehran [7] and ACTION [8] definitions for bleeding in 2036 patients. Comparison between ≥75 years and <75 years old patients showed that its predictive performance in elderly patients is lower than in younger patients. Accordingly, assessment of other variables such as frailty status and comorbidity could help improve the predictive ability of these tools in the clinical setting.

Our results show a solid age-independent correlation between frailty and major bleeding. There is no previous similar data that correlates frailty and major bleeding in type 1 MI, although some authors have been wondering whether frailty might be the missing variable that should be tested to improve identification of patients at high bleeding risk [21]. Our study confirms that a frailty phenotype confers a higher individual risk for bleeding events independently of age. Frailty assessment could therefore greatly improve predictive ability of current scores such as CRUSADE in elderly population.

On the other hand, frailty status has been described as an important and independent prognostic predictor in NSTEMI and STEMI [22–24]. In our study we found a trend to correlation not statistically significant between frailty and mortality, stroke or reinfarction, due presumably to the reduced number of events and the small sample. In this study, frailty has shown to be also correlated with some short-term re-admission predictors previously known as non-invasive treatment, ageing or diabetes [25]. In spite of this recognized higher risk profile, frail patients in our series were less frequently managed with an invasive strategy, receiving less catheterization procedures, less culprit vessel revascularization and less complete revascularization. They were also less prone to receive medical treatment recommended in current guidelines, such as less frequent DAPT and statins. These findings are in accordance

Table 4
Primary and secondary endpoints results. Univariate analysis.

	Non-frail (n = 118)	Frail (n = 72)	P
Transfusion needed (%)	7 (6.1%)	9 (13%)	0.109
Decrease ≥3 g/dl haemoglobin (%)	12 (0.5%)	17 (24.3%)	0.013
Intracranial haemorrhage (%)	0 (0%)	0 (0%)	–
Bleeding needing surgery (%)	0 (0%)	0 (0%)	–
Major bleeding (%)	14 (11.9%)	19 (26.4%)	0.010
Mortality (%)	4 (3.4%)	6 (8.3%)	0.139
Reinfarction (%)	5 (4.3%)	4 (6%)	0.608
Stroke (%)	2 (1.7%)	2 (2.8%)	0.139

with previous registries that found underutilization of revascularization techniques among elderly patients with MI [26].

4.1. Limitations

This study has some limitations that have to be pointed out. This is an observational study with a modest number of patients and prospectively collected data. The results of frailty assessment were not shared with the attending physician in order to minimize possible interferences with decisions involving therapeutic strategies. It would be interesting to extend these observations in a larger sample and a longer follow-up study. SHARE-FI index is based on four self-reported items and handgrip strength objective measurement. The lack of objective measures may bias frailty assessment by the subjectivity of each patient.

4.2. Conclusion

Biological age, assessed by frailty, predicts major bleeding in elderly patients with ACS. Frailty can play an important role in bleeding risk stratification and objective indices should be integrated into the initial evaluation of these patients.

Conflicts of interest

The authors declare that there is no conflict of interest.

Funding

From Ministerio de Economía y Competitividad (Spain), "Fondo de Investigación en Salud - Instituto de Salud Carlos III" programme (Project number P113/01973).

Acknowledgments

Contributors: GLAS, MSF, JLZ and MPI conceived the study and analysed the data. GLAS and MSF wrote the first draft of the manuscript; all authors critically appraised and revised it. GLAS is the guarantor for the study.

Ethics approval: from Ramon y Cajal University Hospital Ethical Committee, date October 1st 2013.

References

- [1] S.V. Manoukian, F. Feit, R. Mehran, et al., Impact of major bleeding on 30-day mortality and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes: an analysis from the ACUTITY trial, *J. Am. Coll. Cardiol.* 49 (12) (2007) 1362–1368.
- [2] J.P. Vavalle, R. Clarke, K. Chiswell, et al., Prognostic significance of bleeding location and severity among patients with acute coronary syndromes, *JACC Cardiovasc. Interv.* 6 (7) (2013) 709–717.
- [3] F. Feit, M.D. Voeltz, M.J. Attubato, et al., Predictors and impact of major hemorrhage on Mortality following percutaneous coronary intervention from the REPLACE-2 trial, *Am. J. Cardiol.* 100 (9) (2007) 1364–1369.
- [4] S.V. Rao, K. O'Grady, K.S. Pieper, et al., Impact of bleeding severity on clinical outcomes among patients with acute coronary syndromes, *Am. J. Cardiol.* 96 (9) (2005) 1200–1206.
- [5] J.W. Eikelboom, S.R. Mehta, S.S. Anand, et al., Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes, *Circulation* 114 (2006) 774–782.
- [6] S. Subherwal, R.G. Bach, A.Y. Chen, et al., Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (can rapid risk stratification of unstable angina patients suppress adverse outcomes with early implementation of the ACC/AHA guidelines) bleeding score, *Circulation* 119 (14) (2009) 1873–1882.
- [7] R. Mehran, S.J. Pocock, E. Nikolsky, et al., A risk score to predict bleeding in patients with acute coronary syndromes, *J. Am. Coll. Cardiol.* 55 (2010) 2556–2566.
- [8] R. Mathews, E.D. Peterson, A.Y. Chen, et al., In-hospital major bleeding during ST-elevation and non-ST-elevation myocardial infarction care: derivation and validation of a model from the ACTION registry@-GWTG™, *Am. J. Cardiol.* 107 (2011) 1136–1143.
- [9] K.S. Dodd, J.S. Saczynski, Y. Zhao, et al., Exclusion of older adults and women from recent trials of acute coronary syndromes, *J. Am. Geriatr. Soc.* 59 (3) (2011) 506–511.
- [10] A. Ariza-Sole, F. Formiga, V. Lorente, et al., Efficacy of bleeding risk scores in elderly patients with acute coronary syndromes, *Rev. Esp. Cardiol.* 67 (2014) 463–470.
- [11] L.P. Fried, C.M. Tangen, J. Walston, et al., Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group Frailty in older adults: evidence for a phenotype, *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 56 (3) (2001) M146–M156.
- [12] R. Kane, K.M. Talley, T. Shamlivan, et al., Common Syndromes in Older Adults Related to Primary and Secondary Prevention, Agency for Healthcare Quality and Research, Rockville, 2011 64–66.
- [13] R. Romero-Ortuno, C.D. Walsh, B.A. Lawlor, et al., A frailty instrument for primary care: findings from the survey of health, ageing and retirement in Europe (SHARE), *BMC Geriatr.* 10 (2010) 57.
- [14] K. Thygesen, J.S. Alpert, W. HD, Joint ESC/ACC/AHA/WHF task force for the redefinition of myocardial infarction. Universal definition of myocardial infarction, *Eur. Heart J.* 28 (2007) 2525–2538 (*Circulation* 2007; 116: 2634–2653; *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 2173–2195).
- [15] S. Katz, T.D. Downs, H.R. Cash, et al., Progress in development of the index of ADL, *Gerontologist* 10 (1970) 20–30.
- [16] M.E. Charlson, P. Pompei, K.L. Ales, et al., A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation, *J. Chronic Dis.* 40 (1987) 373–383.
- [17] A comparison of recombinant hirudin with heparin for the treatment of acute coronary syndromes. The global use of strategies to open occluded coronary arteries (GUSTO) IIb investigators, *N. Engl. J. Med.* 335 (11) (1996) 775–782.
- [18] Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatid in patients with acute coronary syndromes. The PURSUIT trial investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa in unstable angina: receptor suppression using integrilin therapy, *N. Engl. J. Med.* 339 (7) (1998) 436–443.
- [19] Global organization network (PARAGON)-B investigators. Randomized, placebo-controlled trial of titrated intravenous lamifiban for acute coronary syndromes, *Circulation* 105 (3) (2002) 316–321.
- [20] L.W. Klein, C. Arrieta-Garcia, Is patient frailty the unmeasured confounder that connects subacute stent thrombosis with increased periprocedural bleeding and increased mortality? *J. Am. Coll. Cardiol.* 59 (20) (2012) 1760–1762.
- [21] N. Ekerstad, E. Swahn, M. Janzon, et al., Frailty is Independently associated with short-term outcomes for elderly patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction, *Circulation* 124 (2011) (2937-2404).
- [22] Y. Sujino, J. Tanno, S. Nakano, et al., Impact of hypoalbuminemia, frailty, and body mass index on early prognosis in older patients (≥ 85 years) with ST-elevation myocardial infarction, *J. Cardiol.* 66 (3) (2015) 263–268.
- [23] G.L. Alonso Salinas, M. Sanmartin Fernandez, M. Pascual Izco, et al., Frailty is a short-term prognostic marker in acute coronary syndrome of elderly patients, *Eur. Heart J. Acute Cardiovasc. Care* (2016), <http://dx.doi.org/10.1177/2048872616644909> (Epub ahead of print 28 March 2016).
- [24] J.B. Cruz Rodriguez, P. Acharya, E. Olson, et al., Risk factors for 30-day readmissions after acute myocardial infarction, *Int. Cardiovasc. Forum* J. 4 (2015) 30–36.
- [25] A. Rosengren, L. Wallentin, M. Simoons, et al., Age, clinical presentation, and outcome of acute coronary syndromes in the Euroheart acute coronary syndrome survey, *Eur. Heart J.* 27 (2006) 789–795.

II. Comunicaciones en congresos asociadas al proyecto de investigación

Comunicación 1

Rev Esp Cardiol. 2014;67 Supl 1:806



6036-467 - CORRELACIÓN ENTRE FRAGILIDAD Y ESCALAS PRONÓSTICAS VALIDADAS EN PACIENTES MAYORES DE 75 AÑOS INGRESADOS POR SÍNDROME CORONARIO AGUDO

Gonzalo Luis Alonso Salinas, Marcelo Sanmartín Fernández, Pablo Pastor Pueyo, Carlos Moreno Vinués, Vanesa Cristina Lozano Granero, Marina Pascual Izco, Manuel Jiménez Mena y José Luis Zamorano Gómez del Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.

Resumen

Objetivos: Se ha demostrado que la fragilidad se asocia de forma independiente con el riesgo de mortalidad quirúrgica y puede ser útil en la toma de decisiones en pacientes estables, pero no está estudiada como marcador en el síndrome coronario agudo (SCA). Realizamos un estudio prospectivo para intentar establecer una posible relación entre fragilidad y pronóstico en una población anciana ingresada por SCA.

Métodos y resultados: Se analizaron prospectivamente 40 pacientes consecutivos mayores de 75 años ingresados por infarto de miocardio tipo 1 entre octubre/2013 y abril/2014. Se excluyeron pacientes en Killip 4, o con deterioro cognitivo grave. Se evaluó la Fragilidad mediante un cuestionario específicamente diseñado y previamente validado (SHARE-FI) y scores pronósticos propios del SCA (GRACE, TIMI, CRUSADE), además de una valoración del grado de dependencia según Índice Katz y comorbilidades según Charlson. En total 13 pacientes reunían criterios de Fragilidad según SHARE FI (33%). Se observó una asociación entre SHARE-FI y TIMI ($p = 0,008$), SHARE-FI y Charlson ($p = 0,02$), y SHARE-FI y CRUSADE ($p = 0,009$). Además se mostró una tendencia a la asociación estadística entre el SHARE-FI y el GRACE, que no fue estadísticamente significativa ($p = 0,17$).

Índices pronósticos y correlación con fragilidad			
Variable	Frágil (N = 13)	No frágil (N = 27)	P
Edad (años)	82,62	81,56	0,49
Sexo femenino (%)	46,2%	25,9%	0,28
Índice TIMI	4,92	3,67	< 0,01
Índice CHARLSON	8,45	6,79	0,02
Índice CRUSADE	46,54	31,67	< 0,01
Índice GRACE	156,15	145,63	0,17
Alto riesgo (GRACE > 140; %)	76,9%	48,1%	0,10

Conclusiones: Parece existir una relación entre fragilidad y mayor riesgo TIMI y CRUSADE en pacientes ancianos con SCA. Debe explorarse si la presencia de fragilidad ofrece valor pronóstico independiente en esta población, con una importante carga de comorbilidades y cada vez más prevalente en nuestro medio.

REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA

6036-466 - FRAGILIDAD EN POBLACIÓN ANCIANA CON SÍNDROME CORONARIO AGUDO: CARACTERIZACIÓN DE UNA COHORTE PROSPECTIVA MEDIANTE SHARE-FI

Gonzalo Luis Alonso Salinas, Marcelo Sanmartín Fernández, Carlos Moreno Vinués, David del Val Martín, María Valverde Gómez, Asunción Camino López, Manuel Jiménez Mena y José Luis Zamorano Gómez del Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.

Resumen

Objetivos: La edad es un factor independiente de riesgo para complicaciones en el síndrome coronario agudo (SCA). La población anciana es muy heterogénea cuanto a presencia de comorbilidades, estado de vulnerabilidad, pérdida de independencia para realización de actividades cotidianas y requerimiento de cuidado asistencial. La valoración objetiva de la fragilidad en el contexto del SCA podría ayudar a definir la predisposición individual para el desarrollo de complicaciones, así como la creación de nuevos índices pronósticos que sean útiles en la toma de decisiones y la valoración beneficio-riesgo asociado al tratamiento.

Métodos y resultados: Se analizaron pacientes consecutivos mayores de 75 años ingresados por infarto tipo 1 entre octubre/2013 y abril/2014. Se excluyeron pacientes en *shock* cardiogénico o con deterioro cognitivo grave. La fragilidad fue evaluada por medio del cuestionario SHARE-FI. Se incluyeron 40 pacientes, divididos en frágiles ($n = 13$) o no según su puntuación en la escala SHARE-FI (tabla). El filtrado glomerular fue significativamente menor en los pacientes con criterios de fragilidad (49,4 ml/min vs 68,9 ml/min, $p = 0,022$) y el BNP máximo fue significativamente mayor (1.343 pg/ml vs 513 pg/ml, $p = 0,015$). Los individuos frágiles presentaban mayor grado de dependencia (Katz > B: 46,2% vs 3,7%, $p = 0,003$), y mayor prevalencia de caídas en el último año (61,5% vs 14,8%, $p = 0,008$). No hubo diferencias en la estrategia adoptada (cateterismo en 84,6% vs 92,6%, $p = 0,584$; revascularización completa en 15,4% vs 25,9%, $p = 0,69$).

Datos del estudio			
Variable	Frágil (N = 13)	No frágil (N = 27)	p
Edad (años)	82,62	81,56	0,49
Sexo femenino (%)	46,2%	25,9%	0,28
Creatinina (mg/dl)	1,79	1,08	0,04
F. glomerular (ml/min)	49,43	68,88	0,02
BNP (pg/ml)	1343	513	0,01
Grado de dependencia (Katz > B;%)	46,2%	3,7%	< 0,01
Caídas el último año (%)	61,5%	14,8%	< 0,01
Realización cateterismo (%)	84,6%	92,6%	0,58
Revascularización completa (%)	15,4%	25,9%	0,69
Exitus (%)	7,7%	0%	0,33

Conclusiones: La fragilidad, medida mediante la escala SHARE-FI, es frecuente en nuestra población anciana con SCA (33%). Se observa una correlación entre este parámetro y peor función renal o mayores niveles de BNP. El mayor grado de dependencia para la realización de las actividades basales de la vida diaria y el mayor número de caídas son hallazgos más frecuentes en la población frágil con SCA.

REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA

6036-476 - CARACTERIZACIÓN DE PACIENTES MAYORES DE 75 AÑOS CON SÍNDROME CORONARIO AGUDO SEGÚN LA FRAGILIDAD: UN ANÁLISIS PROSPECTIVO Y MULTICÉNTRICO DE 203 PACIENTES

Gonzalo Luis Alonso Salinas¹, Marina Pascual Izco¹, Marcelo Sanmartín Fernández², Roberto Martín Asenjo², Luis Salvador Ramos², Domingo Marzal Martín², Alejandro Recio Mayoral² y José Luis Zamorano Gómez¹ del ¹Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid y ²Grupo FRAILTY/Hospital Ramón y Cajal y 12 de Octubre, Madrid, Hospital Virgen Macarena, Sevilla y Hospital de Mérida (Badajoz).

Resumen

Introducción y objetivos: En estudios previos, la edad ha mostrado ser un predictor independiente de riesgo para síndrome coronario agudo. La fragilidad ha demostrado igualmente ser un factor pronóstico en la población anciana general, así como en diversas patologías cardiovasculares. No se ha estudiado el impacto de la fragilidad en el síndrome coronario agudo (SCA) ni sus implicaciones pronósticas. Con este estudio pretendemos describir a la población anciana con SCA y definir las características de los pacientes según su fragilidad.

Métodos: Se analizaron 203 pacientes consecutivos mayores de 75 años ingresados por infarto tipo 1 entre octubre/2013 y abril/2015 en cuatro hospitales de tercer nivel. Se excluyeron pacientes en shock cardiogénico o con deterioro cognitivo grave. La fragilidad fue evaluada por medio del cuestionario SHARE-FI.

Resultados: Se incluyeron 202 pacientes, divididos en frágiles (n = 75) o no según su puntuación en la escala SHARE-FI (tabla). No había diferencias significativas en la edad media, mientras que el sexo femenino y la diabetes fueron más prevalentes en el grupo Frágil. La historia previa de caídas durante el año anterior era mucho más frecuente entre los frágiles, así como el grado más elevado de dependencia y comorbilidades. Durante el ingreso los pacientes frágiles presentaron mayor disfunción renal, y mayor elevación de la PCR y fueron tratados más frecuentemente según estrategia conservadora. No se observó diferencias significativas en los días de estancia hospitalaria (tabla).

	Frágiles (n = 75)	No frágiles (n = 127)	p
Edad (años)	82,7	81,1	0,07
Mujeres (%)	46,8	29,4	0,05
Diabetes (%)	54,7	37,8	0,02
Hipertensión (%)	88	84,3	0,46
Dislipemia (%)	53,3	47,2	0,40
Caídas 1 año (%)	59,5	18,1	< 0,01
Dependencia (%)	54,7	3,9	< 0,01

Índice de Charlson	8,39	6,44	< 0,01
IAM previo (%)	37,3	19,7	< 0,01
Angioplastia previa (%)	24	7,9	< 0,01
Cateterismo durante el ingreso (%)	66,7	91,3	< 0,01
Angioplastia durante el ingreso (%)	48,6	73,2	< 0,01
Revascularización completa al ingreso (%)	28,4	45,6	0,02
TnI máxima (ng/ml)	26,31	47,05	0,12
Creatinina máxima (mg/dl)	1,536	1,130	< 0,01
Proteína C Reactiva al ingreso (pg/dl)	56,97	26,18	< 0,01
Días de estancia (media)	6,93	10	0,18

Conclusiones: Más de un tercio de la población anciana con infarto de miocardio tipo 1 reúne criterios de fragilidad (36%). Este subgrupo presenta un perfil clínico de mayor riesgo, aunque reciben con mayor frecuencia una estrategia conservadora durante el ingreso.

REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA

6036-465 - CORRELACIÓN ENTRE FRAGILIDAD Y ESCALAS PRONÓSTICAS VALIDADAS EN PACIENTES MAYORES DE 75 AÑOS INGRESADOS POR SÍNDROME CORONARIO AGUDO

Gonzalo Luis Alonso Salinas¹, Marina Pascual Izco¹, Marcelo Sanmartín Fernández², Roberto Martín Asenjo², Domingo Marzal Martín², Luis Salvador Ramos², Alejandro Recio Mayoral² y José Luis Zamorano Gómez¹ del ¹Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid y ²Grupo FRAILITY/Hospital Ramón y Cajal y Hospital 12 de Octubre, Madrid, Hospital Virgen Macarena, Sevilla y Hospital de Mérida, Mérida (Badajoz).

Resumen

Introducción y objetivos: El abordaje individualizado del paciente anciano cobra especial relevancia dado el envejecimiento de nuestra población. Los índices pronósticos más utilizados actualmente sobreestiman el riesgo debido sólo a la edad, sin tener en cuenta parámetros que se han mostrado predictores pronósticos en la población anciana general y en cardiopatas como comorbilidad o fragilidad. Realizamos un estudio prospectivo para intentar establecer una posible relación entre fragilidad y pronóstico en una población anciana ingresada por SCA.

Métodos: Se analizaron prospectivamente 202 pacientes consecutivos mayores de 75 años ingresados por IM tipo 1 entre octubre/2013 y abril/2015 en 4 hospitales. Se excluyeron pacientes en *shock* cardiogénico o con deterioro cognitivo grave. Se evaluó la fragilidad mediante cuestionario específicamente diseñado y previamente validado, el índice SHARE-FI, con resultado numérico y categórico (Frágil, Pre frágil y No frágil), y *scores* pronósticos propios del SCA (GRACE, TIMI y CRUSADE). Además se realizó una valoración del grado de dependencia según el índice Katz y el grado de comorbilidad según la escala de Charlson. La edad media era 81,74 (\pm 5,22), había un 35,6% de mujeres y 44,3% de diabéticos.

Resultados: En total 75 pacientes reunían criterios de Fragilidad según SHARE-FI (37,1%). Se objetivó moderada correlación entre comorbilidad y fragilidad ($R = 0,5$, $p < 0,01$). La correlación entre SHARE-FI y el *score* GRACE a 6 meses fue débil ($R = 0,2$, $p < 0,01$). La correlación entre la escala de fragilidad y el *score* TIMI era de 0,5 ($p < 0,01$) y CRUSADE 0,4 ($p < 0,01$). Durante el ingreso hubo 8 muertes (3,9%), lo cual se relacionó de forma estadísticamente significativa con fragilidad pero no con GRACE o TIMI.

Conclusiones: La fragilidad, evaluada por SHARE-FI, puede ser un buen marcador pronóstico durante el ingreso por SCA en pacientes mayores de 75 años. Los *scores* tradicionales (GRACE, TIMI y CRUSADE) presentan una asociación estadísticamente significativa con el índice SHARE-FI pero una correlación pobre. Se deben hacer estudios más amplios para evaluar la posibilidad de considerar la fragilidad dentro de estos *scores* para este grupo etario con SCA.

REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA

6036-471 - FACTORES QUE DETERMINAN LA SOBRECARGA DEL CUIDADOR EN PACIENTES ANCIANOS CON SÍNDROME CORONARIO AGUDO

Juan Manuel Monteagudo Ruiz, Gonzalo Luis Alonso Salinas, Marina Pascual Izco, Marcelo Sanmartín Fernández, Ana Pardo Sanz, Álvaro Marco del Castillo, Asunción Camino López y José Luis Zamorano Gómez del Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.

Resumen

Introducción y objetivos: La sobrecarga del cuidador ha sido ampliamente abordada en patologías neuropsiquiátricas y oncológicas. El objetivo principal de este estudio es evaluar los factores que determinan sobrecarga en el cuidador de pacientes ancianos con SCA.

Métodos: Se incluyeron 132 pacientes consecutivos mayores de 75 años ingresados en un período de 7 meses por infarto tipo 1 sin *shock* cardiogénico ni deterioro cognitivo grave. Se analizaron los pacientes con cuidador que continuaban vivos en el momento de realizar el estudio (13,6%, n = 18). Se utilizó la escala de Zarit para medir el grado de sobrecarga del cuidador. La fragilidad fue evaluada por medio del cuestionario SHARE-FI. Los pacientes fueron seguidos durante seis meses y se registraron los reingresos hospitalarios y las caídas, así como diversos parámetros relativos a la situación clínica y de fragilidad.

Resultados: Se observó una correlación moderada entre SHARE-FI y Zarit ($\rho = 0,58$, $p = 0,01$). Un 33% de los cuidadores presentaban sobrecarga intensa (Zarit > 47). Los pacientes cuyos cuidadores estaban intensamente sobrecargados era más delgados (58 frente a 74 kg, $p = 0,02$) y más bajos (151 frente a 161 cm, $p = 0,02$). No se encontraron diferencias significativas en la edad o en la comorbilidad, utilizando la escala de Charlson. Se observó una tendencia no estadísticamente significativa a que los pacientes cuyos cuidadores obtuvieron una mayor puntuación en la escala de Zarit, presentaran mayor número de ingresos y caídas.

Variable	No sobrecarga intensa del cuidador (Zarit < 47, 66,7%)	Sobrecarga intensa del cuidador (Zarit > 47, 33,3%)	p
Edad	84,92	89,33	0,12
Peso	74,45	57,67	0,03
Talla	161,45	150,83	0,03
Charlson	8,70	8,12	0,59
Fuerza de agarre mano derecha	17,96	6,67	0,01
Fuerza de agarre mano izquierda	16,25	8,33	0,02

Reingresos	Sin reingresos a los 6 meses (72,2%)	Con reingresos a los 6 meses (28,8%)	p
Zarit medio	41,92	50,60	0,17
Caídas	Sin caídas a los 6 meses (44,4%)	Con caídas a los 6 meses (55,6%)	p
Zarit medio	38,75	48,80	0,07

Conclusiones: La fragilidad de los pacientes ancianos con SCA y la sobrecarga del cuidador están moderadamente asociadas. Factores relacionados con la salud del paciente como los reingresos hospitalarios o las caídas también podrían estarlo. Son necesarios nuevos estudios que confirmen esta relación y que valoren la eficacia de medidas que reduzcan la sobrecarga del cuidador del paciente con SCA.

REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA

6036-479 - LA FRAGILIDAD AL INGRESO COMO FACTOR PRONÓSTICO A 6 MESES EN > 75 AÑOS CON SÍNDROME CORONARIO AGUDO. COHORTE PROSPECTIVA DE 93 PACIENTES

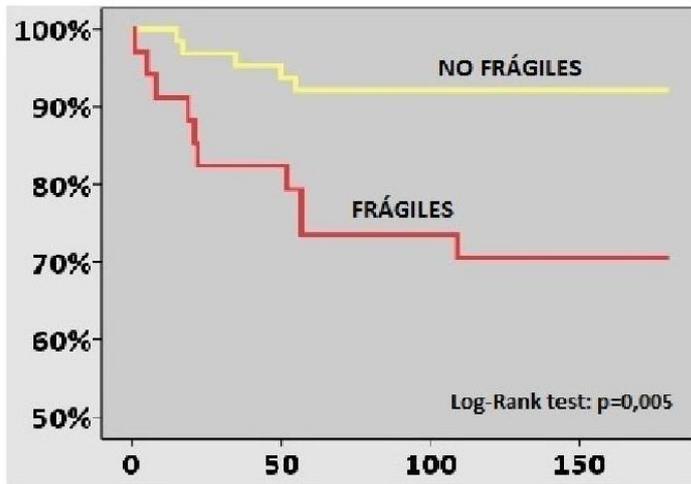
Gonzalo Luis Alonso Salinas, Marina Pascual Izco, Marcelo Sanmartín Fernández, María Valverde Gómez, Pablo Pastor Pueyo, Asunción Camino López, Manuel Jiménez Mena y José Luis Zamorano Gómez del Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.

Resumen

Introducción y objetivos: El espectro clínico del síndrome coronario agudo (SCA) ha evolucionado en los últimos años debido al envejecimiento poblacional. Los índices pronósticos más utilizados han sido validados en registros poblacionales con menor representación de pacientes ancianos y sin tener en cuenta características específicas como dependencia, comorbilidad o fragilidad. En este estudio se analiza el impacto a medio plazo de la fragilidad en ancianos con SCA, medida por un *score* sencillo y validado en pacientes ambulatorios.

Métodos: Se evaluaron prospectivamente 93 pacientes > 75 años, ingresados por IAM tipo I de octubre/13 a noviembre/14, excluyendo aquellos en *shock* cardiogénico y con deterioro cognitivo grave. En todos los pacientes se evaluó la fragilidad mediante el índice SHARE-FI, basado en un cuestionario y medida de la fuerza del agarre en ambas manos. La edad media de la población fue $82,99 \pm 4,96$, 36,7% eran mujeres, 89,8% hipertensos, 37,7% diabéticos, un 38,8% tenían historia de tabaquismo y un 38,8% se presentaron como SCACEST. La mortalidad intrahospitalaria fue del 4,1%. Se obtuvo un seguimiento a 6 meses mediante consultas hospitalarias, llamadas telefónicas o registros de Atención Primaria. Como objetivo primario se estableció un combinado de muerte, reinfarto e ictus durante los 6 meses del seguimiento (MACCE).

Resultados: 15 pacientes (15,3%) presentaron el MACCE durante el seguimiento. Se realizó un análisis univariante en el que, además de la fragilidad, la diabetes mellitus, la ausencia de angioplastia durante el ingreso, la revascularización incompleta, la creatinina máxima durante el ingreso y el BNP se relacionaban significativamente con el objetivo primario. Los *scores* GRACE y TIMI mostraron también una asociación significativa. En el análisis por regresión de Cox, la Fragilidad, ajustada por las variables clínicas comentadas, mostró una tendencia a la asociación con un aHR = 3,3 (0,82-13,1, p = 0,09) (fig.). En el modelo, los *scores* GRACE (aHR = 1,01; p = 0,32) y TIMI (aHR = 1,3, p = 0,13) tampoco mostraron relación significativa con el objetivo primario.



Conclusiones: En pacientes mayores de 75 años ingresados por SCA, a los 6 meses del seguimiento, la fragilidad al ingreso muestra una tendencia a mayor tasa mortalidad total, reinfarcto o ictus en el seguimiento. Se necesitan estudios con mayor número de pacientes para corroborar estos hallazgos.

REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGIA

6036-468 - ¿SOBREESTIMA EL GRACE EL RIESGO DE MORTALIDAD DEL SÍNDROME CORONARIO AGUDO EN POBLACIÓN ANCIANA?

Álvaro Marco del Castillo, Gonzalo Alonso Salinas, Marina Pascual Izco, Marcelo Sanmartín Fernández, Ana Pardo Sanz, Juan Manuel Monteagudo Ruiz, Asunción Camino López y José Luis Zamorano Gómez del Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.

Resumen

Introducción y objetivos: El GRACE index es un índice pronóstico validado de mortalidad en el contexto de síndrome coronario agudo, utilizado para la estratificación de riesgo y la toma de decisiones. Sin embargo, en los registros utilizados para la validación del GRACE, los pacientes mayores de 75 años estuvieron infrarrepresentados, lo que pudo suponer un exceso de peso de la edad en el cálculo de la puntuación final.

Métodos: Se analizaron pacientes consecutivos mayores de 75 años ingresados por infarto tipo 1 entre octubre/2013 y abril/2014. Se excluyeron pacientes en *shock* cardiogénico o con deterioro cognitivo grave. Se estimó el índice GRACE al ingreso como predictor de mortalidad (N = 93), y se obtuvo seguimiento a 6 meses en todos los casos. La mediana de edad fue 82 años (rango IC 79-85,5), había 35 (37,6%) mujeres y 34 (36,6%) diabéticos. Se aplicó una estrategia invasiva en 84 (90,3%) pacientes y en 68 (73,1%) fue realizada una ICP.

Resultados: La mortalidad intrahospitalaria fue de 2,2%. El GRACE estimado al ingreso fue de 146,2 puntos (mortalidad prevista del 19%), mientras que la mortalidad observada a 6 meses fue 9,8%. En los 41 (44,1%) pacientes con GRACE < 140 la mortalidad a 6 meses fue del 0%. En los pacientes supervivientes a 6 meses (n = 82), el GRACE index medio fue de 144 (\pm 21), mientras que en los pacientes fallecidos (n = 9), el GRACE index medio fue de 164 (\pm 19,9, p = 0,001). En ambos grupos, el GRACE medio estuvo por encima de 140 puntos.

Conclusiones: En la población anciana con infarto tipo 1, el GRACE parece sobreestimar el riesgo. Podrían incorporarse variables más específicas para este subgrupo de pacientes, como índices de comorbilidad o fragilidad.

REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGIA

6036-477 - LA FRAGILIDAD COMO FACTOR PRONÓSTICO EN EL SÍNDROME CORONARIO AGUDO EN MAYORES DE 75 AÑOS, UN ESTUDIO PROSPECTIVO Y MULTICÉNTRICO

Gonzalo Luis Alonso Salinas¹, Marcelo Sanmartín Fernández², Marina Pascual Izco¹, Roberto Martín Asenjo², Luis Salvador Ramos², Domingo Marzal Martín², Alejandro Recio Mayoral² y José Luis Zamorano Gómez¹ del ¹Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, ²Grupo FRAILTY/Hospital Ramón y Cajal, Hospital 12 de Octubre, Madrid, Hospital Virgen Macarena, Sevilla y Hospital de Mérida (Badajoz).

Resumen

Introducción y objetivos: Los registros para la validación de los *scores* CRUSADE, GRACE y TIMI contaron en su mayoría con población inferior a los 75 años y no se han realizado índices enfocados en la población mayor de esta edad. Por otro lado, la fragilidad se ha mostrado un importante marcador pronóstico tanto en la población general como en diversas patologías cardiológicas como la insuficiencia cardíaca y las valvulopatías, sin haberse estudiado su función dentro del SCA. Este estudio tiene como objetivo evaluar la fragilidad como marcador de eventos adversos al ingreso en una población ingresada por SCA.

Métodos: Se analizaron prospectivamente 203 pacientes > 75 años con infarto de miocardio tipo 1, ingresados en cuatro centros, desde octubre/13 a abril/15. Se excluyeron pacientes en *shock* cardiogénico o con deterioro cognitivo grave. Se evaluó Fragilidad mediante cuestionario específicamente diseñado y previamente validado, el índice SHARE-FI. Además se evaluaron los *scores* pronósticos propios del SCA (GRACE, TIMI y CRUSADE). El objetivo primario se definió como el combinado de mortalidad total, ictus no fatal o reinfarto no fatal durante el ingreso (MACCE).

Resultados: La edad media era 81,74 ± 5,22, sexo femenino 35,6%, diabetes 44,3%, hipertensión 85,7%, infarto antiguo 26,1% e ictus previos 9,9%. La estrategia invasiva se aplicó en 82,3% de los pacientes y se logró una revascularización completa en el 61% de los casos. En el análisis estadístico univariante la edad, ser frágil, no haber realizado ICP durante el ingreso, GRACE *score* y presentar elevación del segmento ST se asociaron significativamente con MACCE. Tras ajustar por estas variables, la fragilidad se asoció de forma independiente con el objetivo primario (aHR = 10,8, p = 0,038). En el modelo multivariante también se asoció a MACCE no realizar angioplastia durante el ingreso y la presencia de elevación del segmento ST, pero no el *score* GRACE o la edad.

Conclusiones: La fragilidad parece un buen marcador pronóstico para complicaciones trombóticas intrahospitalarias en pacientes mayores de 75 años ingresados por SCA.



Frailty is an in-hospital acute coronary syndrome prognostic marker in elderly population

G.L. Alonso Salinas¹, M. Sanmartin Fernandez¹, L.M. Rincon Diaz¹, A. Marco Del Castillo¹, M. Pascual Izco¹, C. Lozano Granero¹, A. Pardo Sanz¹, J.M. Monteagudo Ruiz¹, P. Pastor Pueyo¹, R. Martin Asenjo², L. Salvador Ramos³, D. Marzal Martin³, A. Recio Mayoral⁴, M. Jimenez Mena¹, J.L. Zamorano¹. ¹Hospital Universitario Ramón y Cajal, Cardiology, Madrid, Spain; ²University Hospital 12 de Octubre, Cardiology, Madrid, Spain; ³Merida Hospital, Cardiology, Merida, Spain; ⁴University Hospital of Virgen Macarena, Cardiology, Seville, Spain

Background: Patients in Cardiac ICU are increasingly older and comorbid. Common risk stratification scales focuses on chronologic, but not biologic, age. Frailty reflects vulnerability and decreased physiological reserve, and its role in Acute Coronary Syndrome (ACS) has not been fully explored. Our study aims to assess prevalence and in-hospital prognostic impact of frailty in patients aged ≥ 75 years admitted for ACS.

Methods: This prospective, multicenter and observational study included patients aged ≥ 75 years admitted due to type 1 myocardial infarction. Frailty was assessed by SHARE-FI index. Primary endpoint was to describe the association between frailty and the combination of in-hospital death or non-fatal myocardial reinfarction (MACE). The combination of MACE and stroke (MACCE) and major bleeding risk (loss ≥ 3 g/dl of hemoglobin or transfusion needed) were also explored.

Results: 236 patients were analyzed. Frail patients (n=88, 37.3%) were older, comorbid, and with a higher risk profile according to GRACE and TIMI scores at admission. On univariate analysis, frailty showed to be correlated to in-hospital mortality, MACE and MACCE rates, and also to major bleeding risk (Table). On multivariate analysis, Frailty predicted mortality (aHR 9.87; 1.1–85.8), MACE (aHR 15; 1.8–124.9) and MACCE (aHR 4.6; 1.1–18.1) independently from age, revascularization and GRACE Score.

	Non frail (n=148)	Frail (n=88)	P
Age (years), mean \pm SD	82 \pm 4	84 \pm 6	0.002
Females (n; %)	52; 35.1%	46; 52.3%	0.010
Diabetes mellitus (n; %)	58; 39.2%	48; 54.4%	0.022
GRACE, mean \pm SD	143 \pm 21	156 \pm 22	0.000
TIMI, mean \pm SD	3 \pm 1	4 \pm 1	0.000
CRUSADE, mean \pm SD	34 \pm 13	48 \pm 14	0.000
Maximum creatinine (mg/dl) mean \pm SD	1.2 \pm 0.5	1.6 \pm 1	0.001
Admission LVEF (%) mean \pm SD	55 \pm 11	54 \pm 13	0.766
Culprit vessel revascularization (n; %)	107; 74.8%	44; 57.9%	0.010
Mortality rate (n; %)	2; 1.4%	6; 6.9%	0.024
MACE (n; %)	3; 2.1%	7; 8%	0.029
MACCE (n; %)	5; 3.4%	9; 10.3%	0.032
Major bleeding (n; %)	13; 8.8%	18; 20.7%	0.010

Conclusions: Over one third of high-risk ACS elderly patients are frail. Frailty is an important and independent in-hospital prognostic marker in these patients.

Acknowledgement/Funding: Fondo de Investigación en Salud - Instituto de Salud Carlos III programme (Project number PI13/01973) (Spain)



Frailty predicts major bleeding within 30 days in elderly patients with Acute Coronary Syndrome

G.L. Alonso Salinas¹, A. Marco Del Castillo¹, M. Sanmartin Fernandez¹, L.M. Rincon Diaz¹, M. Pascual Izco¹, M. Valverde Gomez¹, D. Del Val Martin¹, P. Pastor Pueyo¹, D. Rodriguez Munoz¹, A. Recio Mayoral², L. Salvador Ramos³, D. Marzal Martin³, A. Camino Lopez¹, M. Jimenez Mena¹, J.L. Zamorano¹. ¹Hospital Universitario Ramón y Cajal, Department of Cardiology, Madrid, Spain; ²University Hospital of Virgen Macarena, Department of Cardiology, Seville, Spain; ³Merida Hospital, Department of Cardiology, Merida, Spain

Background: Bleeding in Acute Coronary Syndrome (ACS) patients is an independent marker of short- and long-term adverse outcomes. Its prognostic impact is even worse in elderly population. Current bleeding risk scores do not take biologic vulnerability into consideration. The aim of this study is determine whether frailty status increases bleeding risk in patients with ACS

Methods: This prospective, multicenter and observational study included patients aged ≥ 75 years admitted due to type 1 myocardial infarction. The follow-up was 30 days after discharge. Frailty was assessed by SHARE-FI index. Our endpoint was to describe the association between frailty and major bleeding (decrease of ≥ 3 g/dl of hemoglobin or need for transfusion).

Results: A total of 190 patients were analysed. Frail patients (72, 37.9%) were older, with higher comorbidity features and with a higher CRUSADE score punctuation at admission. On univariate analysis, frailty predicted major bleeding during 30-day follow-up despite less frequently receiving dual antiplatelet therapy (DAPT) and a decreased catheterisation rates (Table). Major bleeding was associated with an increased mortality rate (18.2% Vs 2.5%, $p < 0.001$). On multivariate analysis, frailty predicted major bleeding (aHR 2.7; 1.2–5.7) independently from age.

Conclusion: Biological age, assessed by frailty, predicts major bleeding indepen-

	Non frail (n=118)	Frail (n=72)	p
Age (years), mean \pm SD	82 \pm 4	84 \pm 6	0.002
Female (n, %)	38, 32.2%	37, 51.4%	0.009
Catheterization (n, %)	111, 94.1%	50, 69.4%	0.000
DAPT (n, %)	97, 83.6%	43, 66.2%	0.007
Anticoagulation (n, %)	32, 27.6%	16, 24.6%	0.664
Major bleeding (n, %)	14, 11.9%	19, 26.4%	0.010
Mortality rate (n, %)	4, 3.4%	6, 8.3%	0.139

dently from age in elderly patients with ACS. Frailty can play an important role in bleeding risk stratification and objective indices should be integrated into the initial evaluation of these patients.

Acknowledgement/Funding: Fondo de Investigación en Salud - Instituto de Salud Carlos III programme (Project number PI13/01973) (Spain)

Management of frail patients with acute coronary syndrome: a prospective and multicenter registry

G L Alonso,¹ P Pastor Pueyo,¹ M Pascual Izco,¹ M Sanmartin Fernandez,¹ A Marco Del Castillo,¹ R Martin Asenjo,² L Salvador Ramos,³ D Marzal Martin,³ A Recto Mayoral,⁴ A Camino Lopez,¹ M Jimenez Mena¹ and JL Zamorano¹

¹Hospital Universitario Ramón y Cajal, Cardiology, Madrid, Spain ²University Hospital 12 de Octubre, Cardiology, Madrid, Spain ³Merida hospital, Cardiology, Merida, Spain ⁴University Hospital of Virgen Macarena, Cardiology, Seville, Spain

Background: Frailty is emerging as an independent marker of adverse cardiovascular outcomes. However, in the majority of cases, the decision making process is done without objective knowledge of frailty status. Our study aims to explore the most common clinical features associated with the decision to use of an invasive strategy in a subset of frail high-risk ACS patients >75 years.

Methods: This prospective, multicenter and observational study included patients aged ≥ 75 years admitted due to type 1 myocardial infarction. Patients with dementia or in cardiogenic shock were excluded. Frailty was assessed by SHARE-FI index. Only frail patients were studied. Selection of revascularization strategy was left to clinician discretion and was performed without interference of frailty measurements or any study procedures. The main objective was to determine which clinical factors determined the use of an early invasive instead of a conservative strategy. We also aimed to evaluate the impact of an invasive treatment on overall prognosis.

Results: From October '13 to November '15, a total of 236 patients were studied and 88 (37.3%) frail patients were included. Catheterisation was performed in 61 (69.3%) patients, and revascularization in 44 (50%). Aggressive treatment did not affect in-hospital length of stay or mortality. Patients who underwent invasive treatment were younger, more often female, with a preserved renal function and with a lower punctuation in CRUSADE bleeding score (Table). On multivariate analysis younger age, female sex and a lower punctuation in CRUSADE score predicted aggressive treatment.

Conclusions: Among frail patients, being older, male or having a high punctuation in CRUSADE score may predict a conservative treatment. Invasive treatment may not change prognostic or in-hospital length of stay. Larger studies are needed to confirm this data.

	Conservative treatment (n=27)	Invasive treatment (n=61)	p
Age (years) mean±SD	86±6	83±5	0.004
Female (n, %)	9, 33.3%	37, 60.7%	0.018
STEMI at admission (n, %)	5, 18.5%	24, 39.3%	0.055
Preserved Renal Function (n, %)	3, 12%	21, 40.4%	0.012
Acute Heart Failure at admission (n, %)	17, 63%	33, 54.1%	0.439
CRUSADE mean±SD	53±9	46±15	0.026
GRACE mean±SD	162±19	154±23	0.108
In-Hospital Stay (days) mean±SD	11±22	8±8	0.284
Mortality rate (n,%)	3, 11.5%	3, 4.9%	0.265

Is grace index a good predictor of mortality in old population with acute coronary syndrome?

G L Alonso,¹ P Pastor Pueyo,¹ M Pascual Izco,¹ A Pardo Sanz,¹ M Sanmartin Fernandez,¹ A Marco Del Castillo,¹ JM Monteagudo Ruiz,¹ D Del Val Martin,¹ C Lozano Granero,¹ M Valverde Gomez,¹ LM Rincon Diaz,¹ A Camino Lopez,¹ M Jimenez Mena¹ and JL Zamorano¹

¹Hospital Universitario Ramón y Cajal, Cardiology, Madrid, Spain

Background: GRACE index is a validated prognostic predictor in Acute Coronary Syndrome (ACS). However, the elderly population has some special features that can make this index not suitable. This population has several comorbidities to be aware of, so other scores, as Charlson index, may be used for its characterization. The aim of this study is to define GRACE index predictive power in a cohort of old patients with high-risk ACS.

Methods and Results: 125 consecutive³ 75 years patients admitted due to type I Myocardial Infarction were analyzed between October '13 and April'14. Patients in cardiogenic shock or with severe dementia were excluded. GRACE index was performed at admission. Charlson score was also performed at admission to evaluate comorbidity. 30-days total mortality rate was assessed. GRACE index was

not significant correlated to mortality ($p=0.85$), whereas Charlson score was ($p=0.01$) (Table)

Conclusions: In elderly population, comorbidity has a greater impact than in general population. GRACE index seems not as accurate in this age subgroup. It might be interesting consider comorbidity for prognostic stratification.

	EXITUS (n=8)	NON EXITUS (n=117)	p
Age (years)	83.88 ± 6.33	82.50 ± 4.76	0.13
Women (%)	25	37.6	0.47
NSTEMI (%)	37.5	65.8	0.11
Culprit vessel revascularization at admission (%)	57.1	75	0.29
Complete revascularization (%)	0	41.9	0.02
GRACE Index (mean±SD)	168.63 ± 21.1	145.22 ± 21	0.84
Charlson Score (mean±SD)	10.46 ± 3.18	7.00 ± 1.78	0.01

REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA

6037-498 - MANEJO DE PACIENTES FRÁGILES INGRESADOS POR SÍNDROME CORONARIO AGUDO. ESTUDIO PROSPECTIVO Y MULTICÉNTRICO

Gonzalo Luis Alonso Salinas, Marina Pascual Izco, Marcelo Sanmartín Fernández, Luis Miguel Rincón Díaz, Álvaro Marco del Castillo, Pablo Pastor Pueyo, Manuel Jiménez Mena y José Luis Zamorano Gómez del Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.

Resumen

Introducción y objetivos: La fragilidad se ha definido recientemente como marcador independiente de riesgo para eventos adversos cardiovasculares en la población anciana. Aun así, en la mayor parte de los casos, el proceso terapéutico se lleva a cabo sin tener en cuenta esta variable. Nuestro objetivo es identificar los parámetros clínicos más comúnmente asociados con la realización de una estrategia invasiva en pacientes frágiles mayores de 75 años ingresados por síndrome coronario agudo.

Métodos: Este estudio prospectivo y multicéntrico incluyó pacientes de más de 75 años ingresados por infarto de miocardio tipo 1. Los pacientes con deterioro cognitivo grave o *shock* cardiogénico fueron excluidos. La fragilidad se evaluó mediante el índice SHARE-FI y se escogió tan solo a los pacientes que resultaron frágiles. El proceso terapéutico se llevó a cabo por parte de cardiólogos ajenos al estudio que desconocían el estatus de fragilidad. El objetivo principal fue identificar los factores clínicos que determinaron el uso de una estrategia invasiva precoz en lugar de una estrategia conservadora. Además se evaluó el impacto del tratamiento invasivo en el pronóstico de estos pacientes.

Resultados: Entre octubre de 2015 y noviembre de 2015 se estudiaron 236 pacientes de los cuales 88 (37,3%) fueron frágiles y se incluyeron en el estudio. Se realizó angiografía coronaria en 61 (69,3%) de los pacientes y angioplastia en 44 (50%). El tratamiento invasivo no afectó a la estancia hospitalaria o la mortalidad intrahospitalaria. Los pacientes a los que se les realizó cateterismo era más jóvenes, más frecuentemente mujeres, con una función renal normal y con una puntuación menor en el índice CRUSADE (tabla). En el análisis multivariado que incluyó a estos factores. El ser más jóvenes, mujeres y una menor puntuación en el índice CRUSADE se relacionó de forma significativa con la realización de tratamiento invasivo.

	Tratamiento conservador (n = 27)	Tratamiento invasivo (n = 61)	p
Edad (años) media \pm DE	86 \pm 6	83 \pm 5	0,004
Mujeres (n, %)	9, 33,3%	37, 60,7%	0,018
SCACEST (n, %)	5, 18,5%	24, 39,3%	0,055
Función renal conservada (n, %)	3, 12%	21, 40,4%	0,012

Insuficiencia cardiaca al ingreso (n, %)	17, 63%	33, 54,1%	0,439
CRUSADE media \pm DE	53 \pm 9	46 \pm 15	0,026
GRACE media \pm DE	162 \pm 19	154 \pm 23	0,108
Estancia (días) media \pm DE	11 \pm 22	8 \pm 8	0,284
Mortalidad (n, %)	3, 11,5%	3, 4,9%	0,265

Conclusiones: Entre los pacientes frágiles ingresados por SCA, ser más anciano, varón o tener puntuaciones CRUSADE más altas se relaciona con la decisión de llevar a cabo un tratamiento conservador, si bien esto no parece cambiar el pronóstico o la estancia media. Necesitamos estudios más amplios para confirmar estos resultados.

REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGIA

7007-12 - LA FRAGILIDAD PREDICE EL RIESGO DE SANGRADO MAYOR A CORTO PLAZO EN PACIENTES ANCIANOS INGRESADOS POR SÍNDROME CORONARIO AGUDO. ESTUDIO PROSPECTIVO Y MULTICÉNTRICO

Gonzalo Luis Alonso Salinas, Marina Pascual Izco, Álvaro Marco del Castillo, Luis Miguel Rincón Díaz, Pablo Pastor Pueyo, María Valverde Gómez, Marcelo Sanmartín Fernández y José Luis Zamorano Gómez del Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.

Resumen

Introducción y objetivos: Dentro del síndrome coronario agudo (SCA), el sangrado se ha identificado como un predictor independiente de eventos adversos a corto y largo plazo, siendo este impacto todavía mayor en los pacientes ancianos. Las escalas actualmente utilizadas y recomendadas por las guías de práctica clínica tienen en cuenta tan solo la edad cronológica, sin la medición de la vulnerabilidad biológica individual. El objetivo de este estudio es determinar si la fragilidad, como marcador de vulnerabilidad biológica, incrementa el riesgo de sangrado en pacientes ancianos ingresados por SCA.

Métodos: Este estudio multicéntrico y prospectivo incluyó pacientes de 75 años o más ingresados por infarto de miocardio tipo 1. Se realizó un seguimiento a 30 días tras el alta. La fragilidad fue evaluada mediante el índice SHARE-FI. El objetivo principal fue describir la asociación entre fragilidad y sangrado mayor (definido como pérdida de 3 o más g/dl de hemoglobina o la necesidad de transfusión).

Resultados: Se incluyeron un total de 190 pacientes. Los pacientes frágiles (72, 37,9%) eran mayores, con tasas mayores de comorbilidad y una puntuación CRUSADE más alta al ingreso. Pese a presentar un riesgo más alto al ingreso, los pacientes frágiles recibieron menos frecuentemente un tratamiento invasivo y menores tasas de doble terapia antiagregante al alta. A pesar de ello la fragilidad se relacionó con mayores tasas de sangrado independientemente de la edad (aRR 2,7: 1,2-5,7). Además y confirmando los hallazgos de la literatura, el sangrado mayor se relacionó con un incremento en la tasa de mortalidad (18,2 frente a 2,5%, $p < 0,001$).

Conclusiones: La vulnerabilidad biológica individual, evaluada mediante la fragilidad, predice la presencia de sangrado mayor de forma independiente de la edad en pacientes ancianos ingresados por SCA. El rol de la fragilidad en la estratificación del riesgo de sangrado debería ser estudiado y su medición integrada en la evaluación inicial de estos pacientes.

REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGIA

5013-2 - LA FRAGILIDAD ES UN MARCADOR PRONÓSTICO INDEPENDIENTE INTRAHOSPITALARIO EN PACIENTES ANCIANOS CON SÍNDROME CORONARIO AGUDO. ESTUDIO PROSPECTIVO Y MULTICÉNTRICO

Gonzalo Luis Alonso Salinas, Marcelo Sanmartín Fernández, Marina Pascual Izco, Luis Miguel Rincón Díaz, Álvaro Marco del Castillo, Asunción Camino López, Manuel Jiménez Mena y José Luis Zamorano Gómez del Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.

Resumen

Introducción y objetivos: Los pacientes ingresados en las Unidades Coronarias son cada vez más añosos y con mayores tasas de comorbilidad. Las escalas de estratificación más utilizadas o recomendadas por las principales guías de práctica clínica se enfocan en la valoración de la edad cronológica sin tener en cuenta la edad biológica de los pacientes. La fragilidad es un buen marcador de esto último, ya que refleja la vulnerabilidad y la disminución de la reserva fisiológica en los pacientes con el paso del tiempo. Su impacto en el síndrome coronario agudo (SCA) no ha sido completamente descrito. El estudio que presentamos tiene como objetivo evaluar la prevalencia de fragilidad y su impacto pronóstico en pacientes de 75 años o más ingresados por SCA.

Métodos: Presentamos un estudio prospectivo y multicéntrico que incluyó pacientes de 75 años o más ingresados por infarto de miocardio tipo 1. La fragilidad fue evaluada mediante el índice SHARE-FI. El objetivo primario fue describir la asociación entre fragilidad y muerte o reinfarto hospitalario (MACE). Además también se exploró la relación entre fragilidad y la combinación de MACE e ictus (MACCE), y su relación con la presencia de sangrado mayor (definido como una pérdida de 3 o más puntos de hemoglobina o necesidad de transfusión).

Resultados: Se analizaron 236 pacientes. Los pacientes frágiles (88, 37,3%) eran más añosos y tenían un perfil de mayor riesgo según las escalas GRACE y TIMI al ingreso. En el análisis univariado la fragilidad mostró correlacionarse con la mortalidad intrahospitalaria, el MACE y el MACCE, además de con la presencia de sangrado mayor. En el análisis multivariado la fragilidad predijo mortalidad (aRR 9,87, 1,1-85,8), MACE (aRR 15, 1,8-24,9) y MACCE (aRR 4,6; 1,1-18,1) independientemente de edad, revascularización y puntuación GRACE.

Conclusiones: Más de un tercio de los pacientes ingresados por SCA de alto riesgo son frágiles. La fragilidad es un factor independiente del pronóstico intrahospitalario en estos pacientes.