



**Universidad de Valladolid**



**PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS  
DE LA SALUD**

**TESIS DOCTORAL:**

**UTILIDAD DE LA EVALUACIÓN GERIÁTRICA  
INTEGRAL EN PACIENTES INGRESADOS POR  
INSUFICIENCIA CARDIACA AGUDA**

Presentada por Lara Aguilar Iglesias para optar al grado  
de  
Doctora por la Universidad de Valladolid

Dirigida por:  
Jose Ángel Pérez Rivera



## AGRADECIMIENTOS

Al director de este trabajo, Dr. José Ángel Pérez Rivera. No tengo palabras para expresar mi gratitud por tu apoyo y guía durante este largo camino. Tu paciencia y entusiasmo por este trabajo siempre me han servido de motivación para dar lo mejor en cada etapa. Gracias por creer en mí. Este trabajo no solo es el resultado de mi esfuerzo, sino también del tuyo. Tu compromiso y dedicación plena han sido fundamentales. Gracias por esas tardes de estadística, esos consejos casi diarios y por estar apoyándome y animándome siempre que lo he necesitado. Me siento muy afortunada de haberte tenido como mentor, pero también como un gran amigo.

A los compañeros de Cardiología de Burgos por haber hecho de Burgos mi hogar profesional, transmitirme su conocimiento y haberme ayudado a crecer como cardióloga. Agradezco especialmente a la Dra. Ana Merino, por haber sido mi modelo a seguir. Agradezco también a los residentes del servicio, he sentido vuestro apoyo incondicional en cada etapa y habéis sabido darme fuerzas cuando más las necesitaba.

A mi familia. A mi madre por ser siempre el pilar sobre el que sustentarme, por haberme dado siempre todo lo que necesitaba para crecer personal y profesionalmente, por ser la fuerza, la motivación y el cariño. Me has inspirado a crecer y a nunca rendirme ante los desafíos. A mi padre por ser apoyo durante tantos años. Tu paciencia y confianza han sido fundamentales para alcanzar este, y muchos otros logros. A mi hermana por estar siempre que la necesito, aunque nos separen varios kilómetros, siempre te siento cerca. Eres inspiración y fuerza para mí. A mi abuela, por estar presente en cada momento desde que tengo uso de razón, por tu bondad, tu apoyo incondicional y tu paciencia.

A Adrián por tu motivación y tu fuerza. Me has ayudado e inspirado a crecer en este proyecto y en todos los que me he embarcado. Por tu paciencia y comprensión constante ante las horas y horas de trabajo. Siempre estás preparado para celebrar mis éxitos y consolarme en los momentos duros. Gracias por estar siempre a mi lado.

Sin ellos, este proyecto nunca se hubiera llevado a cabo, así que, este trabajo también es suyo. A todos, muchas gracias.



## **ÍNDICE**

1	INTRODUCCIÓN.....	13
1.1	Insuficiencia cardiaca .....	15
1.1.1	Concepto.....	15
1.1.2	Epidemiología.....	16
1.1.3	Patogénesis .....	17
1.1.4	Tratamiento.....	23
1.1.5	Pronóstico .....	32
1.1.6	Insuficiencia cardiaca en el paciente mayor .....	34
1.2	Fragilidad y otras variables geriátricas.....	35
1.2.1	Fragilidad.....	35
1.2.2	Dependencia y discapacidad.....	41
1.2.3	Calidad de vida .....	43
1.3	Prevalencia e impacto pronóstico de las variables geriátricas.....	44
1.3.1	Cardiopatía isquémica .....	44
1.3.2	Arritmias.....	45
1.3.3	Insuficiencia cardiaca .....	46
2	HIPÓTESIS .....	49
3	OBJETIVOS.....	53
3.1	Principal.....	55
3.2	Secundarios.....	55
4	IMPORTANCIA DEL ESTUDIO.....	57
5	MATERIAL Y MÉTODOS .....	61
5.1	Diseño y población del estudio.....	63
5.1.1	Definición de ICA .....	64
5.1.2	Criterios de inclusión y exclusión .....	64
5.1.3	Seguimiento .....	64

5.2	Variables estudiadas a nivel basal .....	65
5.3	Ética .....	66
5.4	Análisis estadístico .....	66
5.5	Financiación.....	67
6	RESULTADOS .....	69
7	DISCUSIÓN.....	75
7.1	Principales resultados .....	77
7.1.1	Análisis de la población estudiada.....	78
7.1.2	Prevalencia de los síndromes geriátricos.....	78
7.2	Diferencias entre frágiles y no frágiles.....	80
7.2.1	Diferencias en las características basales .....	80
7.2.2	Capacidad de predicción de fragilidad de los biomarcadores .....	82
7.2.3	Impacto pronóstico de la fragilidad.....	84
7.3	Diferencias entre dependientes e independientes .....	85
7.3.1	Diferencias en las características basales .....	85
7.3.2	Impacto pronóstico de la dependencia.....	85
8	LIMITACIONES Y FORTALEZAS .....	89
9	CONCLUSIONES.....	93
10	BIBLIOGRAFÍA .....	97
11	ANEXOS .....	113
11.1	Anexo I. Escalas de valoración geriátrica .....	115
11.2	Anexo II. Consentimiento informado .....	121
11.3	Anexo III. Publicaciones y becas .....	125
11.3.1	Congresos internacionales .....	125
11.3.2	Congresos nacionales.....	126
11.3.3	Artículos publicados .....	130
11.3.4	Premios y becas .....	130

## LISTADO DE ABREVIATURAS

**ACE-I:** inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina

**ACM:** asistencia circulatoria mecánica

**AHA:** *American Heart Association*

**ANP:** péptido natriurético auricular

**ARA-II:** antagonistas de receptores de aldosterona

**ARB:** antagonista del receptor de angiotensina

**ARM:** antagonistas de mineralocorticoides

**ARNI:** inhibidores de receptor de neprilisina

**AVP:** ablación de venas pulmonares

**BB:** beta-bloqueante

**BNP:** péptido natriurético cerebral

**CABG:** cirugía de bypass arterial coronario

**CFS:** *Clinical Frailty Scale*

**CVRS:** calidad de vida relacionada con la salud

**D:** desfibrilador automático implantable

**DAI:** desfibrilador automático implantable

**DM:** diabetes mellitus

**DNIS:** dinitrato de isosorbide

**DQOL:** *Diabetes Quality of Life*

**ECA:** enzima conversora de angiotensina

**EPOC:** enfermedad pulmonar obstructiva crónica

**ESC:** *European Society of Cardiology*

**FA:** fibrilación auricular

**FAC:** *Functional Ambulation Classification*

**FACIT:** evolución funcional de la terapia de enfermedades crónicas

**FEVI:** fracción de eyección del ventrículo izquierdo

**FG:** filtrado glomerular

**FI:** *frailty index*

**FMI:** *Functional Independence Measure*

**FLIC:** *Functional Living Index-Cancer*

**GC:** gasto cardiaco

**HTA:** hipertensión arterial

**HR:** Hazard ratio

**IC:** insuficiencia cardiaca

**IC 95%:** intervalo de confianza 95%

**ICA:** insuficiencia cardiaca aguda

**ICC:** insuficiencia cardiaca crónica

**IECA:** inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina

**IMC:** índice de masa corporal

**INRA:** inhibidores de receptor de neprilisina

**IRC:** insuficiencia renal crónica

**IST:** índice de saturación de la transferrina

**MLHFQ:** *Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire*

**MP:** marcapasos

**NA:** noradrenalina

**NHP:** perfil de salud de Nottingham

**NT-proBNP:** N-terminal proBNP

**NYHA:** *New York Heart Association*

**OMS:** Organización Mundial de la Salud

**PCR:** proteína C reactiva

**PF:** *Physical Frailty Phenotype*

**ROC:** *Receiver Operating Characteristic*

**RQVA:** reparación quirúrgica de la válvula mitral

**RS:** ritmo sinusal

**SCA:** síndrome coronario agudo

**SCASEST:** síndrome coronario agudo sin elevación de ST

**SGLT2:** inhibidores del co-transportador 2 sodio-glucosa

**SIP:** perfil de impacto de la enfermedad

**SNS:** sistema nervioso simpático

**SPPB:** *Short Physical Performance Battery*

**SRA:** sistema renina angiotensina

**TAVI:** remplazo de válvula aórtica transcater

**TBB:** reparación borde a borde

**TD:** terapia de destino

**TPC:** terapia puente a candidato

**TPT:** terapia puente a trasplante

**TRC:** terapia de resincronización cardiaca

**VES:** *Vulnerable Elders Survey*

**VI:** ventrículo izquierdo

**VM:** válvula mitral

## ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

Figura 1. Efectos de la activación del sistema nervioso simpático.....	18
Figura 2. Efectos del sistema renina angiotensina.....	18
Figura 3. Mecanismos neurohormonales.....	19
Figura 4. Principales efectos de los péptidos natriuréticos.....	20
Figura 5. Tipos de remodelado en respuesta a la sobrecarga hemodinámica.....	22
Figura 6. Tratamiento de IC con FEVI reducida.....	24
Figura 7. Guía de tratamiento de IC con FEVI reducida.....	28
Figura 8. Tratamiento de insuficiencia cardiaca aguda.....	31
Figura 9. Escala MAGGIC de riesgo de mortalidad en pacientes con IC.....	37
Figura 10. Cambios relacionados con la fragilidad.....	38
Figura 11. Alteraciones del estado de salud debido a la fragilidad.....	44
Tabla 1. Tipos de insuficiencia cardiaca (IC).....	15
Tabla 2. Mecanismos reguladores y contrarreguladores.....	21



## 1 INTRODUCCIÓN



## 1.1 Insuficiencia cardiaca

### 1.1.1 Concepto

La insuficiencia cardiaca (IC) es un síndrome clínico con síntomas y/o signos causados por una anomalía cardiaca estructural y/o funcional y corroborada por niveles elevados de péptidos natriuréticos y/o evidencia objetiva de congestión pulmonar o sistémica (1).

La IC se divide en tres tipos distintos en función de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) (Tabla 1). Así se distingue la IC con FEVI reducida, cuando es  $\leq 40\%$ , IC con FEVI ligeramente reducida cuando presenta valores entre 41 y 49% y con FEVI preservada cuando es  $\geq 50\%$ . En todos los tipos se tienen que dar una serie de signos y síntomas (como disnea, ortopnea, edemas...), pero en el caso de la FEVI preservada, además, se debe evidenciar alteración estructural o funcional cardiaca que consiste en la presencia de disfunción de ventrículo izquierdo (VI) diastólica o elevación de presiones de llenado elevadas, así como la elevación de péptidos natriuréticos (2).

Tabla 1. Tipos de insuficiencia cardiaca (IC).

Tipo de IC		IC con FEVI reducida	IC con FEVI ligeramente reducida	IC con FEVI preservada
Criterios	1	Síntomas y/o signos	Síntomas y/o signos	Síntomas y/o signos
	2	FEVI $\leq 40\%$	FEVI 41-49%	FEVI $\geq 50\%$
	3	-	-	Evidencia objetiva de anomalías cardiacas estructurales y/o funcionales compatibles con la presencia de disfunción diastólica del VI/ presiones de llenado de VI elevadas, incluidos los péptidos natriuréticos elevados

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo. VI: ventrículo izquierdo.

La IC también se puede dividir en función del tipo de presentación en IC crónica (ICC) o IC aguda (ICA). Aquellos pacientes con ICC son los que ya previamente tenían diagnóstico establecido de IC y que han tenido una descompensación gradual de los

síntomas. La ICA se refiere tanto a la instauración como al empeoramiento rápido de los signos y síntomas, pudiendo tratarse de un primer episodio o de una agudización.

La aparición de IC se debe a una disfunción primaria de origen cardíaco (como el síndrome coronario agudo (SCA), la taquiarritmia, la hipertensión arterial (HTA) no controlada, las valvulopatías...) y a la aparición de factores extrínsecos precipitantes (como una infección, transgresión dietética, fármacos, desórdenes metabólicos...). La identificación de la etiología y los factores precipitantes es fundamental para orientar el tratamiento y el pronóstico.

### 1.1.2 Epidemiología

La incidencia global de IC se encuentra en aumento a pesar de una disminución moderada de la incidencia estandarizada (3) es decir, el número de casos aumenta de forma anual pero cuando analizamos los casos por franjas de edad, lo que llamamos, incidencia estandarizada, esta desciende. Así mismo también ha aumentado la prevalencia (de forma más marcada que la incidencia), al haber descendido la mortalidad tras el diagnóstico (4) y al presentar una población más envejecida que en los años anteriores (5).

Sin embargo, existen diferencias en cuanto a la epidemiología en los registros, probablemente debidos la amplia diferencia de metodología diagnóstica. Según la *American Heart Association* (AHA), entre los años 2013 y 2016 había 6,2 millones de pacientes con IC en Estados Unidos (6) y se estima ahora que existen unos 23 millones de pacientes en el mundo diagnosticados de IC (7). La incidencia en Europa según los últimos registros es de 3/1000 persona-año, teniendo en cuenta todos los grupos de edad y de 5/1000 persona-año en adultos (8,9). Se estima que la prevalencia de IC llega a ser de hasta el 1-2% de los adultos (10). En cuanto al tipo de IC, el registro *Long-Term* de la *European Society of Cardiology* (ESC) establece que aproximadamente el 60% de los pacientes presentan IC con FEVI reducida, el 24% IC con FEVI ligeramente reducida y el 16% presentan IC con FEVI preservada (11). Este registro se basa en las diferentes categorías establecidas por las guías de 2016 de la ESC (12) y uno de los datos que más destacan en el estudio es la diferencia fenotípica en términos de demografía, presentación clínica, etiología, tipo de remodelado y tipo de tratamiento de los pacientes. Sin embargo, en el registro se destaca como limitación, que únicamente

incluyen pacientes valorados por cardiología y no por otros especialistas como podrían ser geriatras o internistas, pudiendo ser estas cifras distintas si incluimos a pacientes valorados en otros servicios.

### 1.1.3 Patogénesis

La IC se caracteriza por ser un trastorno progresivo que desencadena una pérdida de miocitos cardíacos funcionantes o una pérdida de fuerza del miocardio. Este trastorno puede tener un inicio brusco o ser progresivo (13). Ante el daño producido en el corazón, se activan un conjunto de mecanismos compensadores, como son el sistema nervioso simpático (SNS), el sistema renina angiotensina (SRA) y la hormona antiurética (14). Estas adaptaciones contribuyen al mantenimiento de la perfusión de los órganos vitales de dos formas principales: una mediante el mantenimiento de la presión sistémica por vasoconstricción y restauración el gasto cardíaco (GC) (por el aumento de la contractilidad miocárdica y la frecuencia cardíaca) y otra mediante la expansión del líquido extracelular (15).

La activación del SNS en las primeras fases de la IC produce un aumento de las concentraciones de noradrenalina (NA) como respuesta a la disminución de GC. En los pacientes con IC avanzada, las concentraciones de NA llegan a ser 2 a 3 veces superiores a las que se encuentran en un sujeto sano (16). Al principio, esto aumenta la contractilidad ventricular y la frecuencia cardíaca y por lo tanto, ayuda a mantener el GC. Sin embargo, a medida que avanza la IC esta capacidad de estímulo va disminuyendo a pesar del aumento de concentración de NA (17). Se produce una activación de los receptores  $\alpha$ 1-adrenérgicos del miocárdico, desencadenando un leve efecto inotrópico positivo y una vasoconstricción arterial periférica. Todo esto implica un aumento de las necesidades de energía y de oxígeno del miocardio, pudiendo provocar isquémica cuando el aporte de oxígeno está limitado. La activación del sistema simpático implica un apoyo a corto plazo pero que suele conllevar a una mala adaptación a largo plazo (18). Esto puede acabar causando anomalías moleculares y celulares que contribuyen a la progresión de la disfunción cardíaca por pérdida de miocitos (19).

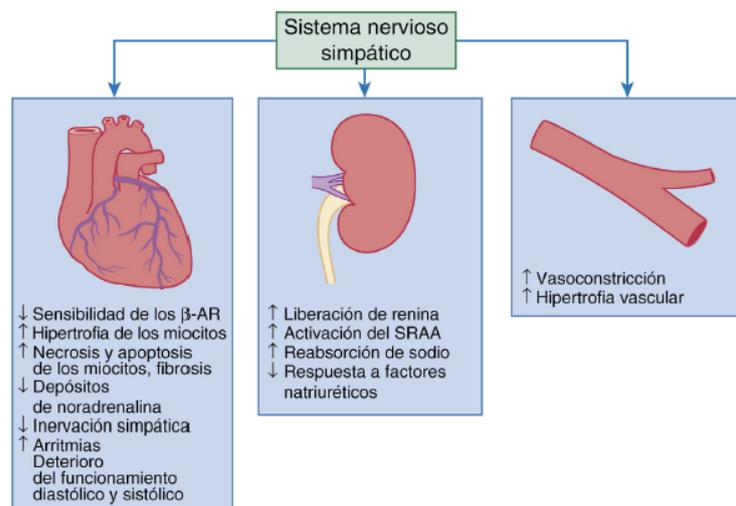


Figura 1. Efectos de la activación del sistema nervioso simpático. Adaptada de: Nohria A, Cusco JA, Creager MA. Neurohormonal, renal and vascular adjustments in heart failure. En: Colucci WS, editor. Atlas of Heart Failure. 4ª edición. Philadelphia: Current Medicine; 2008, p. 106

El otro mecanismo compensador que se activa es el SRA debido a una hipoperfusión renal y una reducción del filtrado de sodio, provocando que el aparato yuxtaglomerular aumente la liberación de renina (14,20). La renina se acaba transformando en angiotensina I y gracias a la enzima convertora de angiotensina (ECA) pasa a ser angiotensina II. Sin embargo, la liberación mantenida de angiotensina II conlleva fibrosis miocárdica, renal y de otros órganos (21), además de estimular la liberación de aldosterona en la corteza suprarrenal. Esta, también secretada de forma local en los ventrículos disfuncionantes (22), contribuye a la reabsorción de sodio y a la liberación de potasio en los segmentos distales de la nefrona. Sin embargo, sus niveles elevados a largo plazo desencadena fibrosis en los vasos y en el miocardio, además de hipertrofia (13).

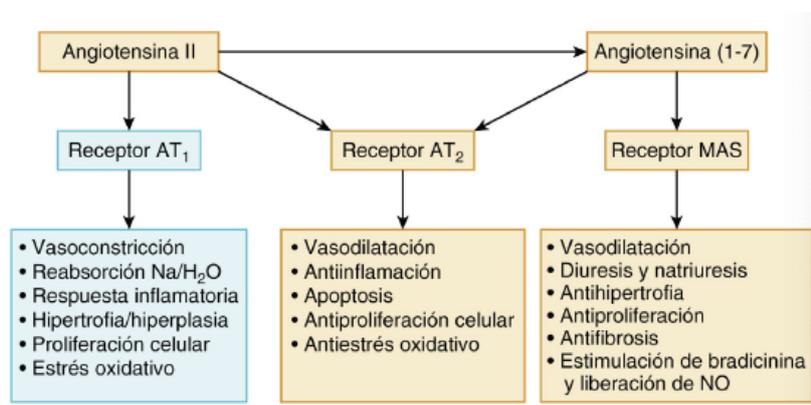


Figura 2. Efectos del sistema renina angiotensina. Adaptada de: Iwai M, Horiuchi M. Devil and angel in the renin-angiotensin system, Hypertens Res. 2009;32:533-6.

Todas estas alteraciones producen una reducción del volumen sanguíneo arterial eficaz que implica que el GC es inadecuado. Esto es percibido por los barorreceptores, localizados en el árbol vascular, que producen una serie de adaptaciones neurohormonales equivalentes a las que se producirían si el volumen estuviera descendido (13). Por lo tanto, de nuevo, se activan el SNS y el SRA.

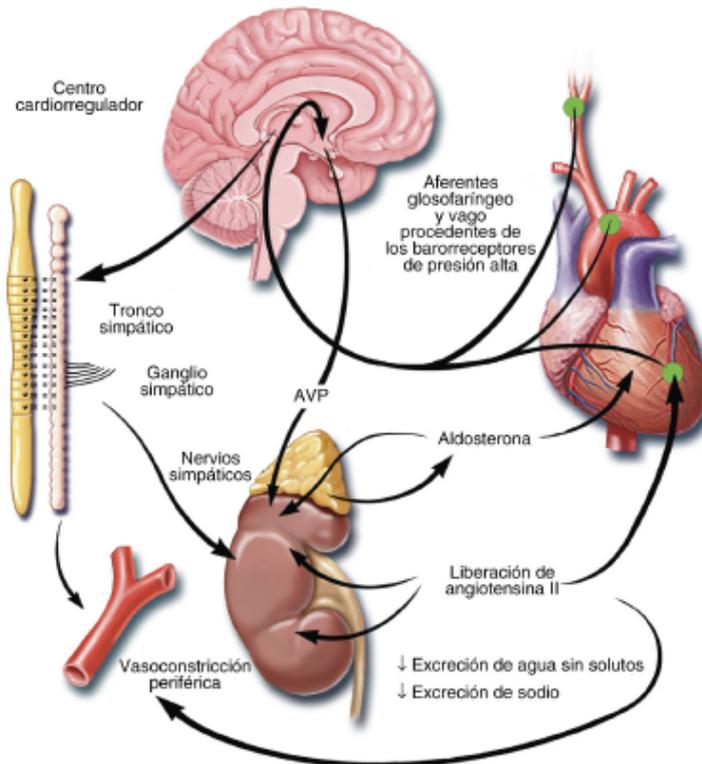


Figura 3. Mecanismos neurohormonales. Adaptada de Schrier RW, Abraham WT. *Hormones and hemodynamics in heart failure. N Engl J Med 1999;341(8):577-85*

Se produce una reabsorción de sodio y por lo tanto una sobrecarga de volumen (15). Además, la estimulación simpática renal puede producir la liberación de arginina vasopresina en la neurohipófisis, que contribuye a empeorar la vasoconstricción periférica, liberándose también endotelina. Estas alteraciones, de manera crónica producen lesión tubular y fibrosis renal (13). Los niveles de endotelina están aumentados en pacientes con IC, y largo plazo esto produce una remodelación patológica (23).

Existen una serie de sistemas contrarreguladores que intentan paliar los efectos vasoconstrictores de SNS y SRA. Son principalmente las prostaglandinas y los péptidos natriuréticos. Al aumentar el volumen y las presiones intracardiacas, se produce un aumento de la tensión auricular y ventricular, liberando péptido natriurético auricular (ANP) y cerebral (BNP), (hormonas natriuréticas) (13). Estas, actúan sobre la circulación periférica y sobre el riñón, aumentando la excreción de sodio y agua e inhibiendo el SRA. El BNP se denomina así porque inicialmente fue identificado en el cerebro, pero su liberación es principalmente cardiaca, desde los ventrículos. La escisión del extremo c-terminal de la prohormona pro-BNP produce BNP (biológicamente activo) así como el pro-BNP N-terminal (NT-proBNP), biológicamente inerte. Debido a que este tiene una semivida plasmática más larga, es el más comúnmente usado (24). En la IC aumenta la liberación de ANP y BNP debido a las altas presiones del llenado ventricular (25). Sin embargo, el efecto de los péptidos natriuréticos se ve amortiguado en fases avanzadas de la IC. Las concentraciones de NT-proBNP son más altas en personas ancianas, en mujeres y en insuficiencia renal (26), disminuyendo su valor en las personas con obesidad (27). La medida de este biomarcador, entre otros, como se comentará en los próximos capítulos, es fundamental para la correlación pronóstica.

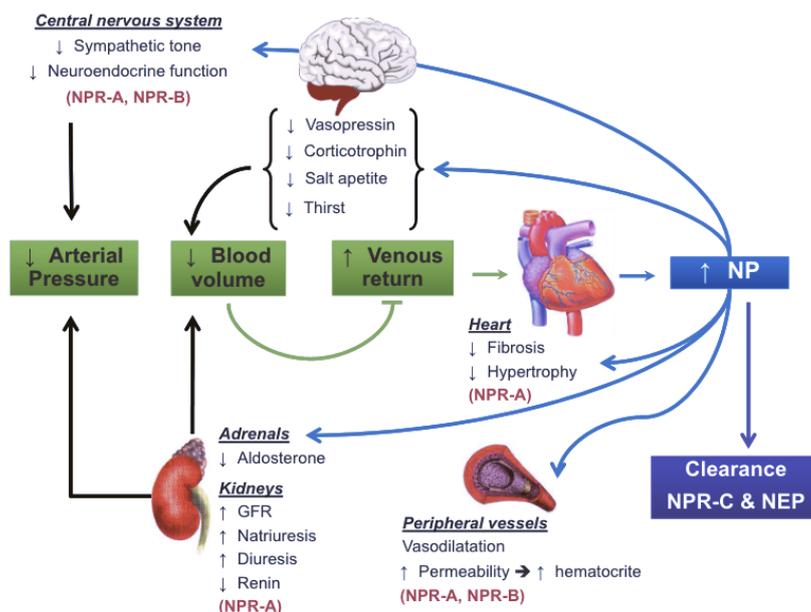


Figura 4. Principales efectos de los péptidos natriuréticos (28). GFR: filtrado glomerular; NP: neutral endopeptidasa; NPR: receptores de péptidos natriuréticos; ↑: elevación; ↓: descenso. Tomada de Moro C, Lafontan M. Natriuretic peptides and cGMP signaling control of energy homeostasis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2013;304(3):H358-68

Como consecuencia final, estos mecanismos ayudan a garantizar el flujo sanguíneo en órganos como el cerebro o el corazón. El estímulo más poderoso para esta vasoconstricción es la NA producida por la activación simpática, además de otras sustancias como la angiotensina II y la endotelina. Se contrarregulan, por lo tanto, los mecanismos de vasodilatación, favorecidos por los péptidos natriuréticos, el óxido nítrico, la bradisinina y las prostaglandinas, entre otros. A medida que avanza la IC hay una pérdida de la reactividad vasodilatadora mediada por el endotelio y se produce una vasoconstricción periférica excesiva.

*Tabla 2. Mecanismos reguladores y contrarreguladores.*

Mecanismos vasoconstrictores	Mecanismos vasodilatadores (contrarreguladores)
Noradrenalina (SNS)	Péptidos natriuréticos
Angiotensina II	Óxido nítrico
Endotelina	Bradisinina
	Prostaglandinas

Ante la sobrecarga mantenida de presión y volumen, se produce una disfunción sistólica y diastólica, que favorecen el remodelado cardiaco. La disfunción sistólica se refiere a la disminución de la relación longitud-tensión y de la contractilidad miocárdica (29). Estas alteraciones desencadenan la cascada neurohormonal (previamente explicada) y facilitan el remodelado cardiaco. También las alteraciones en la función diastólica lo favorecen, al haber un aumento de presión en las cavidades izquierdas que conllevan congestión pulmonar y aumento de la presión venosa central, activando de nuevo la cascada neurohormonal (30).

El remodelado se define como una alteración de la estructura del corazón en respuesta a la sobrecarga hemodinámica y/o la presencia de una lesión cardiaca (31). El remodelado puede ser fisiológico (como ante el ejercicio o el embarazo) o patológico como el que se produce en situaciones de sobrecarga de presión y/o de volumen, como el que ocurre en la IC (32). Durante el remodelado se producen alteraciones en la biología del miocito y alteraciones estructurales. Hay 2 tipos principales de respuestas ante la sobrecarga hemodinámica (figura 5):

- Una sobrecarga de presión conduce a un remodelado concéntrico que se caracteriza por aumento relativo del grosor de la pared (en comparación con la cavidad) (33), conocida como hipertrofia concéntrica.
- Una sobrecarga de volumen conduce a una hipertrofia excéntrica que se caracteriza por aumento de la masa cardíaca y del volumen de las cámaras, pudiendo ser el grosor relativo de la pared normal (33).

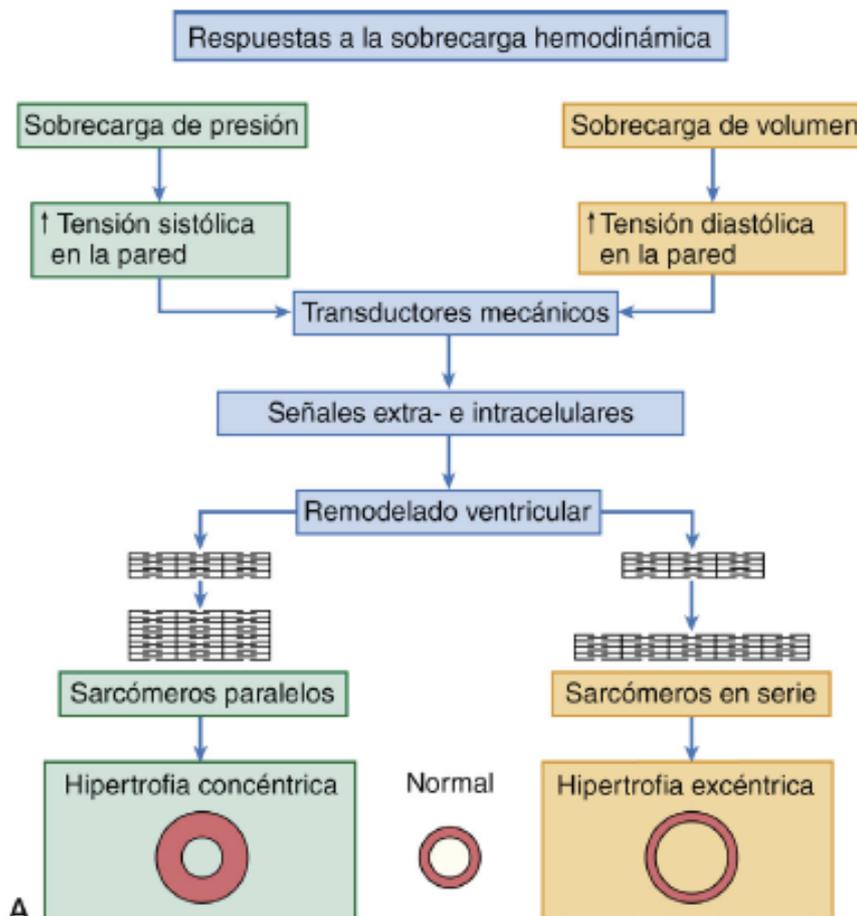


Figura 5. Tipos de remodelado en respuesta a la sobrecarga hemodinámica. Adaptada de Colucci WS. *Heart Failure: Cardiac Function and Dysfunction*. En: Colucci WS, editor.. *Current Medicine*. 2ª edición. Philadelphia: 1999, p 4.2

Además de cambios estructurales se producen una serie de cambios moleculares y celulares que subyacen en ese remodelado. Se produce una hipertrofia de miocitos y pérdida de los mismos debido a la apoptosis (34,35) proliferación de fibroblastos (36) y fibrosis (37). En condiciones de aumento de precarga, las membranas de los miocitos se

alteran y se produce un estrés en la pared favoreciendo la síntesis de nuevas proteínas contráctiles condicionando hipertrofia (38). En estos pacientes, se observa además una alteración en la síntesis y degradación del colágeno contribuyendo a anomalías en el espacio extracelular que afectan a las propiedades físicas del miocardio (39–41).

Todas estas alteraciones en la biología del miocito son responsables de la dilatación progresiva del VI y su disfunción. Estos cambios estructurales pueden contribuir al empeoramiento de la IC. El corazón se dilata y adquiere una forma esférica, aumentando el gasto de energía mecánica ventricular. A medida que avanza la IC también se produce un adelgazamiento de la pared del VI, que conlleva un aumento de sobrecarga telediastólica, produciéndose una hipoperfusión del subendocardio y por lo tanto, deteriorando la función del VI (42). Como problema mecánico secundario a la dilatación del VI se produce una separación de los músculos papilares, generando una incompetencia de la válvula mitral (VM) y una insuficiencia mitral secundaria o funcional. Esto da lugar a una mayor sobrecarga de volumen ventricular, favoreciendo todavía más el remodelado cardíaco y por lo tanto, el empeoramiento de la situación de IC (13).

#### *1.1.4 Tratamiento*

El tratamiento de la IC va a depender del tipo de IC que presente el paciente. Siendo el manejo de la IC aguda o crónica, con FEVI reducida o preservada, diferentes.

##### **1.1.4.1 IC con FEVI reducida ( $\leq 40\%$ )**

En las últimas guías de la ESC de IC (2) se establece un algoritmo para el tratamiento de la IC con FEVI reducida. Los objetivos del tratamiento son la reducción de la mortalidad y de las hospitalizaciones, así como la mejoría de la calidad de vida y la capacidad funcional de los pacientes.

La base del tratamiento con la IC con FEVI reducida se basa en 4 grupos farmacológicos: un grupo formado por inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), antagonistas de receptores de aldosterona (ARA-II) o inhibidores de receptor de neprilisina (ARNI), un segundo grupo formado por beta-bloqueantes, un tercero formado por antagonistas de mineralocorticoides (ARM) y un último grupo formado por inhibidores del co-transportador 2 sodio-glucosa (SGLT-2) (figura 6).

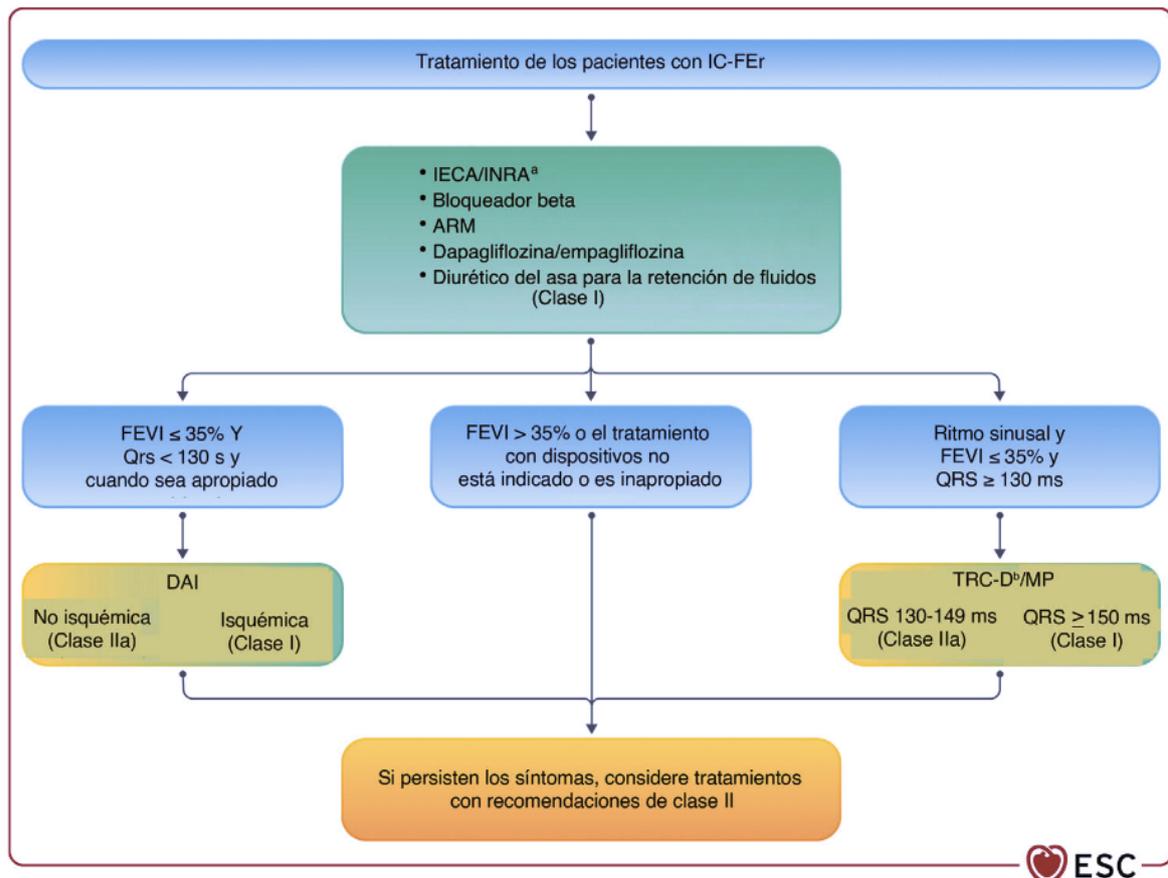


Figura 6. Tratamiento de IC con FEVI reducida. ARM: antagonistas de mineralocorticoides; DAI o D: desfibrilador automático implantable; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IECA: inhibidores del sistema renina angiotensina-aldosterona; INRA: inhibidores de receptor de neprilisina; MP: marcapasos; TRC: terapia de resincronización cardiaca. Adaptada de McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599-726

Estos 4 grupos farmacológicos tienen una clase de evidencia I y son de elección en el inicio del tratamiento de pacientes con IC con FEVI reducida. En cuanto a los IECAs fueron el primer grupo farmacológico que demostró reducción de la morbi-mortalidad en pacientes con IC y FEVI reducida, así como una mejoría de los síntomas. Estos fármacos actúan inhibiendo la enzima convertidora de angiotensina, evitando la transformación de angiotensina I a II y por lo tanto bloqueando el SRA. También evita la degradación de la bradicinina y por lo tanto contribuye a su efecto vasodilatador (43). Estos fármacos son los primeros en usarse para la IC. Desde 1987, que se publicaron los resultados del estudio CONSENSUS (44), han sido ampliamente utilizados. Este fue el primer estudio que comprobó que su uso provocaba una reducción de la mortalidad de

los pacientes con IC severa además de observar una mejoría en la clase funcional, demostrándolo más tarde el estudio SOLVD en pacientes con IC sintomática moderada (45). Por lo tanto, se observó que los IECA son capaces de modificar el curso de la enfermedad, mejorando la función cardíaca, los síntomas, el riesgo de muerte y de hospitalización. Se deberían pautar a las dosis máximas toleradas. A nivel de mecanismo de acción, los IECA y los ARA II presentan mucho en común, estos últimos actúan bloqueando el receptor AT1 de la angiotensina II, bloqueando también el SRA. Ambos grupos de fármacos tienen una eficacia antihipertensiva similar y el mejor perfil de los ARA II se debe a que no inducen tos seca (46).

Desde la publicación de las últimas guías (2), los ARNI pueden ser considerados como fármaco de primera línea, en lugar de comenzar el tratamiento con IECAs. La neprilisina es esencial para el catabolismo de los péptidos endógenos vasoactivos. Su inhibición provoca un aumento de los péptidos natriuréticos. Estos disminuyen la precarga, producen un aumento de la capacitancia venosa, una disminución de las resistencias vasculares, una reducción de la presión arterial (47) e inhiben la reabsorción de sodio a nivel renal, favoreciendo la diuresis (48). Al combinarse el inhibidor de la neprilisina (sacubitril) con el valsartán, se observaron potentes efectos antihipertróficos y antifibróticos en las células cardíacas, llegando los efectos a ser superiores en la combinación que por separado (49). El uso de ARNI se ha incluido en las nuevas guías gracias al estudio PARADIGM-HF (50) que demostraba superioridad del ARNI frente a Enalapril en la reducción de la mortalidad y en la rehospitalización en pacientes ambulatorios con IC con FEVI  $\leq$  40%. Otros beneficios que se observaron en el estudio fue la mejoría de la calidad de vida.

Por otro lado, los beta-bloqueantes han demostrado también una reducción de la morbi-mortalidad en pacientes con IC con FEVI reducida en tratamiento conjunto con IECA y diuréticos, mejorando además la calidad de vida (51). Se recomiendan iniciar de forma conjunta con IECAs ya que se ha demostrado que esta combinación reduce mortalidad en los pacientes con IC (52). No hay clara evidencia del beneficio de iniciar unos antes que otros. Sin embargo, hay que tener en cuenta que los beta-bloqueantes se deben iniciar en pacientes ya clínicamente estables, euvolémicos e ir titulando progresivamente la dosis, por lo tanto, hay que evitar iniciarlos en las fases de mayor descompensación de la enfermedad.

Los ARM (espironolactona o eplerenona entre otros) se recomiendan de forma añadida al IECA y a los beta-bloqueantes. Estos fármacos tienen efecto diurético y de reducción de la presión arterial, provocado por un bloqueo de nuevo del SRA. La importancia de bloquear la aldosterona, a parte del bloqueo previo del que hemos hablado del SRA (mediante IECA o ARAII), radica en que la aldosterona producida localmente en el corazón favorece la hipertrofia, sobrecarga crónica y fibrosis del tejido (53) (54). Se ha demostrado que estos fármacos reducen la mortalidad y el riesgo de hospitalización por IC, así como presentan una mejoría de los síntomas (55). Eplerenona es más específica a nivel del receptor de aldosterona y por lo tanto causa menos ginecomastia como efecto secundario y ha demostrado sus beneficios en hospitalizaciones, mejoría sintomática y mortalidad en estudios como el EPHEsus (55) y el EMPHASIS (56). Hay que tener especial precaución en pacientes con enfermedad renal e hiperpotasemia ya que agrava ambas condiciones.

El último fármaco añadido en las nuevas guías de IC de la ESC son los iSGLT2. En el estudio DAPA-HF (57) incluyeron pacientes con FEVI  $\leq 40\%$  y clase funcional de la *New York Heart Association* (NYHA) II-IV con tratamiento médico óptimo y se observó una reducción estadísticamente significativa de las hospitalizaciones y la muerte por causa cardiovascular. Además, en el grupo de tratamiento con dapagliflozina se observó una reducción de la mortalidad por cualquier causa, mejoría de los síntomas de IC y mejora de la calidad de vida. Estos fármacos también están avalados por el estudio EMPEROR-Reduced (58), en el que se objetivó una reducción estadísticamente significativa de la muerte por causa cardiovascular y la hospitalización por IC en pacientes con clase funcional II-IV y FEVI  $\leq 40\%$ . La Guía de la ESC para IC (2) recomienda por lo tanto, el tratamiento con dapagliflozina o empagliflozina adicionalmente a tratamiento médico óptimo con IECA/ARNI, beta-bloqueante y antialdosterónico, en pacientes con IC y FEVI reducida independientemente de si son o no diabéticos.

Una vez que los pacientes se encuentran bajo tratamiento médico óptimo, se recomienda el implante de desfibrilador automático implantable (DAI) en pacientes con FEVI  $\leq 35\%$  independientemente de la anchura del QRS con clase de recomendación IIa en pacientes no isquémicos y clase de recomendación I (2) en pacientes isquémicos. Sin embargo, si mantienen ritmo sinusal (RS) y presentan FEVI  $\leq 35\%$  además de QRS  $\geq 130$  ms de duración, especialmente con morfología de bloqueo de rama izquierda, se

recomienda terapia de resincronización cardiaca (TRC) con clase de recomendación IIa (2) en los pacientes con duración de QRS entre 130 y 149 ms y clase de recomendación I en los pacientes con QRS mayor de 150 ms. El DAI es el tratamiento más efectivo para las arritmias (59,60). En el estudio DANISH, se observó que el implante de desfibrilación en los pacientes con IC sintomática estaba asociado con una disminución de la mortalidad por cualquier causa (61). En cuanto a la TRC es utilizada para mejorar la sincrónica ventricular y por lo tanto mejorar la función sistólica del VI. Se ha observado que el ensanchamiento del QRS se asocia a un aumento de la mortalidad (62), en concreto, el bloqueo de rama izquierda (63). Uno de los estudios más relevantes en TRC e IC es el COMPANION (64) en el que incluyeron más de 1520 pacientes con IC y un QRS ancho a recibir tratamiento médico óptimo solo o en combinación con TRC y marcapasos (MP) o DAI y se observó que los pacientes con TRC tenían menor riesgo de muerte por cualquier causa y de hospitalización. Resultados similares se observaron en el CARE-HF (65), con mejoría además de los síntomas y la calidad de vida.

Existen otros muchos fármacos que se pueden utilizar en los pacientes con IC y FEVI reducida, y dependiendo del fenotipo del paciente, se elegirán unos u otros. Por ejemplo, si el paciente tiene déficit de hierro se debe considerar el uso de carboximaltosa férrica. Según como indica la figura 7. Es fundamental, además, el uso de diuréticos en pacientes con sobrecarga de volumen. Se suele iniciar el manejo de la congestión con un diurético de asa oral (furosemida o torasemida), requiriendo la administración de diuréticos intravenosos (en bolo o en infusión continua) en el momento de descompensación aguda, con la intención de lograr una diuresis rápida y mejorar los síntomas de congestión aunque hay que vigilar de cerca las alteraciones iónicas (66).

Hay que tener en consideración en el manejo de la IC con FEVI reducida la etiología, así como las comorbilidades que presenta cada paciente y realizar por lo tanto un tratamiento dirigido a la misma. Varias de las mismas con las opciones terapéuticas se presentan en la figura 7.

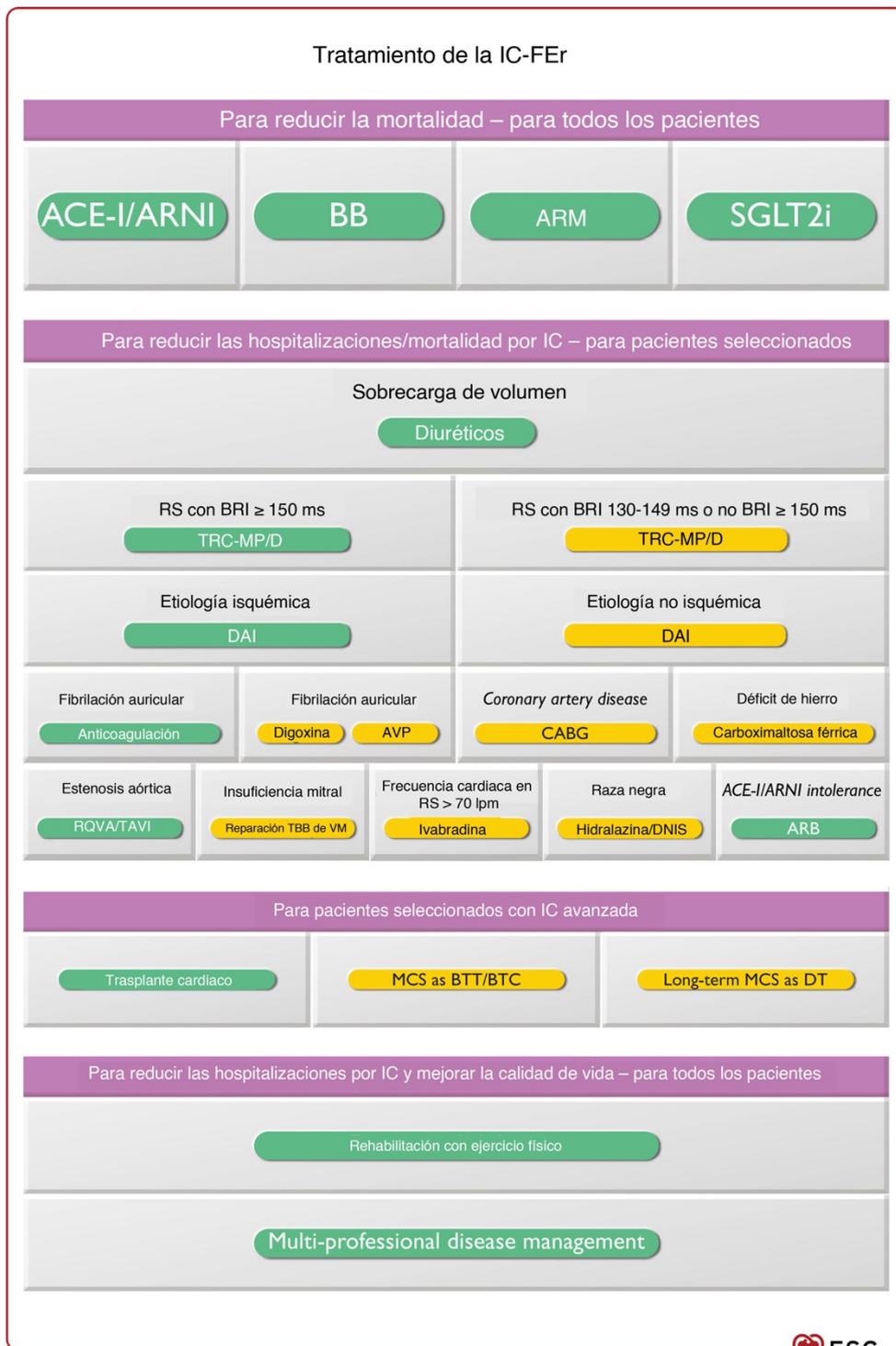


Figura 7. Guía de tratamiento de IC con FEVI reducida. ACE-I: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; ACM: asistencia circulatoria mecánica; ARB: antagonista de receptor de angiotensina; ARM: antagonistas de mineralocorticoides; ARNI: inhibidores de receptor de neprilisina; AVP: ablación de venas pulmonares; BB: beta-bloqueante; CABG: cirugía de bypass arterial coronario; DAI o D: desfibrilador automático implantable; DNIS: dinitrato de isosorbide; MP: marcapasos; RQVA: reparación quirúrgica de la válvula aórtica; RS: ritmo sinusal; SGLT2: inhibidores del co-transportador 2 sodio-glucosa; TAVI: remplazo de válvula aórtica transcaterter; TBB: reparación borde a borde; TD: terapia de destino; TPC: terapia puente a candidato; TPT: terapia puente a trasplante; TRC: terapia de resincronización cardíaca; VM: válvula mitral. Adaptada de McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599-726.

Por último hay que valorar la importancia de la rehabilitación cardiaca en estos pacientes (67). Los programas de rehabilitación evalúan a los pacientes y actúan en el entrenamiento físico, así como proporcionan asesoramiento sobre la actividad física, factores de riesgo, apoyo psicosocial y educación del paciente. Se ha evidenciado que estos programas reducen las hospitalizaciones y mejoran la calidad de vida (68).

#### **1.1.4.2 IC con FEVI ligeramente reducida (41-49%)**

No existe un tratamiento farmacológico específico para pacientes con IC y FEVI ligeramente reducida ya que no se ha realizado ningún ensayo clínico aleatorizado prospectivo en dicha población (69). Como en otras formas de IC, los diuréticos tienen una clase de recomendación I (2) para el tratamiento de pacientes con síntomas y signos de congestión, pero ninguno de ellos está especialmente recomendado en este subgrupo de pacientes. En cuanto a los IECA y ARA-II, no hay ensayos clínicos específicos para este subgrupo de pacientes, pero se recomienda su uso para la reducción de muerte y hospitalización por IC (Clase de recomendación IIb) (2). Resultados similares presentan los beta-bloqueantes y los antagonistas de receptores de mineralocorticoides (clase de recomendación IIb) (2), al igual que el tratamiento con ARNI. Sin embargo, un estudio reciente, el EMPEROR-Preserved (70), respalda el uso de iSGLT2 en pacientes con IC y FEVI mayor del 40% al haber demostrado una reducción en el combinado de muerte cardiovascular u hospitalización por IC (71–73). En cuanto al tratamiento con dispositivos (DAI y TRC), no hay evidencia en este grupo de pacientes y por lo tanto no se establece una recomendación al respecto en pacientes con  $FEVI \geq 40\%$ .

#### **1.1.4.3 IC con FEVI preservada ( $\geq 50\%$ )**

La IC con FEVI preservada es un síndrome clínico heterogéneo en el que coexisten diferentes comorbilidades como la enfermedad renal, la fibrilación auricular (FA), la hipertensión, diabetes y el síndrome metabólico (74). Esto hace que este subgrupo de pacientes tenga un manejo diagnóstico y terapéutico complejo y por lo tanto, hay pocos tratamientos que hayan demostrado una reducción de la morbi-mortalidad (69). La guía de la ESC (2) de IC recomienda por lo tanto, buscar, y consecuentemente tratar, las posibles etiologías de la descompensación de IC así como

las comorbilidades. Recomienda el tratamiento con diuréticos, en el caso de congestión, para el alivio sintomático. Existen pocos estudios centrados en el grupo de pacientes con FEVI preservada, aunque cada vez son más numerosos. Uno de los más destacados es el EMPEROR-Preserved (70), mencionado previamente, que determinó que el tratamiento con Empagliflozina reducía el combinado de muerte cardiovascular u hospitalización en pacientes con IC con FEVI mayor de 40%, independientemente de la presencia de diabetes. Otro es el estudio DELIVER (72), que aleatorizó a los pacientes con FEVI de más del 40% a recibir Dapagliflozina o placebo, reduciendo el combinado de empeoramiento de IC y muerte cardiovascular. Estos estudios supusieron un gran paso para este grupo de pacientes con poca representación en los estudios y, por lo tanto, poca evidencia de tratamientos. Existen otros estudios sin un claro beneficio clínico como el PARAGON-HF (73) en el que no se observó una reducción de hospitalizaciones por IC y muerte cardiovascular en pacientes con IC y FEVI mayor del 45% con tratamiento de sacubitril/valsartán a pesar de haber demostrado en el estudio PARAGLIDE una reducción de los niveles de NT-proBNP (71). Tampoco consiguieron una mejora significativa de los eventos los antagonistas de aldosterona, como se muestra en el estudio TOPCAT (75).

#### **1.1.4.4 IC aguda**

Esta se define como la aparición rápida o gradual de signos o síntomas de IC que precisen de atención médica urgente. Estos paciente requieren evaluación e inicio del tratamiento intravenoso urgente (2). Se suele caracterizar por el desarrollo de disnea, asociada a una rápida acumulación de líquido dentro de los espacios intersticiales y alveolares del pulmón como resultado de presiones de llenado cardiaco agudamente elevadas (76), pero también puede presentarse como insuficiencia ventricular derecha aislada o shock cardiogénico. Es shock cardiogénico es causado por una disfunción cardiaca primaria que causa alteración del GC y un estado de hipoperfusión tisular (77).

La IC aguda se puede manifestar como una primera manifestación de IC (es decir, *de novo*) o más frecuentemente, como consecuencia de una descompensación de la ICC (2). Los pacientes con IC de nueva aparición tienen una mortalidad hospitalaria mayor (78). El tratamiento de la IC se representa en la figura 8.

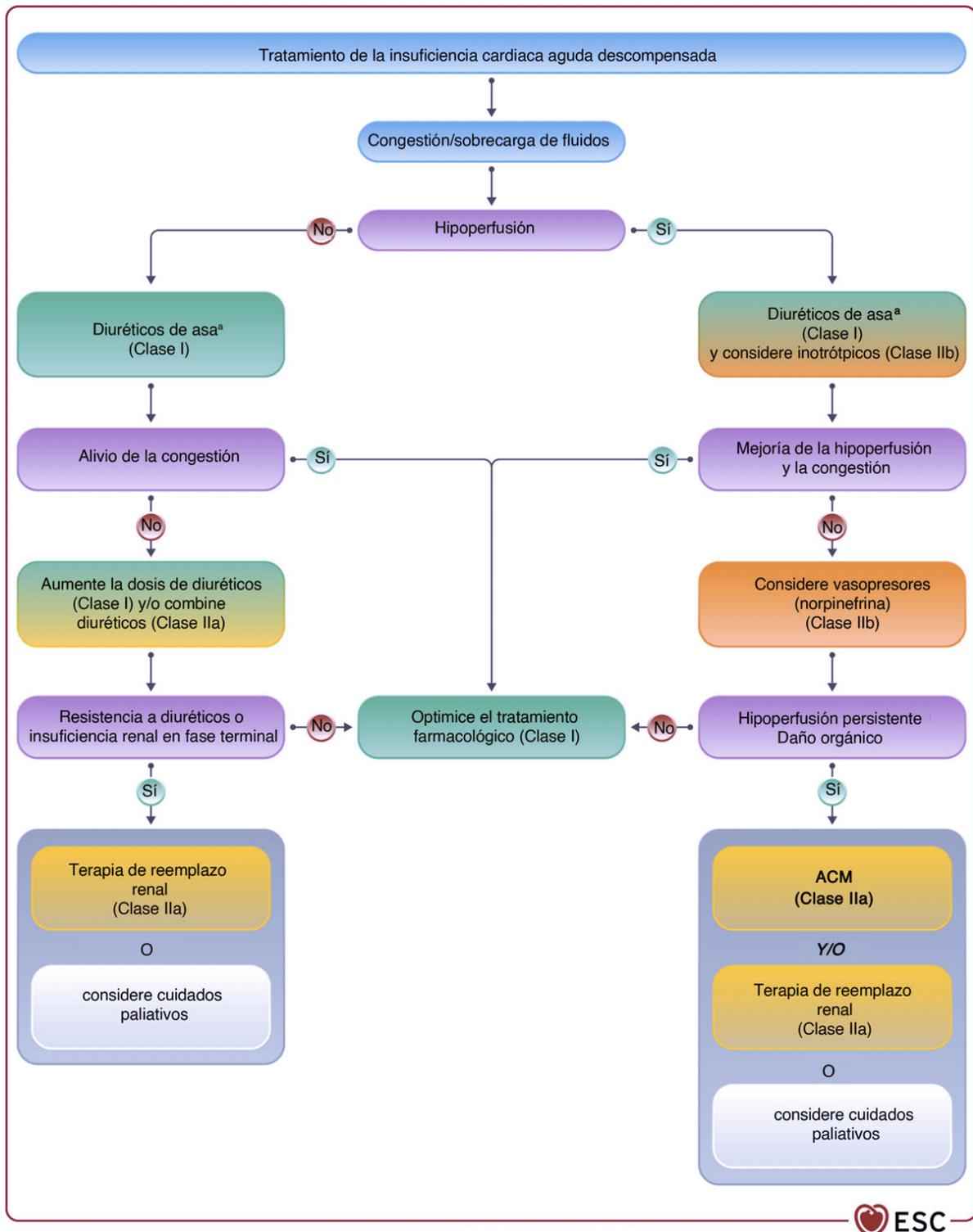


Figura 8. Tratamiento de insuficiencia cardíaca aguda. ACM: asistencia circulatoria mecánica. Adaptada de McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599-726.

### 1.1.5 Pronóstico

Como se ha comentado con anterioridad, la incidencia y prevalencia de la IC se encuentra en aumento al haber mejorado la mortalidad y, por lo tanto, el pronóstico de estos pacientes. Las cifras de mortalidad son mayores en estudios observacionales que en estudios clínicos (79). Un estudio que combina el *Framingham Heart Study* y el *Cardiovascular Health Study* determina una mortalidad del 67% de los pacientes con IC a 5 años de seguimiento (3).

Existen numerosos factores que influyen en el pronóstico de los pacientes con IC. Entre ellos, tiene mucha importancia, por ejemplo, el efecto de la hospitalización. Se ha observado que en los pacientes con ICC la mortalidad aumenta en el primer periodo tras el alta y esto está directamente relacionado con la duración y la frecuencia de las hospitalizaciones por IC (80). La hospitalización implica, además de un evento sintomático, un mayor grado de progresión de la enfermedad. Tras la hospitalización, el paciente permanece en un estado de vulnerabilidad, con elevado riesgo de reingreso (81). Varios registros han objetivado que tras la primera hospitalización por IC, la supervivencia a los 5 años es del 40% (82,83). La progresión de la enfermedad implica una serie de alteraciones hemodinámicas y neuroendocrinas (explicadas con anterioridad) que dan lugar a lesiones en los órganos diana, provocando así un deterioro funcional (84). No solo se produce un aumento de mortalidad cardiovascular, sino que se produce un aumento (de hasta 2,5 veces) de riesgo de mortalidad por cualquier causa (85).

Hay que tener en cuenta, que los pacientes que presentan IC son cada vez más añosos y esto influye también en el pronóstico, con un aumento de mortalidad en los pacientes de edad avanzada. En el estudio Framingham (86) se observó un aumento de mortalidad en edad avanzada de 1,27 veces por década en hombres y de 1,61 veces por década en mujeres. Resultados similares se obtuvieron en un estudio de población canadiense (87).

El pronóstico también se ve influido por el sexo, teniendo peores cifras de supervivencia los varones frente a las mujeres (88). Se ha observado que independientemente de si la etiología de la IC es isquémica o no, las mujeres tienen un mejor pronóstico (9,89,90). Estando el sexo femenino, habitualmente, infrarrepresentado en los estudios (90).

Es imprescindible tener en cuenta la etiología de la IC para determinar el pronóstico, siendo este peor en pacientes con miocardiopatía infiltrativa (particularmente amiloidosis y hemocromatosis), cardiopatía isquémica y enfermedad del tejido conectivo (91). Si se comparan los diferentes tipos de IC según la FEVI, se observa que el pronóstico es peor que los pacientes con FEVI reducida frente a la ligeramente reducida, siendo, en muchas ocasiones, debido a la historia natural de la enfermedad (11). En la IC con FEVI preservada se ha observado, en el meta-análisis MAGGIC, una supervivencia mejor que en los pacientes con FEVI reducida (92).

Los biomarcadores también juegan un papel importante en el pronóstico de los pacientes con IC. Se ha demostrado que los niveles plasmáticos elevados de NT-proBNP aumentan con el estadio de IC y predicen la mortalidad y el reingreso en pacientes mayores de 65 años hospitalizados por IC (93). También se ha observado asociación entre valores elevados de NT-proBNP, la debilidad muscular (94) y la discapacidad funcional (95). Además de relacionarse con pérdida de fuerza muscular y la disminución de la velocidad de la marcha (96). Los mecanismos subyacentes a esto no están claros pero se ha observado que el NT-proBNP se secreta en respuesta al estiramiento cardíaco, aumentando en los casos de pérdida de masa muscular (97). Además, la liberación de estos biomarcadores provoca la disipación de energía y el estrés oxidativo en los tejidos musculares (28) y finalmente, el BNP estimula la producción excesiva de ácidos grasos libres, que alteran la sensibilidad a la insulina y la lipotoxicidad muscular (28).

Por último, hay que tener en cuenta las comorbilidades asociadas. El riesgo de hospitalización por IC es 1,5 veces mayor en pacientes diabéticos. Además, la presencia de FA, índice de masa corporal (IMC) elevado y un filtrado glomerular (FG) bajo son fuertes predictores de hospitalización por IC (98). Debido a esto, se desarrolló la escala de MAGGIC que tiene en cuenta todas estas comorbilidades. Es una escala de riesgo en pacientes con IC (99) y predice el riesgo de mortalidad (tanto en 1 año como en 3 años, figura 11).

<b>MAGGIC: INSUFICIENCIA CARDIACA (ESCALA DE RIESGO DE SUPERVIVENCIA)</b>	
<b>Cálculo de la Escala de Riesgo</b>	
<i>Característica</i>	<i>puntos</i>
■ FEVI (%)	0 - 7
■ FEVI (%) + edad (años)	0 - 15
■ FEVI (%) + PS (mmHg)	0 - 5
■ IMC (kg*m2)	0 - 6
■ Creatinina (mg/dL, S )	0 - 8
■ NYHA IC (Clase)	0 - 8
■ Sexo (mujer = 0, hombre = 1)	0 - 1
■ Fumar	1
■ Diabetes Mellitus	3
■ EPOC	2
■ IC (últimos 18 me)	2
■ B-Bloqueador Rx (en Tx = 0, no Tx = 3)	0 - 3
■ iECA/BRA Rx (en Tx = 0, no Tx = 1)	0 - 1
<b>Puntos Totales Escala de Riesgo (0 - 54)</b>	

Figura 9. Escala MAGGIC de riesgo de mortalidad en pacientes con IC. Tomada de Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJV, Maggioni A, Køber L, Squire IB, et al. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. *Eur Heart J.* 2013;34(19):1404-13.

### 1.1.6 Insuficiencia cardiaca en el paciente mayor

Como ya se ha descrito con anterioridad, la incidencia y prevalencia de IC han aumentado a lo largo de los años al tener una población cada vez más envejecida. La mayoría de los pacientes con IC son mayores, llegando a representar hasta el 80% de los pacientes (100). Con la edad se van produciendo una serie de cambios a nivel cardiaco, como la disminución de respuesta a la estimulación de los beta-adrenérgicos (101), hipertrofia (asociado a depósito intersticial de colágeno o amiloide en ocasiones) y otros cambios a nivel vascular como el aumento de colágeno en la pared arterial o la disminución de la vasodilatación producida por el endotelio. Todas estas modificaciones pueden disminuir la respuesta inotrópica y cronotrópica del corazón (102). La función diastólica, en consecuencia, se ve afectada al alterarse la relajación.

Todas estas alteraciones ocurren, en muchas ocasiones, a la par que otras enfermedades sistémicas y por ello, los pacientes mayores suelen ser pluripatológicos. Entre un 40 y un 70% de ancianos con IC presenta simultáneamente 5 o más

enfermedades asociadas (103,104). Muchas patologías pueden contribuir al desarrollo de IC, como, por ejemplo, la insuficiencia renal. Esto hace que además sean pacientes con tratamientos crónicos, situación que puede contribuir a alteraciones como la deshidratación, las alteraciones iónicas... y todo ello a un empeoramiento de la IC. Además, hay que tener en cuenta que a mayor número de enfermedades presentes, mayor riesgo de reingreso, relacionado o no con descompensaciones de IC (105). Una mayor carga de comorbilidades suele implicar un mayor número de tratamiento crónico. Se estima que un 10% de los pacientes toma simultáneamente 10 o más medicamentos (106). Esto implica un mayor riesgo tanto de reacciones adversas como de poca adherencia terapéutica (101). Aproximadamente el 25% de los pacientes mayores con IC son re-hospitalizados en el primer mes desde el alta (107) y el 70% en el primer año (108). La presencia de IC se asocia a un 50% de reducción de expectativa de vida en los pacientes mayores de 75 años (109)

## **1.2 Fragilidad y otras variables geriátricas**

La valoración geriátrica integral se basa en una evaluación clínica, funcional, cognitiva, social y nutricional del paciente. Permitiendo tener una visión global del mismo. Esta es imprescindible para identificar a los pacientes más vulnerables en diferentes escenarios clínicos de enfermedad cardiovascular y a aquellos que tienen una mayor morbimortalidad en escenarios tanto agudos como crónicos (110). La evaluación geriátrica integral es eficaz cuando se combina con la implementación continua de un plan de atención (111) llegando a disminuir a veces, la estancia hospitalaria (112). Las comorbilidades y el estado funcional del paciente se asocia con la toma de decisiones sobre el tratamiento, independientemente, en muchas ocasiones, de la patología de base (113).

### *1.2.1 Fragilidad*

#### **1.2.1.1 El proceso de envejecimiento**

El envejecimiento se caracteriza por una serie de cambios predecibles asociados a una mayor susceptibilidad a enfermedades, pero no es un proceso homogéneo. Implica una serie de cambios morfológicos y fisiológicos en los tejidos asociados al paso del tiempo (114). A nivel cardiovascular se produce un aumento de rigidez arterial debido a cambios estructurales en la propia pared arterial (114). Se ha observado un aumento de la apoptosis de células musculares lisas de la pared arterial además de una remodelación

de la matriz extracelular (115). Disminuye la función vasodilatadora producida por una disfunción endotelial (116) entre otra serie de alteraciones. Todo ello contribuye a la disminución de la distensibilidad cardiaca y la respuesta fisiológica (reserva funcional cardiaca) se ve alterada (117). Esto se pone de manifiesto con el ejercicio, ya que en estos pacientes se presenta un menor aumento de la frecuencia cardiaca y un mayor aumento de la presión arterial (118). Se observan además cambios estructurales en los velos valvulares, favoreciendo insuficiencias y estenosis por aumento de su rigidez, calcificación y cicatrización de los mismos (119). También se ve alterado el sistema de conducción provocando alteraciones del ritmo (120).

El envejecimiento se suele asociar a estados de fragilidad y otros síndromes geriátricos, como la dependencia. Son estados que suelen ir de la mano, pero no en todas las situaciones.

#### ***1.2.1.2 Concepto de fragilidad***

La fragilidad se define como un síndrome clínico, de deterioro fisiológico relacionado con el envejecimiento, que hace al individuo más vulnerable a los agentes estresantes, independientemente de la edad (121). El estado de fragilidad está asociado a un mayor riesgo de muerte y hospitalización (122).

Los datos de prevalencia de fragilidad son muy variables ya que no hay una unificación de criterios para medirla. En un registro europeo se detectó una prevalencia de entre el 6 y el 44% en pacientes mayores de 50 años (123). A medida que la población es de edad más avanzada, la prevalencia de fragilidad aumenta, llegando a ser del 24% en mayores de 90 años y de casi el 40% en mayores de 95 años (124).

Los cambios que se producen con el envejecimiento y que llevan a la fragilidad están influenciados por factores genéticos y ambientales. Se expone en la figura 9.

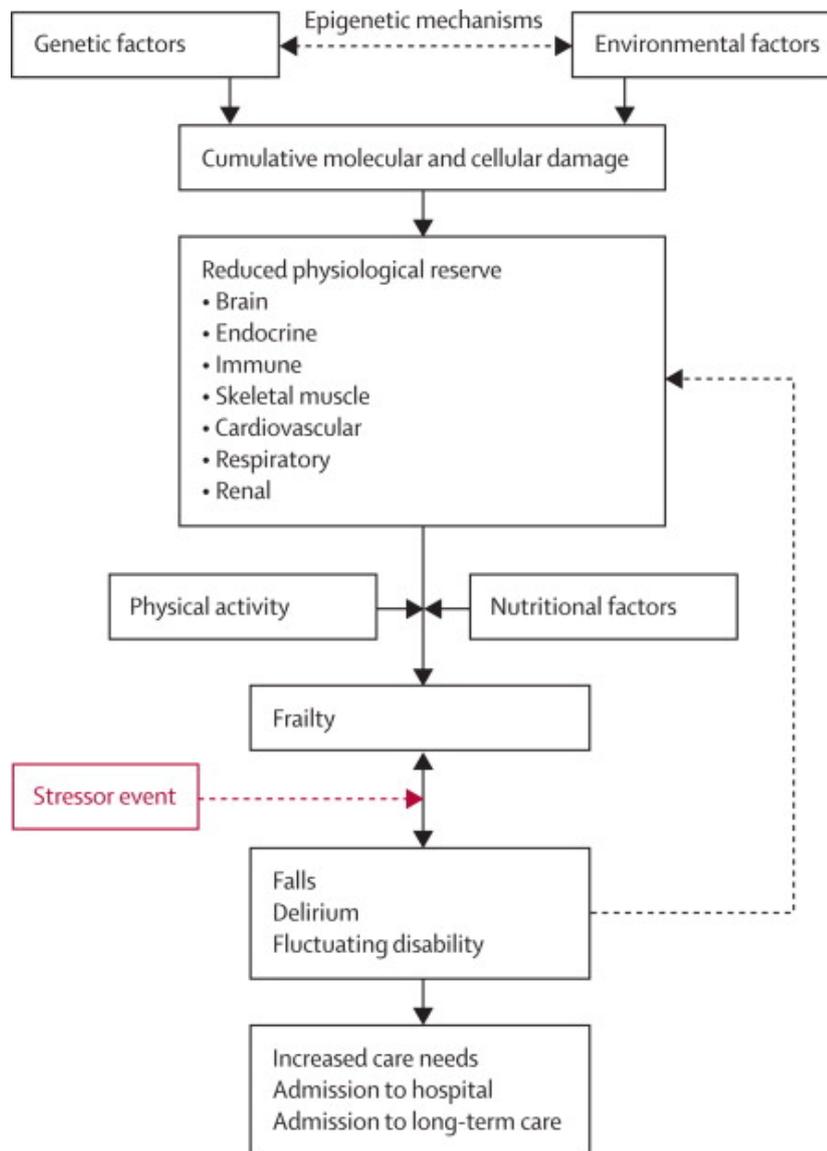


Figura 10. Cambios relacionados con la fragilidad. Tomada de Clegg A, Young J, Iliffe, S, Rikkert M, Rockwood K. *Frailty in elderly people*, *Lancet*. 2013; 381(9868): 752–762.

Se produce, por lo tanto, una serie de daños a nivel celular y molecular que reduce, de forma sistémica, la reserva fisiológica. Todo esto está influido por la inactividad física y la alteración de factores nutricionales que conllevan al desarrollo del estado de fragilidad (125).

Esta mayor vulnerabilidad de los pacientes frágiles contribuye a ingresos de mayor duración, mayor riesgo de complicaciones en procedimientos, de caída... Esto hace que patologías poco complejas inicialmente (como una cirugía menor o infecciones menores) resulte en un cambio importante en el estado de salud de los

pacientes, como el paso a la dependencia o a la inmovilización, por ejemplo (125), como se muestra en la figura 10.

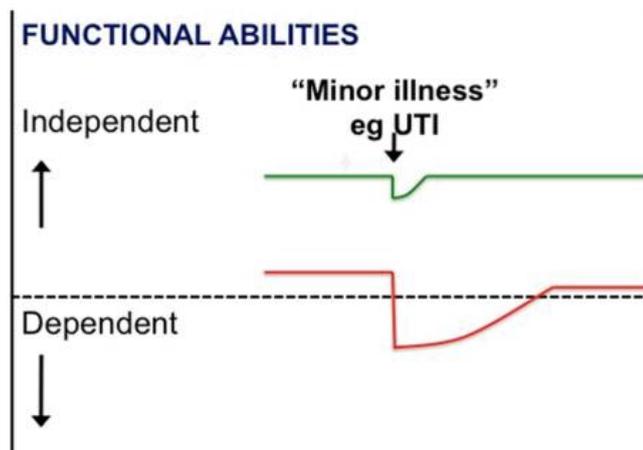


Figura 11. Alteración del estado de salud debido a la fragilidad. Tomada de Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert M, Rockwood K. *Frailty in elderly people*, *Lancet*. 2013; 381(9868): 752–762

Los pacientes frágiles tienen un mayor riesgo de muerte y hospitalización (122,126–128). Además, tienen un daño cardíaco asociado, como se ha demostrado con el incremento de biomarcadores cardíacos en los mismos. En algunos estudios, se ha observado que los pacientes frágiles tienen una menor prescripción terapéutica al alta y en el seguimiento que la recomendada en las guías (129), pero sin embargo serían los pacientes que obtendrían un mayor beneficio (130). La fragilidad es una situación potencialmente reversible, de ahí la importancia de identificarla y medirla. Para conseguir un mejor manejo clínico de estos pacientes se ha recomendado hacer un manejo basado en las guías (121,131), incluyendo un seguimiento cercano (132) y la inclusión de los mismos en programas de rehabilitación (133).

Las intervenciones asociadas con resultados positivos sobre la fragilidad y la función física, en pacientes ingresados, son multidimensionales e incluyen la rehabilitación cardíaca personalizada. Es imprescindible, por lo tanto, identificar activamente a los pacientes con fragilidad que podrían beneficiarse de estas intervenciones (134).

### 1.2.1.3 Escalas de medida

Se describen dos principales modelos de fragilidad, el fenotípico y el de acumulación de déficit.

En el modelo fenotípico, de tipo más físico, se tienen en cuenta una serie de signos y síntomas para definir a los adultos frágiles. Considera la fragilidad como un fenotipo de mala función física y se basa principalmente en 2 medidas objetivas: la velocidad de la marcha y la fuerza de prensión, es decir, mide la fragilidad física. Se tiene en cuenta la pérdida de peso, la sensación de agotamiento, el gasto energético reducido, la reducción de la velocidad de la marcha o la fuerza de agarre débil (135)(1).

En el modelo por acumulación de déficit se miden una serie de comorbilidades categorizadas como frágiles. De aquí surge el *Frailty Index* (FI) (136) que incluye 92 parámetros de síntomas y signos, incluidos parámetros de laboratorio, enfermedades... para definir fragilidad. Se tiene en cuenta la presencia de alteraciones en relación al total de las 92 variables medidas y se define como un efecto acumulativo, a mayor número de déficits, mayor fragilidad.

Existen numerosas herramientas validadas para identificar a los pacientes frágiles, llegando a identificar hasta 67 herramientas (137). La mayoría de herramientas se centran en la fragilidad física, la descrita en el modelo fenotípico. Las escalas más utilizadas y citadas en los estudios son 9:

- *Physical Frailty Phenotype* (PFP o frailty phenotype) (135) valora los parámetros mencionados anteriormente: pérdida de peso, la sensación de agotamiento, el gasto energético reducido, la reducción de la velocidad de la marcha o la fuerza de agarre débil. Es la base del modelo fenotípico.
- *Deficil Accumulation Index* (o FI) (138) tiene en cuenta los 92 parámetros clínicos mencionados anteriormente, con efecto acumulativo. Es la base del modelo por acumulación de déficit.
- *Gill Frailty Measure* (139) valora actividades de la vida diaria como caminar, ducharse, vertirse, sentarse en una silla, uso del baño, comer o asearse. A mayor valor indica una mayor fragilidad.
- *Frailty/Vigor Assessment* (140) tiene en cuenta el estado físico de los pacientes y el número de caídas.

- *Clinical Frailty Scale* (CFS) (136) clasifica a los pacientes en función de su actividad, situación funcional y comorbilidades que tengan en 9 estados, desde el paciente muy activo hasta el terminalmente enfermo.
- *Brief Frailty Instrument* (141) se basa en una valoración más breve de la fragilidad.
- *Vulnerable Elders Survey* (VES-13) (142) valora la edad del paciente, la autopercepción de la salud, la dificultad para hacer ciertas actividades y la ayuda que necesite el paciente.
- *FRAIL scale* (143) valora la autopercepción de la disnea, la resistencia, la capacidad de caminar, la presencia de comorbilidades y la pérdida de peso. Es de las más utilizadas en diferentes estudios. Esta escala fue propuesta por la Asociación Internacional de Nutrición y Envejecimiento (143). Se trata de una escala de manejo muy sencillo, ya que se basa únicamente en un cuestionario de 5 preguntas que ha demostrado tener un valor predictivo importante para valorar la fragilidad (144). Se correlaciona, además, con resultados obtenidos en otras escalas de fragilidad como el SPPB (acrónimo de *Short Physical Performance Battery*). La característica más relevante sigue siendo su sencillez y su valor predictivo, pudiendo ser incluso valorada por vía telefónica, siendo muy útil para el seguimiento de los pacientes (145). Divide a los pacientes en 3 categorías: frágiles (puntuación  $\geq 3$ ), prefrágiles (puntuación 1-2) y no frágiles (puntuación 0) siendo una herramienta excelente como screening para pacientes con riesgo de fragilidad (145). Esta escala se ha utilizado en la valoración de pacientes cardiopatas por su fácil aplicación y porque no requiere medidas de rendimiento físico (146). Además, la Sección de Cardiología Geriátrica de la Sociedad Española de Cardiología (110) recomienda su uso en pacientes cardiopatas, ya que puede predecir un peor pronóstico independiente de la escala GRACE y de la edad cronológica (147). La escala FRAIL se muestra en Anexo 1.
- *Winograd Screening Instrument* (148) que clasifica a los pacientes en independientes, frágiles y severamente impedidos.

Existen otras escalas, como el SPPB (149), que valora 3 aspectos de la movilidad: el equilibrio, la velocidad de la marcha y la fuerza de miembros inferiores,

pudiendo clasificar así los pacientes en frágiles o no frágiles. Valora a la vez las esferas de fragilidad y discapacidad. Esta prueba es una herramienta válida y fiable para medir el grado de fragilidad de las personas adultas a través de la propia valoración funcional. La puntuación se ha relacionado directamente con la calidad de vida (150) y con la prevención de caídas en adultos mayores (151). Es una escala muy sencilla de aplicar y se puede realizar de forma periódica para valorar la evolución de los pacientes. El rango de puntuaciones es de 0 a 12, considerando valores por debajo de 10 compatibles con fragilidad. La Sección de Cardiología Geriátrica de la Sociedad Española de Cardiología (110) recomienda su uso en ciertos pacientes ya que tiene una complejidad baja-intermedia, es objetiva y reproducible y se realiza en menos de 5 minutos. La escala SPPB se muestra en Anexo I.

Destacamos la escala FRAIL (Anexo I) para medir fragilidad ya que predice el deterioro del estado funcional y la mortalidad (145). Habitualmente se aplica a población mayor con IC (152) pero también es apto para población más joven (145). Esta escala ha sido utilizada en otros estudios como el LONGEVO-SCA (147) y el FRAGIC (153) que analizan el impacto de la fragilidad en pacientes con cardiopatía isquémica e IC respectivamente. De las escalas mencionadas anteriormente, pertenecerían al modelo fenotípico de fragilidad el PFP, el *Frailty/Vigor Assessment* y el SPPB, perteneciendo el resto al modelo por acumulación de déficit.

## 1.2.2 Dependencia y discapacidad

### 1.2.2.1 Concepto

Se refiere al estudio de la capacidad funcional y física. El objetivo de la valoración funcional es detectar problemas para instaurar medidas preventivas y terapéuticas. La valoración funcional, tradicionalmente se ha basado en la medición de la discapacidad para realizar las actividades de la vida diaria, que se dividen en básicas (baño, aseo, uso del retrete, movilidad, capacidad para comer y vestirse y continencias), instrumentales (limpiar, lavar, cocinar, comprar, manejo de dinero, de medicación...) y avanzadas (viajes, ocio, aficiones, negocio, trabajo...) (154). La Organización Mundial de la Salud (OMS) describe la discapacidad como el resultado de las interacciones entre

las deficiencias físicas resultantes de las condiciones de salud y los factores contextuales que afectan la capacidad de la persona para adaptarse a esas deficiencias, con el apoyo social y su entorno (155). Esta discapacidad tiene un gran impacto sobre la calidad de vida de las personas y sus cuidadores, tanto a nivel económico como social (156). La dependencia es un alteración principalmente en la dimensión funcional, tanto para las actividades básicas de la vida diaria como para las instrumentales (157).

### 1.2.2.2 Escalas de medida

Hay varios tipos de test para los distintos tipos de valoración funcional. Dentro de los test que miden la discapacidad o la dependencia están aquellos que miden:

- Las actividades básicas de la vida diaria como el índice de Katz (158), el índice de Barthel (159), la escala de incapacidad física de la Cruz Roja (160) y el *Rivermead Mobility Index* (161).
- Las actividades instrumentales de la vida diaria como el índice de Lawton Brody (162), la escala de Rivermead de actividades de la vida diaria (161), *Sickness Impact Profile* (163), Nottingham Extenden ADL (164) y el Amsterdam IADL(165).
- Las actividades avanzadas de la vida diaria como el LLFDI, *Functional Independence Measure* (FMI) (166), *Functional Ambulation Classification* (FAC)(167) y Duke OARS scale (168).

Cabe destacar, por ejemplo, el índice de Katz que mide de forma jerárquica el grado de dependencia en el baño, el vestido, el uso del retrete, las transferencias a la cama o al sillón, las continencias y la comida. Como ventajas, es una escala rápida con un importante valor predictivo de mortalidad a largo y corto plazo. Sin embargo, no tiene en cuenta pequeños cambios en la capacidad del paciente, siendo una escala poco sensible.

El método más usado, recomendado por la *British Geriatrics Society*, para medir la independencia física es el índice de Barthel (Anexo I). Evalúa 10 actividades básicas de la vida diaria y la realización o no de manera independiente: comer, lavarse, vestirse, arreglarse, continencia en las deposiciones y en la micción, usar el baño, trasladarse, deambular y subir escaleras. Puntúa la dependencia o independencia en cada actividad

con 0, 5, 10 o 15 puntos. El rango de resultado va de 0 a 100, siendo más dependiente cuanto menor sea el valor (169). Un valor entre 60 y 95 implica una dependencia leve, entre 40 y 55 moderada, entre 20 y 35 grave y por debajo de 15 se trata de una dependencia total. Este es un instrumento utilizado en varias ocasiones para medir dependencia en pacientes cardiológicos como en el estudio de Chivite et al. (170) que incluyeron pacientes mayores con ICA. El índice de Barthel medio fue de 90 pero casi el 22% de los pacientes tenían un índice menor de 60. En este estudio se observa la relación entre la dependencia y el aumento de la mortalidad a 1 año de seguimiento.

### 1.2.3 *Calidad de vida*

#### 1.2.3.1 *Concepto*

La calidad de vida se define como un conjunto de condiciones que contribuyen a hacer la vida agradable, digna y valiosa (171). Una extensión de este concepto es la “calidad de vida relacionada con la salud” (CVRS), ampliado específicamente al ámbito de la misma. Se puede definir CVRS como la medida en que el bienestar físico, emocional y social habitual o esperado de una persona se ve afectado por una afección médica y su tratamiento (172). Esta definición incluye por lo tanto los conceptos de subjetividad y multidimensionalidad.

#### 1.2.3.2 *Escalas de medida*

Para medir la CVRS se disponen de una serie de instrumentos, algunos de ellos están orientados al estado de salud general y pueden ser aplicados a población sana (como el perfil de salud de Nottingham (NHP) (173) o el SF-36 (174) ), otros son genéricos y aplicables a una población con distintos tipos de enfermedades (como el perfil de impacto de enfermedad (SIP) (175) o la evolución funcional de la terapia de enfermedades crónicas (FACIT) (176)) y otros están dirigidos de forma más específica a pacientes con ciertas patologías o tipos de tratamientos (como el *Diabetes Quality of Life* (DQOL) (177), el *Functional Living Index-Cancer* (FLIC) (178) o la escala de Minnesota para pacientes con IC (*Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire*, MLHFQ) (179).

En cuanto a la medición de la calidad de vida en los pacientes con IC, se utilizan cuestionarios como el *Quality of Life Questionnaire for Severe Heart Failure* (180), el *Chronic Heart Failure Questionnaire* (181), el *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* (182) y el *Left Ventricular Dysfunction Questionnaire* (183). Sin embargo, la escala más utilizada sigue siendo la MLHFQ que presenta excelentes estimadores de fiabilidad y validez además de importante sensibilidad para la evaluación de la CVRS en pacientes con IC. Además permite hacer comparaciones entre distintos países por sus características transculturales y por lo tanto es especialmente útil en estudios multicéntricos internacionales (184).

### **1.3 Prevalencia e impacto pronóstico de las variables geriátricas**

#### *1.3.1 Cardiopatía isquémica*

En los países desarrollados, la cardiopatía isquémica es una de las principales causas de mortalidad en los pacientes mayores. Debido a los avances diagnósticos, la enfermedad arterial coronaria se detecta más en los pacientes ancianos que hace unos años y sin embargo, siguen estando poco representados en la mayoría de ensayos clínicos (185). Los pacientes frágiles que presentan un SCA reciben frecuentemente menos tratamientos tanto farmacológicos como invasivos, a pesar de presentar una enfermedad coronaria más compleja (186). Además, se ha observado que son pacientes con ingresos más largos y mayor riesgo de mortalidad (187). Una vez estratificado el riesgo isquémico y hemorrágico de los pacientes, se debe ofrecer tratamiento médico e invasivo óptimo a los pacientes frágiles (188).

En el paciente mayor, la forma más frecuente de SCA es aquella sin elevación del segmento ST (SCASEST) (189) y sin embargo las evidencias en este grupo de pacientes son limitadas. A partir de estas evidencias se han desarrollado estudios como el LONGEVO-SCA (190) que determinó que la fragilidad medida mediante la escala FRAIL predecía de forma independiente la mortalidad. Se trató de un estudio multicéntrico observacional, llevado a cabo en 44 hospitales españoles. Se incluyeron pacientes de 80 años o más con SCASEST. La valoración geriátrica se hizo mediante la medida del índice de Barthel y la escala FRAIL. En otros estudios, más antiguos, también se observó que la fragilidad era un factor independiente predictor de mortalidad intrahospitalaria y al mes, incrementándose además el riesgo de reinfarto, sangrado,

ictus o necesidad de diálisis (187). Hay dudas con respecto a la actitud terapéutica a seguir en estos pacientes. Al comparar en mayores con fragilidad una estrategia invasiva frente a una conservadora, no se han demostrado diferencias en cuanto a muerte cardiovascular, reinfarto o rehospitalización (191).

A partir de estos trabajos se puede concluir que los pacientes frágiles sufren más mortalidad, reingresos y complicaciones, tanto cardíacas como extracardíacas. Esto es debido a que en los pacientes con mayor carga de comorbilidades y fragilidad las tasas de complicaciones con mayores, la estancia hospitalaria es más prolongada y por lo tanto se necesitan más recursos en su cuidado (192).

### *1.3.2 Arritmias*

La FA es la arritmia más frecuente, su prevalencia aumenta con la edad. Esta es un factor independiente de riesgo de resultados adversos (193). La FA se relaciona con resultados desfavorables en salud, así como aumento de la mortalidad, de la tasa de ictus, de hospitalizaciones, de disfunción ventricular, de IC e incluso de deterioro cognitivo (194). En los pacientes mayores, la puntuación de CHAD<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc se asocia a una menor capacidad cognitiva y física, depresión y recurrencia arrítmica (195). Sin embargo, en los pacientes frágiles, las probabilidades de recibir un tratamiento anticoagulante óptimo son menores (196) a pesar de la evidencia debido a que presentan un mayor riesgo de caídas y al aumento de las comorbilidades. La valoración geriátrica integral en estos pacientes son herramientas muy útiles para orientar la decisión terapéutica. Antes de prescribir un anticoagulante a esos pacientes, se podría considerar aplicar la escala de Barthel, que determina su dependencia, y una estratificación del deterioro cognitivo para individualizar el tratamiento. Los anticoagulantes orales de acción directa han demostrado ser más eficaces y seguros que los antagonistas de la vitamina K en pacientes mayores. Como otras ventajas, tienen menos interacciones dietéticas y farmacológicas así como un rápido inicio de acción, considerándose el tratamiento de primera elección (197). Existe un reciente meta-análisis que incluye más de 147.000 octogenarios que respalda el uso de estos anticoagulantes de acción directa frente a antagonistas de vitamina K debido a su eficacia, seguridad y también a la reducción de la mortalidad por todas las causas y de la hemorragia intracraneal (198). La ablación de FA también es una alternativa en el

paciente mayor, no resultando la edad un predictor independiente de recurrencia arrítmica (199), pudiendo suponer una mejoría en la calidad de vida, aunque esto no está confirmado en pacientes con fragilidad (200).

### *1.3.3 Insuficiencia cardiaca*

La situación de fragilidad está muy presente en los pacientes con IC, llegando a tener una prevalencia de más del 10% en adultos mayores de 80 años (2). Por lo tanto, la presencia IC en pacientes mayores hace que sea una situación compleja, con una mayor presencia de comorbilidades y síndromes geriátricos, donde la capacidad de autocuidado del paciente normalmente se ve afectada. El estudio FRAIL-HF (201) determinó la importancia de la fragilidad en los pacientes con IC es su situación clínica, funcional y en relación con la calidad de vida. Se trata de un estudio prospectivo diseñado para evaluar la mortalidad y el reingreso, así como la evolución funcional, calidad de vida y el uso de recursos sociales en pacientes mayores con IC al mes, 3, 6 y 12 meses desde el ingreso. Se incluyeron 450 pacientes con una media de 80 años, cumpliendo el 70,2% criterios de fragilidad. Y se observó unos peores resultados en mortalidad en aquellos pacientes clasificados como frágiles.

Son muchos los estudios que han analizado la relación entre fragilidad e IC. En el meta-análisis de Zhang (131) se muestra una asociación evidente entre fragilidad y peor pronóstico de los pacientes con IC, siendo un predictor significativo de mortalidad por todas las causas y reingresos hospitalarios. Resultados similares se observaron en el estudio de Gastelurrutia et al. (202) que incluyó 1.314 pacientes ambulatorios, contó con un seguimiento medio de 3,6 años y concluyó que la fragilidad se asocia significativamente con la disminución de la supervivencia. Estudios de menor tamaño también han observado resultados similares en pacientes ambulatorios (203), predominando aquellos estudios que incluyen población anciana (204) (126).

El estudio FRAGIC (153), realizado en nuestro país analiza las características clínicas, epidemiológicas y el pronóstico de una cohorte de pacientes mayores ( $\geq 75$  años) con ICC seguidos en el hospital de día y en las consultas de IC de cardiología de varios hospitales. A estos se les hizo una valoración geriátrica integral y se concluyó que en este tipo de pacientes, la fragilidad es un factor predictor independiente de mortalidad al año de seguimiento.

Aunque en menor medida, también se ha estudiado el impacto de la fragilidad en pacientes con IC aguda. Un ejemplo de esto es el estudio FRAILTY-AHF (205) que incluyó un total de 465 pacientes con IC aguda, con edad media de 82, y concluyó que la presencia de fragilidad es un factor de riesgo independientes de mortalidad a los 30 días. Sze et al. (206) en su estudio, incluyeron 265 pacientes con IC aguda, con edad media de 80 años y observaron resultados similares, concluyendo que la fragilidad implicaba un peor pronóstico en los pacientes hospitalizados por IC.

Los estudios actuales de fragilidad e IC se realizan predominantemente en población mayor, solo aquellos estudios que incluyen pacientes con dispositivos de asistencia ventricular o candidatos a trasplante cardiaco abarcan población joven. Cooper et al. (207) determina que la evaluación de la fragilidad puede aportar información para la selección de pacientes para terapia con dispositivo de asistencia de VI en un estudio en el que incluye 2.469 pacientes de todas las edades. Estudios similares correlacionan parámetros de fragilidad como sarcopenia, caquexia, deterioro de la fuerza de agarre, además de las escalas de fragilidad, con mayores tasas de complicaciones postoperatorias y mortalidad en aquellos pacientes que se someten a un implante de dispositivo de asistencia ventricular (208). Se ha observado una tendencia a una estancia hospitalaria prolongada en pacientes sarcopénicos, aunque no se ha encontrado una clara asociación con la mortalidad en un estudio que incluía 333 pacientes sometidos a implante de asistencia ventricular de tipo *Heart Mate II* (208). Los pacientes con IC avanzada muestran una alteración de la fuerza de presión manual, lo que indica una miopatía global. Por lo tanto, hay que tener en cuenta que la adición de medidas de la función del músculo esquelético nos puede aportar información importante sobre el fenotipo de fragilidad de nuestros pacientes (209). La caquexia es una situación importante en estadios avanzados de la IC, presente hasta en un tercio de los pacientes que precisan de asistencia ventricular (210). Además sabemos que estos pacientes que se van a someter a un implante de asistencia ventricular tienen una necesidad de ventilación mecánica mayor (211). En el registro FELICITAR (212) se incluyeron pacientes en lista para trasplante cardiaco en tres centros y se evaluó la presencia de fragilidad, depresión, deterioro cognitivo y calidad de vida en el momento de la inclusión. Se objetiva en este estudio la elevada frecuencia de los mismos y que condiciones como la fragilidad se asocia con una menor fuerza de agarre.

Por lo tanto, son muchos los estudios que prueban la asociación entre fragilidad y mal pronóstico en los pacientes con IC. Hay que tener en cuenta que estos subgrupos de pacientes comparten varias características: son pacientes de mayor edad, con más carga de comorbilidades, lo que implica una mayor estancia hospitalaria, una dificultad en el manejo del tratamiento, no llegando muchas veces a un manejo óptimo... Sin embargo, la evidencia es escasa en pacientes menores de 75 años (pacientes que suelen estar infrarrepresentados de forma habitual en los estudios) y en aquellos ingresados por IC aguda. Estos grupos son muy numerosos y presentan un mayor riesgo dentro de la IC. Por lo que existe un significativo interés científico en dilucidar el papel de la fragilidad en estos pacientes.

Una parte fundamental de la identificación de la fragilidad es la capacidad de reversibilidad de la misma. Llegando a observar que una intervención temprana mediante programas de rehabilitación, personalizada y progresiva, conlleva una mejora en la función física y del estado de fragilidad de los pacientes (133). Estos programas de rehabilitación pueden llegar a producir tal mejoría que impacte en las hospitalizaciones por IC y la mortalidad (68).

## 2 HIPÓTESIS



Los pacientes con ICA presentan un alto porcentaje de reingresos o mortalidad en los primeros meses tras el alta hospitalaria. Se ha demostrado que una estrategia basada en la atención precoz a estos pacientes disminuye este porcentaje. Es importante, por lo tanto, poder detectar al grupo de pacientes en riesgo para intensificar el esfuerzo asistencial. Los pacientes frágiles tienen una serie de diferencias clínicas, analíticas y pronósticas con respecto a los pacientes no frágiles, y la fragilidad se ha estudiado ampliamente en pacientes mayores y pacientes con ICC, siendo los otros subgrupos menos estudiados.

Este estudio trata de evaluar la importancia de la fragilidad y otros síndromes geriátricos en pacientes que ingresan en Cardiología con diagnóstico de ICA, independientemente de su edad. La fragilidad ha demostrado ser un factor pronóstico en otras cardiopatías agudas. Por lo tanto, nuestra hipótesis de trabajo es que la fragilidad determina el pronóstico tras el alta en los pacientes ingresados por ICA.



### **3 OBJETIVOS**



### **3.1 Principal**

- Analizar en pacientes ingresados por ICA el efecto de la fragilidad y otros síndromes geriátricos, medidos por diferentes escalas clínicas, en la incidencia de ingresos hospitalarios por IC, visitas a urgencias o mortalidad por cualquier causa en los primeros 6 meses tras el alta hospitalaria.

### **3.2 Secundarios**

- Estudiar la prevalencia de los síndromes geriátricos en pacientes ingresados por ICA en función de la edad.
- Estudiar las características clínicas y analíticas diferenciales en la población frágil con ICA.
- Estudiar si la edad condiciona el efecto pronóstico de los síndromes geriátricos en pacientes ingresados por ICA.
- Investigar las posibles relaciones entre las puntuaciones obtenidas en diferentes escalas de fragilidad y el valor de biomarcadores en pacientes con ICA, así como la posible influencia de la edad en esta asociación.



#### **4 IMPORTANCIA DEL ESTUDIO**



La IC es una patología creciente a nivel mundial, con elevada incidencia y prevalencia en la población, especialmente entre aquellos pacientes de mayor edad. En estos pacientes, la condición de fragilidad y otros síndromes geriátricos están muy presentes. Sin embargo, tradicionalmente, la fragilidad se ha estudiado preferentemente en población mayor, siendo menos valorada en individuos más jóvenes.

Además, solo recientemente se ha comenzado a estudiar la fragilidad y síndromes geriátricos como verdaderos parámetros relacionados con la gravedad de la enfermedad. Teniendo estas condiciones, una importante relación con el pronóstico. Son muchos los estudios y artículos que analizan el efecto de la fragilidad en relación con la cronicidad, pero hay muy pocos datos en ICA y su relación con las características clínicas de estos pacientes, así como con el pronóstico.



## **5 MATERIAL Y MÉTODOS**



## **5.1 Diseño y población del estudio**

Se realizó un estudio de cohortes en pacientes con ICA destinado a analizar el efecto de la puntuación objetivada en las escalas de fragilidad y otros síndromes geriátricos en la incidencia de ingresos, visitas a urgencias o mortalidad por cualquier causa en los primeros 6 meses tras el alta hospitalaria.

En relación con estudios anteriores, se asumió un incremento del riesgo de ingreso por ICA o mortalidad a los 6 meses de 2,5 veces en los sujetos frágiles respecto a los no frágiles y una incidencia de eventos del 25% en los sujetos no frágiles. Con estos datos se estimó incluir a 172 pacientes con una potencia del 80% y un nivel de significación bilateral de 0,05.

Incluimos 202 pacientes con ICA. Se reclutaron de forma consecutiva todos los pacientes con ICA que ingresaban en la planta de Cardiología de Hospital Universitario de Burgos entre julio de 2020 y mayo de 2021, mayores de 18 años de edad.

A estos pacientes se les realizó una extracción de muestra de sangre periférica al ingreso y antes del alta de Cardiología. A todos los pacientes se les realizó un ecocardiograma transtorácico durante el ingreso por la Unidad de Imagen Cardíaca de nuestro centro.

Se realizó el día previo al alta una valoración geriátrica completa a cargo de los investigadores del proyecto. Como escala de fragilidad se han elegido la escala FRAIL y la SPPB, ambas validadas en poblaciones similares. Además, se analizaron otros aspectos de la valoración geriátrica como la comorbilidad mediante el índice de Charlson, la situación funcional mediante la escala de Barthel y la calidad de vida mediante el cuestionario de Minnesota. Aunque existe la versión del Charlson modificado, en el que tiene en cuenta menos variables y por lo tanto es más sencillo y aplicable clínicamente, decidimos utilizar su versión clásica al disponer de todos los antecedentes de los pacientes y aportar más información. Todas las escalas elegidas han sido validadas en poblaciones españolas de cardiopatas. Las escalas vienen recogidas en el Anexo I.

### 5.1.1 Definición de ICA

La ICA fue definida acorde a las guías de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) (2). La guía de la ESC define la IC como un síndrome clínico que consiste en síntomas cardinales (falta de aire, edema en miembros inferiores y fatiga) que puede estar acompañado de signos (como presión venosa central elevada, crepitantes pulmonares, y edema periférico). La ICA es definida como una aparición rápida de estos signos y síntomas de IC, suficientemente severa como para hacer que el paciente precise de asistencia médica urgente.

### 5.1.2 Criterios de inclusión y exclusión

- Criterios de inclusión: pacientes mayores de 18 años ingresados por ICA en el Servicio de Cardiología del Hospital Universitario de Burgos, ya sea por un diagnóstico nuevo o porque presenten una descompensación de IC previa.
- Criterios de exclusión:
  - o SCA en los 7 días previos a la inclusión.
  - o Bradicardia sintomática con implante de MP en los 7 días previos a la inclusión.
  - o Enfermedad orgánica grave: cirrosis, conectivopatías, neoplasia activa con supervivencia estimada menor a 6 meses.
  - o Ictus en el último mes.
  - o Incapacidad para realizar seguimiento clínico.

### 5.1.3 Seguimiento

A nivel basal, al ingreso se realizó la recogida de variables clínicas, ecocardiográficas y analíticas, incluyendo la determinación de biomarcadores. En el momento previo al alta se realizó una nueva analítica con biomarcadores y se llevó a cabo la valoración geriátrica completa.

Al mes y a los 6 meses se realizó una recogida de datos clínicos mediante la revisión de historia clínica electrónica y visitas telefónicas en los casos en los que se consideró necesario. Se recogieron todos los eventos adversos cardiovasculares en el seguimiento: visitas a Urgencias por descompensación de IC, ingreso por IC o fallecimiento por cualquier causa.

## 5.2 Variables estudiadas a nivel basal

- Factores demográficos: edad, sexo, talla y peso.
- Características clínicas: HTA, diabetes mellitus (DM), dislipemia, tabaquismo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), insuficiencia renal crónica (IRC), anemia, cáncer, ictus, enfermedad arterial periférica.
- Antecedentes cardiológicos: IC previa (fecha de diagnóstico, ingresos por IC en el último año, NYHA al ingreso), cardiopatía isquémica (previa o actual), fibrilación/flutter auricular (previa o actual), cardiopatía valvular (previa o actual), portador de DAI (previo o actual), portador de resincronizador (previo o actual).
- Causa de IC: isquémica, infiltrativa, arrítmica, valvular, tóxica (postquimioterápica), miocardiopatía (hipertrófica, dilatada idiopática, arritmogénica, no compactada), otros.
- Tratamiento durante el ingreso: inotrópicos, ferroterapia, implante de dispositivos, revascularización, cardioversión, estudio electrofisiológico.
- Parámetros ecocardiográficos: dimensiones de aurícula izquierda (diámetro anteroposterior, área en 4 cámaras, volumen), fracción de eyección (método Simpson), diámetros y volúmenes ventriculares, diámetro septal, diámetro pared posterior, masa cardíaca.
- Parámetros analíticos: glucemia, urea, creatinina, sodio, potasio, hemoglobina (ingreso y alta), ferritina, índice de saturación de la transferrina (IST), fibrinógeno, proBNP (ingreso y alta), proteína C reactiva (PCR) (ingreso y alta), urato, troponina T (ingreso y alta), ST2 (ingreso y alta).
- Parámetros electrocardiográficos: bloqueo de rama izquierda, QRS estimulado, anchura QRS.
- Tratamiento farmacológico al ingreso y al alta: betabloqueante, IECA/ARA-II, sacubitril-valsartan, antiagregantes, anticoagulantes, inhibidores de aldosterona, estatina, antiarrítmico, diuréticos del asa, tiazida, digoxina, ivabradina, iSGLT2.

### 5.3 Ética

El protocolo del estudio fue evaluado y aprobado por el comité de ética del Hospital Universitario de Burgos (referencia: CEIm 2364). Previo a la inclusión, todos los pacientes firmaron el consentimiento informado (Anexo II). La inclusión en el estudio no influyó en las decisiones clínicas sobre el diagnóstico y tratamiento de los pacientes, que fueron tomadas por el médico habitual del paciente. El tratamiento de los datos personales se ha realizado de forma confidencial y conforme a lo dispuesto en el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD) y LOPD 3/2018 de 5 de diciembre de 2018.

### 5.4 Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS para Windows versión 20.0. Las variables cualitativas fueron expresadas como frecuencias y/o porcentajes. Las variables cuantitativas se especificaron con su media y desviación típica. Se comprobó el ajuste de las variables cuantitativas a la distribución normal mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

Las variables cualitativas se compararon utilizando el test de Chi cuadrado, aplicando la corrección de Yates cuando fue necesario. Las variables cuantitativas se analizaron mediante la prueba de t de Student o la prueba de la U de Mann-Whitney, en caso de no cumplir el supuesto de normalidad. Se consideró un valor de  $p < 0.05$  como significación estadística.

Para el análisis de supervivencia se utilizó el método de Kaplan-Meier y se compararon gráficas de supervivencia mediante el test del Log-Rank. Se usó una regresión de Cox para evitar factores de confusión.

Para el estudio de la relación entre los biomarcadores y la presencia de los síndromes geriátricos se utilizaron curvas ROC (acrónimo de *Receiver Operating Characteristic*). El rendimiento diagnóstico se estimó mediante el área bajo la curva y el mejor punto de corte seleccionado fue aquel al que le correspondía la menor diferencia entre sensibilidad y especificidad.

## **5.5 Financiación**

El presente trabajo se financió con cargo a la beca para Proyectos de Investigación en Biomedicina, Gestión Sanitaria y Atención Sociosanitaria concedida por la Gerencia Regional de Salud de Castilla y León al Dr. Pérez Rivera en 2022 (referencia: GRS 2300/A/21).



## 6 RESULTADOS



1º artículo publicado: Aguilar-Iglesias L, Merino-Merino A, Sanchez-Corral E, et al. Differences According to Age in the Diagnostic Performance of Cardiac Biomarkers to Predict Frailty in Patients with Acute Heart Failure. *Biomolecules*. 2022;12(2):245. doi:10.3390/biom12020245

### Resumen

La fragilidad se ha estudiado tradicionalmente en la población anciana, pero escasamente en individuos más jóvenes. El objetivo del presente estudio es analizar las diferencias según la edad en el rendimiento diagnóstico de los biomarcadores cardíacos para predecir la fragilidad en pacientes ingresados en el hospital por insuficiencia cardíaca aguda (ICA). Se realizó una evaluación de la fragilidad con las escalas SPPB y FRAIL (puntuación > 3). Se incluyeron 202 pacientes que se dividieron según la edad: mayores y menores de 75 años. En el grupo más joven, ningún biomarcador se relacionó con la presencia de fragilidad. Esto estaba determinado principalmente por la edad y las comorbilidades. En el grupo de ancianos, el NT-proBNP estaba significativamente relacionado con la presencia de fragilidad, pero ninguna de las características basales lo estaba. El mejor punto de corte en el grupo de ancianos para el NT-proBNP fue 4000 pg/mL. El área bajo la curva (AUC) del proBNP para la detección de fragilidad fue de 0,62 en los ancianos. Otra escala de fragilidad similar, la SPPB, también mostró un AUC similar en este grupo; sin embargo, añadiendo el NT-proBNP (un punto si NT-proBNP < 4000 pg/mL), mostró un rendimiento ligeramente superior (AUC 0,65). La adición de biomarcadores podría mejorar la detección de fragilidad en los miembros de la población anciana que ingresan en el hospital por ICA.

2º artículo publicado: Aguilar-Iglesias L, Merino-Merino A, Sanchez-Corral E, et al. Fast systematic geriatric assessment in acute heart failure patients admitted in Cardiology. Heart Lung. 2023;60:133-138. doi:10.1016/j.hrtlng.2023.03.015

### Resumen

**Antecedentes:** La prevalencia de la insuficiencia cardíaca está aumentando en los adultos mayores. Estos pacientes suelen presentar síndromes geriátricos, especialmente fragilidad. El efecto de la fragilidad en la insuficiencia cardíaca es objeto de debate, pero existen pocos datos sobre la caracterización clínica de los pacientes frágiles que ingresan por descompensación aguda de insuficiencia cardíaca.

**Objetivo:** El objetivo de este estudio fue estudiar las diferencias en las variables clínicas basales y en las escalas geriátricas entre pacientes frágiles y no frágiles ingresados en la unidad de Cardiología a través del Servicio de Urgencias por insuficiencia cardíaca aguda.

**Métodos:** Se reclutaron todos los pacientes con insuficiencia cardíaca aguda que ingresaron en la unidad de Cardiología desde el Servicio de Urgencias de nuestro hospital desde julio de 2020 hasta mayo de 2021. Se realizó una valoración geriátrica multidimensional y exhaustiva en el momento del ingreso. Se estudiaron las diferencias en variables basales y escalas geriátricas según el estado de fragilidad determinado por la escala FRAIL.

**Resultados:** Se incluyeron un total de 202 pacientes. En el conjunto de la población, 68 (33,7%) pacientes presentaban fragilidad definida por una puntuación FRAIL  $\geq 3$ . Los pacientes frágiles eran mayores ( $80 \pm 9$  vs.  $69 \pm 12$  años;  $p < 0,001$ ), y tenían peor calidad de vida ( $58,31 \pm 12,18$  vs.  $39,26 \pm 13,71$  puntos;  $p < 0,001$ ) según la escala de Minnesota, presentaban alta comorbilidad (47 (69,1%) vs. 67 (50,4%) pacientes;  $p = 0,011$ ) definida como  $\geq 3$  puntos según la escala de Charlson y eran más dependientes (40 (58,8%) vs. 25 (18,8%) pacientes;  $p < 0,001$ ) según la escala de Barthel. Los pacientes frágiles presentaron puntuaciones de riesgo MAGGIC más altas ( $24,09 \pm 4,99$  vs.  $18,89 \pm 6,26$ ;  $p < 0,001$ ). A pesar de este perfil adverso, los tratamientos prescritos durante el ingreso y al alta hospitalaria fueron similares.

Conclusiones: La prevalencia de síndromes geriátricos, especialmente la fragilidad, es muy elevada en los pacientes ingresados por insuficiencia cardíaca aguda. Los pacientes frágiles con insuficiencia cardíaca aguda presentaron un perfil clínico adverso con mayor prevalencia de síndromes geriátricos concomitantes. Por lo tanto, consideramos que debería realizarse una evaluación geriátrica durante el ingreso de los pacientes con insuficiencia cardíaca aguda para mejorar la atención y los cuidados.

3º artículo publicado: Aguilar-Iglesias L, Merino-Merino A, Sanchez-Corral E, et al. Prognostic effect of systematic geriatric assessment on patients with acute heart failure. ESC Heart Fail. 2024;11(2):1194-1204. doi:10.1002/ehf2.14692

### Resumen

**Objetivos:** La fragilidad y la dependencia son frecuentes en pacientes ingresados por insuficiencia cardiaca aguda (ICA), pero se desconoce su significado pronóstico, especialmente en adultos jóvenes. Nuestro objetivo fue estudiar en adultos ingresados por ICA, independientemente de su edad, el efecto de la fragilidad y la dependencia sobre la incidencia de mortalidad y un evento combinado de mortalidad, reingresos por ICA y visitas a urgencias por ICA a 1 y 6 meses.

**Métodos y resultados:** Diseñamos un estudio de cohortes prospectivo incluyendo a todos los pacientes con ICA ingresados en nuestro Servicio de Cardiología desde julio de 2020 hasta mayo de 2021. Se realizó una valoración geriátrica multidimensional durante el ingreso. Se realizó un seguimiento clínico de los pacientes 6 meses después del alta. Se incluyeron 202 pacientes. La edad media fue de  $73 \pm 12,32$  años, y 100 (49,5%) de los pacientes eran ancianos ( $>75$  años). Sólo 78 pacientes (38,6%) eran mujeres, y 100 (49,5%) tenían IC previa. Se observó fragilidad (FRAIL  $\geq 3$ ) en 68 (33,7%) pacientes (puntuación media de FRAIL:  $1,88 \pm 1,48$ ). La dependencia (Barthel  $< 100$ ) se observó en 65 (32,2%) pacientes (índice de Barthel medio:  $94,38 \pm 11,21$ ). La fragilidad y la dependencia mostraron una asociación significativa con ambos eventos pronósticos a 1 y 6 meses. En el análisis multivariable, la fragilidad se asoció con una mayor mortalidad a 1 mes [hazard ratio (HR) 12,61; intervalo de confianza (IC) del 95%: 1,57-101,47;  $p = 0,017$ ] pero no a 6 meses (HR 2,25; IC del 95%: 0,61-8,26;  $p = 0,224$ ) o con el criterio de valoración combinado ni a 1 mes (CRI 1,64; IC del 95%: 0,54-5,03;  $p = 0,384$ ) ni a 6 meses (CRI 1,35; IC del 95%: 0,75-2,46;  $p = 0,320$ ). La dependencia se relacionó con una mayor mortalidad al mes (HR 13,04; IC 95%: 1,62-104,75;  $p = 0,016$ ) y a los 6 meses (HR 7,18; IC 95%: 1,99-25,86;  $p = 0,003$ ) y con una mayor incidencia del evento combinado al mes (HR 5,93; IC 95%: 1,63-21,50;  $p = 0,007$ ) y a los 6 meses (HR 2,62; IC 95%: 1,49-4,61;  $p = 0,001$ ).

**Conclusiones:** En los pacientes con ICA, la fragilidad y la dependencia implicaron un peor pronóstico, aumentando la mortalidad, los reingresos y las visitas a urgencias por ICA.

## 7 DISCUSIÓN



## 7.1 Principales resultados

Los principales resultados que responden a los objetivos previamente planteados son:

- 1) La fragilidad y la dependencia tienen un gran impacto pronóstico en los pacientes que ingresaban por ICA. Los pacientes frágiles tienen un riesgo 12,6 veces mayor de mortalidad en el primer mes tras el alta (Hazard ratio (HR) 12,61; intervalo de confianza (IC) 95% 1,57-101,47;  $p=0,017$ ) frente a los no frágiles. Los pacientes dependientes tienen un mayor riesgo de mortalidad por cualquier causa al mes (HR 13,04; IC 95% 1,62-104,75;  $p=0,016$ ) y a los 6 meses (HR 7,18; IC 95% 1,99-25,86;  $p=0,003$ ) así como un mayor riesgo del evento combinado al mes (HR 5,93; IC 95% 1,63-21,50;  $p=0,007$ ) y a los 6 meses (HR 2,62; IC 95% 1,49-4,61;  $p=0,001$ ).
- 2) La edad también se posiciona como factor pronóstico en el evento combinado tanto al mes (HR 13,45; IC 95% 1,78-101,73;  $p=0,012$ ) como a los 6 meses (HR 2,33; IC 95% 1,28-4,24;  $p=0,005$ ).
- 3) La fragilidad y otros síndromes geriátricos están muy presentes en los pacientes que ingresan por ICA. El 33,7% de estos pacientes presentan fragilidad y el 32,2% dependencia, así como el 56,4% tienen una elevada comorbilidad. En los primeros 6 meses tras el alta se han registrado 20 fallecidos (9,9%) por cualquier causa y 58 pacientes (28,7%) han presentado el evento combinado (que incluye ingresos por IC, visitas a urgencias por IC o mortalidad por cualquier causa).
- 4) La prevalencia de los síndromes geriátricos es mayor en los pacientes mayores de 75 años. De nuestro grupo de pacientes solo pertenecen al grupo de menores de 75 años el 25% de frágiles y el 16,9% de dependientes.
- 5) Los pacientes frágiles tienen un perfil de riesgo mayor. En general son pacientes de mayor edad, mayor carga de comorbilidad, peores valores de biomarcadores al alta y peores resultados en otras escalas de valoración geriátrica.
- 6) En los pacientes de mayor edad los niveles de biomarcadores (como el NT-proBNP) se relacionaron con mayor carga de fragilidad, implicando así un peor pronóstico. En los pacientes jóvenes, la fragilidad parece estar más determinada por la edad y las comorbilidades.

- 7) En los pacientes mayores se ha observado una importante relación entre los biomarcadores y las escalas de fragilidad (como el FRAIL y el SPPB) pudiendo suponer la adición de los biomarcadores una mejora en la capacidad diagnóstica de estas escalas.

#### *7.1.1 Análisis de la población estudiada*

La edad media de nuestros pacientes fue de 73 años, siendo más de la mitad de los pacientes (50,5%) menores de 75 años. Esto es una diferencia importante en comparación con otros estudios, en los que solo incluyen pacientes de mayor edad (128,205). Hay estudios parecidos, como el FRAGIC (153), con escalas de medidas similares, pero que estudia pacientes mayores de 75 años con IC ambulatoria. También destaca el trabajo de Chivite et al. (170), que sí incluye pacientes con ICA pero sigue teniendo en cuenta solo a pacientes mayores. Hay pocos estudios que analizan la ICA en pacientes jóvenes, en condiciones especiales, como en lista de espera de trasplante (212). En este caso se enfocan principalmente en describir la prevalencia de la fragilidad en la muestra, no tanto su valor pronóstico.

Nuestra población cuenta con un 38% de mujeres, proporción similar al resto de estudios, dada la mayor prevalencia en los hombres de IC en los servicios de Cardiología (201,206). Además, nuestra muestra de pacientes tenía unas comorbilidades en proporciones similares los pacientes de nuestro medio. Algo más del 30% presentaban DM, casi el 70% eran hipertensos, apenas el 15% tenía enfermedad renal crónica, más del 40% estaban diagnosticados de FA, así como casi el 25% de enfermedad arterial coronaria, teniendo únicamente el 13% cardiopatía isquémica crónica. Algunas de estas prevalencias son similares a las obtenidas en el Registro Europeo de IC (213) donde objetivan FA en el 44% de los pacientes, DM en el 39% o HTA en el 65% de los pacientes con ICA.

#### *7.1.2 Prevalencia de los síndromes geriátricos*

La valoración geriátrica fue realizada durante la hospitalización, en el momento previo al alta con el objetivo de reflejar una situación lo más similar posible al estado basal del paciente. Es importante destacar que el equipo médico de Cardiología fue el encargado de realizar la valoración geriátrica a los pacientes durante la práctica clínica

diaria. Esto indica que las escalas son sencillas de realizar, no necesitándose una formación muy compleja y, además, una vez que el personal está familiarizado con las mismas, son rápidas.

En nuestro estudio observamos una alta prevalencia de fragilidad en pacientes con ICA. El 33,7% de los pacientes eran frágiles, siendo únicamente el 20,3% de los pacientes no frágiles. El grupo más numeroso fue el de los pacientes pre-frágiles (45,5%). Esta prevalencia es similar a la observada en registros de pacientes ambulatorios en nuestro medio, siendo del 22% para frágiles y del 49% para pre-frágiles (153). En otros estudios se observa una mayor variación de la prevalencia con cifras que van desde el 18% hasta el 54% (214,215). Esta variabilidad puede deberse a la heterogeneidad de las escalas de medición, además de la inclusión en nuestro estudio de pacientes jóvenes y mayores. La fragilidad es un síndrome con múltiples definiciones y una compleja fisiopatología de base. Esto contribuye a que observemos diferencias en las características clínicas en los pacientes. Por ejemplo, en un meta-análisis (215) de 26 estudios publicados, se observó que la fragilidad física se suele medir con la escala de Fried, la escala SPPB, la fuerza de agarre o la velocidad de la marcha y la fragilidad multidimensional se mide, en muchas ocasiones, con escalas como el FI o el indicador de fragilidad de Tilburg. En el propio meta-análisis hacen referencia a esta gran variabilidad de posibilidades de medida.

Por otro lado, hay que tener en cuenta que la fragilidad puede ser causada por la IC en sí misma. En este sentido, algunos trabajos han mostrado que con el tratamiento correcto de la IC (216) y las valvulopatías (217), el estado de fragilidad puede mejorar.

En nuestro trabajo utilizamos la escala FRAIL para medir la fragilidad entendida como acumulación de déficits ya que en estudios previos ha mostrado capacidad predictiva del deterioro funcional, la mortalidad y la necesidad de un mayor uso de los recursos sanitarios (145). Esta escala se suele aplicar en pacientes mayores con IC (152) aunque también está validada para población más joven (145). Además, utilizamos la escala SPPB para medir la fragilidad en su dimensión física, que tiene en cuenta el equilibrio, la velocidad y la fuerza de extremidades inferiores. Ha demostrado, en otros estudios, su capacidad para predecir dependencia, hospitalización y mortalidad (218). Para medir la dependencia utilizamos la escala de Barthel, recomendada y validada por la Sociedad Británica de Geriátrica (219). Es la escala más utilizada para medir la

dependencia, y es habitualmente utilizada en estudios similares al nuestro (202). Para medir la comorbilidad usamos el índice de Charlson clásico (anexo I) que evalúa la esperanza de vida a los 10 años. Sin embargo, hay estudios (220) que defienden que el uso de Charlson modificado puede simplificar el ajuste por comorbilidad de ciertos factores de mal pronóstico en determinados pacientes, por ejemplo, en aquellos con infecciones graves (como endocarditis). Esto se basa en que el Charlson clásico se diseñó hace varias décadas y tanto las comorbilidades como el impacto pronóstico de las mismas han cambiado con el paso del tiempo. En nuestro caso, decidimos utilizar la versión clásica y no el Charlson modificado, como han hecho en otros estudios (221), ya que disponíamos de todos los antecedentes de los pacientes y considerábamos que nos aportaba una información más detallada.

Hay que tener en cuenta, además, que en nuestro estudio solo incluimos a aquellos pacientes que ingresaban en Cardiología. No incluimos a los pacientes que ingresaban en Medicina Interna o Geriátrica, que a priori, podrían presentar una mayor prevalencia de síndromes geriátricos.

## **7.2 Diferencias entre frágiles y no frágiles**

### *7.2.1 Diferencias en las características basales*

En nuestra muestra, hemos observado que los pacientes frágiles suelen ser de mayor edad ( $80 \pm 8,68$  vs.  $69 \pm 12,37$ ;  $p < 0,001$ ) y además tienen más comorbilidades tales como DM, HTA, enfermedad renal crónica, EPOC, miocardiopatía dilatada isquémica, enfermedad arterial coronaria y FA. Además, muchos de los pacientes frágiles ya habían tenido un diagnóstico de IC previamente, sin embargo, no había diferencias en cuanto al tipo de IC (según la FEVI). Estos resultados se suelen observar en pacientes con ICC (222), pero ahora nuestro estudio ha demostrado la mayor carga de comorbilidad también en ICA. En este sentido, podemos asumir que pacientes con diagnóstico previo de IC se encuentran en estados más avanzados de la enfermedad y esto puede afectar a su estado funcional y calidad de vida (223). Consideramos que es por esto, que los pacientes mayores son los de mayor riesgo al presentar más comorbilidad, fragilidad y por lo tanto, peor pronóstico. Esto se ha demostrado en varios estudios en los que la comorbilidad se relaciona con la fragilidad en pacientes mayores, siendo esta un predictor independiente de mortalidad a 1 año de seguimiento

(153). La IC y la fragilidad comparten muchos factores (ya hemos visto cómo influye la edad y la comorbilidad) y por ello la fragilidad es significativamente más prevalente en pacientes con IC en comparación con la población general (224).

En el grupo de pacientes frágiles se observan peores resultados de NT-proBNP, FG y troponina, tanto al ingreso como al alta. Esto puede estar relacionado con el hecho de que los pacientes frágiles tienen mayor prevalencia de DM y de enfermedad renal crónica, que concuerda con peores valores de FG. Se sabe que valores de NT-proBNP más altos implica un peor pronóstico en poblaciones de pacientes mayores con IC (93,95,222), tema que trataremos posteriormente. Los biomarcadores son medidas objetivas de la severidad de la enfermedad cardiovascular, sobre todo en la IC, en la que se ha demostrado su relación con la evolución clínica (225). Los biomarcadores están implicados en el daño miocárdico y la fibrosis. Y como ya sabemos la fragilidad es en muchas ocasiones causada por la propia IC, ya que se ha demostrado que la fragilidad mejora con el tratamiento de la IC (216) y después de la corrección de las valvulopatías (217), por ejemplo. Por eso creemos en la importancia de la incorporación de estos biomarcadores en las escalas que detectan fragilidad.

En nuestro estudio hemos observado que los pacientes más frágiles tienen peores valores en la escala MAGGIC, que predice una mayor mortalidad. Peores valores en escala MAGGIC se han relacionado con un mayor remodelado del VI en pacientes con IC (226), así como con un aumento de mortalidad temprana en pacientes con cirugía de revascularización coronaria (227). Esta asociación entre fragilidad y peores valores en la escala MAGGIC se ha puesto de manifiesto también en otros estudios de nuestro medio como el FRAGIC (223).

Además, los pacientes frágiles también tienen peores resultados en la escala Minnesota, que mide calidad de vida en pacientes con IC. Además, tienen una mayor carga de dependencia. En nuestra muestra hemos observado cómo las diferentes escalas de valoración geriátrica se relacionan entre sí. Hemos visto que los pacientes dependientes son más frágiles y tienen peores resultados en calidad de vida y en pronóstico según la escala MAGGIC, al igual que en pacientes frágiles, que además de presentar los mismos resultados que los dependientes, son más comórbidos. Esta interrelación entre escalas tiene sentido al tratarse, como hemos mencionado antes, de pacientes añosos, en estadios más avanzados de la enfermedad, con peores

biomarcadores que condicionan la evolución, con mayor número de enfermedades concomitantes y mayor polifarmacia, que ocasionan un empeoramiento en la calidad de vida y en el pronóstico. Todas estas relaciones entre escalas se observan en nuestro estudio y en otros similares al nuestro (170,223).

Durante el ingreso de nuestros pacientes el manejo fue similar en cuanto a implante de dispositivos, tratamiento con inotrópicos y de feroterapia. No hubo tampoco diferencias clínicamente relevantes entre grupos en cuanto a la duración del ingreso. Hay que tener en cuenta que en Cardiología la estancia hospitalaria suele ser corta, lo que dificulta encontrar diferencias significativas en este punto entre frágiles y no frágiles. Resultados similares se ven en estudios de pacientes ingresados en otras unidades como la Unidad de Cuidados Intensivos, en las que se dedican al manejo del paciente agudo. Aquí la fragilidad tampoco supone un aumento de la estancia hospitalaria ni una menor realización de procedimientos (como cirugía, diálisis o ventilación mecánica) (228).

Otro factor importante en nuestros pacientes es que no hubo diferencias en cuanto al tratamiento durante el ingreso ni al alta. Esto es debido a que en las guías de práctica clínica (2) el manejo terapéutico se basa en otros factores, no considerando la fragilidad una limitación para la optimización del tratamiento neurohormonal. Sin embargo, son varios los estudios que muestran que los pacientes frágiles y los pacientes mayores reciben con menos frecuencia un tratamiento óptimo y sin embargo, estos son los pacientes que más se van a beneficiar de un adecuado manejo al ser pacientes de alto riesgo (129,130,229). Una de las posibles explicaciones que dan algunos trabajos (129) a estas diferencias es la apreciación del poco beneficio de la terapia al tratarse de pacientes comórbidos en los que tienen una alta probabilidad de muerte por causas no cardiológicas, así como intentar evitar efectos secundarios o mala adherencia en pacientes con muchas prescripciones de fármacos.

### *7.2.2 Capacidad de predicción de fragilidad de los biomarcadores*

Los biomarcadores son medidas objetivas de la severidad de la IC, predicen mortalidad y reingresos en pacientes mayores de 65 años (93). Biomarcadores como la Troponina T, el ST2 o el NT-proBNP están relacionados con el daño y la fibrosis miocárdica. En este sentido, parece que en los pacientes más jóvenes el mayor impacto

pronóstico lo tienen las comorbilidades y, sin embargo, en los pacientes de mayor edad, el estrés miocárdico y remodelado se traducen en niveles de biomarcadores más elevados, teniendo un importante impacto en el pronóstico (225).

En nuestro estudio no observamos que los pacientes jóvenes con IC tuvieran una asociación significativa entre los biomarcadores y la fragilidad. Esto se debe probablemente a su curso más corto de la enfermedad y que aún no se ha visto afectada su capacidad física. En los estadios más avanzados de la IC es donde vemos esas situaciones de caquexia cardíaca y alteración funcional, que explica unos valores más elevados de NT-proBNP (230). El mejor punto de corte que detectamos en nuestra muestra para determinar fragilidad en pacientes mayores fue de un NT-proBNP de 4000 pg/ml. Valores por encima tienen una alta sensibilidad para detectar fragilidad en estos pacientes.

Los niveles elevados de este biomarcador, en estadios finales de IC, son un buen factor predictor de mortalidad y de reingresos en mayores de 65 años (93). Datos previos de otros estudios han relacionado valores elevados de NT-proBNP con debilidad muscular (94), incapacidad funcional (95), disminución de la fuerza de agarre y peor velocidad de la marcha (96). Esto se debe en gran parte a que estos biomarcadores provocan disipación energética, estrés oxidativo en los tejidos musculares así como alteración del metabolismo de grasas y de la sensibilidad a la insulina (28). Todo ello implica un estado de estrés oxidativo e inflamación. A nivel miocárdico observamos que esto provoca fibrosis y favorece el remodelado y por lo tanto, la medida de los biomarcadores se ha utilizado como indicador del avance de la IC (225). De hecho, los valores de los biomarcadores en el momento del ingreso son buenos predictores de mortalidad cardiovascular y por todas las causas (231).

En nuestro estudio, si añadimos el punto de corte del NT-proBNP a la escala de fragilidad del SPPB sumando un punto más si el NT-proBNP es menor de 4000 pg/ml, se obtiene una mejor capacidad diagnóstica de la fragilidad de la escala SPPB (225). Esto podría reflejar que el uso de biomarcadores es fundamental en la determinación de la fragilidad de los pacientes mayores con IC, siendo un buen complemento para las escalas de fragilidad ya establecidas.

### 7.2.3 Impacto pronóstico de la fragilidad

En nuestro estudio, hemos podido observar que la fragilidad tiene un gran impacto en la mortalidad por cualquier causa al mes (HR 12,61; IC 95% 1,57-101,47;  $p=0,017$ ). Consideramos que este efecto se observa al mes y no se mantiene a los 6 meses posiblemente debido a que la condición de fragilidad es reversible. Recordamos que, en nuestro estudio, la escala de fragilidad se realizó en el momento del alta de los pacientes y estos resultados pueden estar afectados por la situación de agudización. Esto es muy interesante ya que los pacientes, en el momento en el que se van de alta tienen una condición de fragilidad que impacta en su pronóstico al mes y probablemente, a medida que pasan los meses, esta condición mejora, dejando de observar este impacto en la mortalidad a los 6 meses. Esto refuerza la idea de la importancia de identificar la fragilidad en los pacientes con ICA al ser una condición que podemos mejorar y, por lo tanto, podemos cambiar de forma directa el pronóstico de nuestros pacientes. Esto se ha observado en programas de rehabilitación cardíaca en el que una intervención temprana, adaptada y progresiva, en pacientes de edad avanzada ingresados por ICA ha mejorado la función física (133). Pero no solo es fundamental el tratamiento de la fragilidad y la sarcopenia con el ejercicio, sino que se debe complementar con una adecuada suplementación nutricional (232).

Este empeoramiento de la mortalidad por cualquier causa y aumento de reingresos en pacientes con IC se ha observado en varios estudios (126,131). Investigaciones muy similares a la nuestra, como la de Sze et al. (206) han observado una mayor mortalidad en relación con la situación de fragilidad y malnutrición en pacientes con ICA y FEVI  $\leq 40\%$ . A diferencia de este estudio, en el nuestro incluimos a todos los pacientes con IC, independientemente de la FEVI (de hecho, únicamente el 42,5% tenían FEVI  $\leq 40\%$ ) siendo esta, una muestra más representativa de nuestra práctica médica diaria. Otra diferencia importante con este estudio es que ellos utilizaron la escala CFS que está basada en una evaluación subjetiva de la situación de fragilidad por parte del investigador. Nosotros utilizamos la escala FRAIL, como en el estudio FRAGIC (153), por ejemplo (también similar al nuestro pero que solo incluye población mayor), que realiza una valoración multidimensional de la fragilidad.

### 7.3 Diferencias entre dependientes e independientes

#### 7.3.1 Diferencias en las características basales

Si comparamos los pacientes independientes (Barthel=100) con los pacientes con algún grado de dependencia podemos observar que los dependientes son de mayor edad ( $81 \pm 8,81$  años vs  $68 \pm 11,57$  años;  $p < 0,001$ ) y más frecuentemente mujeres (50,8% vs 32,8%;  $p = 0,015$ ). Además, los pacientes dependientes tienen una mayor carga de comorbilidades tales como hipertensión, enfermedad renal crónica, FA y tenían habitualmente ya un diagnóstico previo de IC. Esto es similar a lo observado en otros trabajos (170) en los que además se ha relacionado mayor edad y carga de comorbilidades a medida que aumenta el grado de dependencia. Además, nuestros pacientes tenían peores valores de biomarcadores al alta como la troponina y el proBNP. Vemos resultados similares en el estudio de Chivite et al. (170) que observaron peores valores de hemoglobina, creatinina, iones y biomarcadores al ingreso.

Los dependientes también tienen peores resultados en la escala de Minnesota y en la escala MAGGIC, y aunque en nuestro estudio no hemos observado una mayor carga de comorbilidad de forma estadísticamente significativa, sí que se ha descrito en otros trabajos (170). La relación entre la IC y la dependencia se considera bidireccional ya que la presencia de IC en fases más avanzadas o tras un ingreso hospitalario genera discapacidad física y aunque sea leve, esta puede actuar como factor de riesgo para el desarrollo de IC (233). Además, los pacientes dependientes tienen una mayor carga de fragilidad y precisaron de un ingreso ligeramente más prolongado, como hemos observado en nuestro estudio. Esto es un factor de riesgo de mala evolución. A niveles más bajos de Barthel se ha observado mayor mortalidad intrahospitalaria y extrahospitalaria en pacientes que han ingresado previamente por IC (234). En cuanto al tratamiento neurohormonal al alta, no hubo grandes diferencias entre grupos, y como ya hemos comentado previamente en el apartado de fragilidad, consideramos que esto es muy positivo ya que los pacientes con síndromes geriátricos son los que más se van a beneficiar del tratamiento médico óptimo, al ser pacientes de mayor riesgo (129).

#### 7.3.2 Impacto pronóstico de la dependencia

El nuestro estudio se puede observar que los pacientes dependientes presentan una mayor mortalidad por cualquier causa al mes (HR 13,04; IC 95% 1,62-104,75;

p=0,016) y a los 6 meses (HR 7,18; IC 95% 1,99-25,86; p=0,003), así como una mayor incidencia de evento combinado tanto al mes (HR 5,93; IC 95% 1,63-21,50; p=0,007) como a los 6 meses (HR 2,62; IC 95% 1,49-4,61; p=0,001). Creemos que el estado de dependencia tiene una menor variabilidad a lo largo del tiempo que otros síndromes geriátricos, como la fragilidad, y por ello vemos un mayor impacto en el pronóstico a corto y medio plazo.

Existen otros estudios que relacionan la dependencia y el pronóstico en ICA. Por ejemplo, en el trabajo de Chivite et al. (101) en el que incluyeron a más de 2000 pacientes mayores de 75 años en situación de dependencia (Barthel medio en la inclusión de 90) observaron que a mayor grado de dependencia se objetiva un mayor riesgo de mortalidad al año. Nosotros hemos obtenido resultados muy similares, pero en un espacio de tiempo más corto (1 mes y 6 meses) mostrando por primera vez cómo la dependencia condiciona el pronóstico de nuestros pacientes a muy corto plazo. Además, otra de las diferencias importantes es que nuestra población no está seleccionada por la edad, y, por lo tanto, podemos evidenciar la importancia de la detección de la dependencia en pacientes de todos los grupos de edad debido a su gran impacto pronóstico. De forma recíproca, el ingreso por IC condiciona un riesgo de desarrollo o de empeoramiento de la dependencia (101). Cuando hay un ingreso reciente por ICA, se ha objetivado una mayor dificultad, de forma muy significativa, para el desarrollo de actividades básicas de la vida diaria, así como instrumentales, es decir, una mayor dependencia (235).

Consideramos que las principales diferencias en cuanto al pronóstico de los frágiles y los dependientes en nuestra muestra se debe a que la fragilidad está muy marcada por la patología aguda, como hemos defendido anteriormente, pero que puede llegar a ser parcialmente reversible con un adecuado tratamiento y una buena intervención nutricional y física y por ello, no vemos peores resultados a 6 meses y sí al mes. Sin embargo, la dependencia, que también se deteriora con las agudizaciones, implica un estado más estático e independiente de la enfermedad, con menor grado de reversibilidad y por ello, los peores resultados que vemos a corto plazo se mantienen a medio y largo plazo.

En nuestro trabajo hemos visto, que los pacientes frágiles tienen una mayor carga de dependencia y suelen ser los pacientes de mayor edad. En esto están

implicados los cambios producidos por el propio envejecimiento, reduciendo las reservas fisiológicas y favoreciendo así la inactividad y la alteración de los factores nutricionales, y como ya sabemos, esto facilita el estado de fragilidad (125). La superposición de síndromes geriátricos es muy frecuente en estos pacientes y por ello, el pronóstico empeora (236).



## **8 LIMITACIONES Y FORTALEZAS**



Nuestro estudio presenta algunas limitaciones. Se trata de un estudio observacional monocéntrico con una muestra relativamente pequeña de pacientes, esto puede provocar riesgo de sobreajuste que intentamos limitar usando correcciones posthoc como el ajuste de Bonferroni. No analizamos a los pacientes que rechazaban entrar en el estudio y tampoco la incidencia de sus eventos durante el seguimiento. Además, menos del 40% de nuestra muestra era población femenina, no pudiendo generalizar del todo nuestros resultados a este subgrupo. La evaluación geriátrica fue realizada en el momento del alta, pero durante el propio ingreso, pudiendo estar alterada por la enfermedad aguda. Solamente se valoraron ciertas dimensiones geriátricas por lo que algunos síndromes geriátricos implicados podrían no haber sido considerados. También los biomarcadores fueron analizados durante el ingreso hospitalario, pudiendo estar los valores plasmáticos influidos por el momento de la reagudización. No analizamos otros biomarcadores que podrían estar relacionados con la IC o la fragilidad. Nuestra muestra tampoco incluye pacientes que ingresan en otras especialidades, como Medicina Interna o Geriátrica, donde se encuentra muchas veces los pacientes con más carga de síndromes geriátricos. Nuestro seguimiento fue únicamente de 6 meses y se realizó principalmente mediante la revisión de la historia clínica y llamadas telefónicas por lo que algunos eventos podrían no haber sido detectados. Otra limitación es la ausencia de una cohorte de validación, pudiendo afectar esto a la validez externa de nuestros resultados.

En cuanto a las fortalezas, la valoración geriátrica fue realizada por cardiólogos adecuadamente formados para ello. El hecho de que esta valoración haya sido realizada durante la práctica clínica diaria por especialistas habitualmente poco familiarizados con estos síndromes implica que las escalas son sencillas y rápidas de realizar. Incluimos pacientes independientemente de su edad y a todos ellos les hicimos una valoración geriátrica integral. Esto es diferente de otros estudios de nuestro medio, comentados con anterioridad, por lo que es algo muy positivo de nuestro análisis ya que aporta una perspectiva general de los síndromes geriátricos. Estudiamos la ICA en el servicio de Cardiología, también son pocos los estudios enfocados a fragilidad y patología aguda en nuestro servicio, ya que se suelen incluir pacientes de otras especialidades como Medicina Interna o Geriátrica en el que puede que la patología cardiológica no sea el diagnóstico principal. Además, analizamos los biomarcadores y los vinculamos al análisis de la fragilidad, añadiendo un valor diagnóstico a estas escalas.



## 9 CONCLUSIONES



- 1) La fragilidad se relaciona con la mortalidad por cualquier causa al mes, pero no se relaciona con la mortalidad por cualquier causa a los 6 meses.
- 2) La fragilidad no se relaciona con el evento combinado (mortalidad, ingresos por IC o visitas a urgencias por IC) al mes ni a los 6 meses.
- 3) La dependencia se relaciona con la mortalidad por cualquier causa al mes y a los 6 meses.
- 4) La dependencia se relaciona con el evento combinado (mortalidad, ingresos por IC o visitas a urgencias por IC) al mes y a los 6 meses.
- 5) La prevalencia de los síndromes geriátricos, especialmente fragilidad y dependencia es elevada. El 33,7% de los pacientes presentan fragilidad y el 32,2% algún grado de dependencia.
- 6) Los pacientes frágiles tienen características de mayor riesgo, como mayor edad, comorbilidad, dependencia y peores valores de biomarcadores.
- 7) Los pacientes dependientes tienen características de mayor riesgo, como mayor edad, fragilidad y peores valores de biomarcadores.
- 8) El efecto pronóstico de los síndromes geriátricos se mantiene pese a la influencia de la edad en nuestra muestra de pacientes con ICA.
- 9) En los pacientes más jóvenes ingresados por ICA, la fragilidad parece estar más determinada por la edad y las comorbilidades. Sin embargo, en los mayores, la gravedad de la IC se relaciona con el estrés y el remodelado miocárdico, marcadores por mayores valores de NT-proBNP, pudiendo tener impacto en la fragilidad.
- 10) La inclusión de biomarcadores como el NT-proBNP en la valoración geriátrica de pacientes mayores con IC podría aumentar la capacidad de detección de la fragilidad.



## 10 BIBLIOGRAFÍA

1. Bozkurt B, Coats AJ, Tsutsui H, Abdelhamid M, Adamopoulos S, Albert N, et al. Universal Definition and Classification of Heart Failure. *J Card Fail*. 2021;27(4):387-413.
2. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-726.
3. Conrad N, Judge A, Tran J, Mohseni H, Hedgecott D, Crespillo AP, et al. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. *Lancet Lond Engl*. 2018;391(10120):572-80.
4. Dunlay SM, Roger VL. Understanding the epidemic of heart failure: past, present, and future. *Curr Heart Fail Rep*. 2014;11(4):404-15.
5. Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Card Fail Rev*. 2017;3(1):7-11.
6. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2020;141(9):e139-596.
7. McMurray JJ, Petrie MC, Murdoch DR, Davie AP. Clinical epidemiology of heart failure: public and private health burden. *Eur Heart J*. 1998;19 Suppl P:P9-16.
8. Brouwers FP, de Boer RA, van der Harst P, Voors AA, Gansevoort RT, Bakker SJ, et al. Incidence and epidemiology of new onset heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a community-based cohort: 11-year follow-up of PREVEND. *Eur Heart J*. 2013;34(19):1424-31.
9. Meyer S, Brouwers FP, Voors AA, Hillege HL, de Boer RA, Gansevoort RT, et al. Sex differences in new-onset heart failure. *Clin Res Cardiol Off J Ger Card Soc*. 2015;104(4):342-50.
10. Roger VL. Epidemiology of Heart Failure. *Circ Res*. 2013;113(6):646-59.
11. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo-Leiro MG, Harjola VP, et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(12):1574-85.
12. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-200.
13. Hasenfuss G, L. Mann D. Fisiopatología de la insuficiencia cardíaca. Braunwald. *Tratado de Cardiología*. 11.<sup>a</sup> ed. Vol. 23. Elsevier España; 2019. 442-461 p.
14. Francis GS, Goldsmith SR, Levine TB, Olivari MT, Cohn JN. The neurohumoral axis in congestive heart failure. *Ann Intern Med*. 1984;101(3):370-7.
15. Dzau VJ. Renal and circulatory mechanisms in congestive heart failure. *Kidney Int*. 1987;31(6):1402-15.
16. Aggarwal A, Esler MD, Socratous F, Kaye DM. Evidence for functional presynaptic alpha-2 adrenoceptors and their down-regulation in human heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(5):1246-51.
17. Bhargava V, Shabetai R, Mathiäsen Ra, Dalton N, Hunter Jj, Ross J.

Loss of adrenergic control of the force-frequency relation in heart failure secondary to idiopathic or ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1998;81(9):1130-7.

18. Anand IS, Fisher LD, Chiang YT, Latini R, Masson S, Maggioni AP, et al. Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation.* 2003;107(9):1278-83.

19. Communal C, Singh K, Pimentel DR, Colucci WS. Norepinephrine stimulates apoptosis in adult rat ventricular myocytes by activation of the beta-adrenergic pathway. *Circulation.* 1998;98(13):1329-34.

20. Dzau Vj, Colucci Ws, Hollenberg Nk, Williams Gh. Relation of the renin-angiotensin-aldosterone system to clinical state in congestive heart failure. *Circulation.* 1981;63(3):645-51.

21. Konstam MA, Rousseau MF, Kronenberg MW, Udelson JE, Melin J, Stewart D, et al. Effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril on the long-term progression of left ventricular dysfunction in patients with heart failure. SOLVD Investigators. *Circulation.* 1992;86(2):431-8.

22. Mizuno Y, Yoshimura M, Yasue H, Sakamoto T, Ogawa H, Kugiyama K, et al. Aldosterone production is activated in failing ventricle in humans. *Circulation.* 2001;103(1):72-7.

23. Sakai S, Miyauchi T, Kobayashi M, Yamaguchi I, Goto K, Sugishita Y. Inhibition of myocardial endothelin pathway improves long-term survival in heart failure. *Nature.* 1996;384(6607):353-5.

24. Mair J. Biochemistry of B-type natriuretic peptide--where are we now? *Clin Chem Lab Med.* 2008;46(11):1507-14.

25. Brunner-La Rocca HP, Kaye DM, Woods RL, Hastings J, Esler MD. Effects of intravenous brain natriuretic peptide on regional sympathetic activity in patients with chronic heart failure as compared with healthy control subjects. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(5):1221-7.

26. Raymond I, Groenning BA, Hildebrandt PR, Nilsson JC, Baumann M, Trawinski J, et al. The influence of age, sex and other variables on the plasma level of N-terminal pro brain natriuretic peptide in a large sample of the general population. *Heart Br Card Soc.* 2003;89(7):745-51.

27. Das SR, Drazner MH, Dries DL, Vega GL, Stanek HG, Abdullah SM, et al. Impact of body mass and body composition on circulating levels of natriuretic peptides: results from the Dallas Heart Study. *Circulation.* 2005;112(14):2163-8.

28. Moro C, Lafontan M. Natriuretic peptides and cGMP signaling control of energy homeostasis. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol.* 2013;304(3):H358-68.

29. Holubarsch C, Ruf T, Goldstein DJ, Ashton RC, Nickl W, Pieske B, et al. Existence of the Frank-Starling mechanism in the failing human heart. Investigations on the organ, tissue, and sarcomere levels. *Circulation.* 1996;94(4):683-9.

30. Litwin SE, Grossman W. Diastolic dysfunction as a cause of heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1993;22(4 Suppl A):49A-55A.

31. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling--concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35(3):569-82.

32. Opie LH, Commerford PJ, Gersh BJ, Pfeffer MA. Controversies in ventricular remodelling. *Lancet Lond Engl.* 2006;367(9507):356-67.

33. Ganau A, Devereux RB, Roman MJ, de Simone G, Pickering TG, Saba PS, et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential

hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 1992;19(7):1550-8.

34. Tan LB, Jalil JE, Pick R, Janicki JS, Weber KT. Cardiac myocyte necrosis induced by angiotensin II. *Circ Res.* 1991;69(5):1185-95.

35. Olivetti G, Abbi R, Quaini F, Kajstura J, Cheng W, Nitahara JA, et al. Apoptosis in the failing human heart. *N Engl J Med.* 1997;336(16):1131-41.

36. Villarreal FJ, Kim NN, Ungab GD, Printz MP, Dillmann WH. Identification of functional angiotensin II receptors on rat cardiac fibroblasts. *Circulation.* 1993;88(6):2849-61.

37. Anderson KR, Sutton MG, Lie JT. Histopathological types of cardiac fibrosis in myocardial disease. *J Pathol.* 1979;128(2):79-85.

38. Francis GS, McDonald KM. Left ventricular hypertrophy: an initial response to myocardial injury. *Am J Cardiol.* 1992;69(18):3G-7G; discussion 7G-9G.

39. López B, González A, Querejeta R, Larman M, Díez J. Alterations in the pattern of collagen deposition may contribute to the deterioration of systolic function in hypertensive patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(1):89-96.

40. Chancey AL, Brower GL, Peterson JT, Janicki JS. Effects of matrix metalloproteinase inhibition on ventricular remodeling due to volume overload. *Circulation.* 2002;105(16):1983-8.

41. Ducharme A, Frantz S, Aikawa M, Rabkin E, Lindsey M, Rohde LE, et al. Targeted deletion of matrix metalloproteinase-9 attenuates left ventricular enlargement and collagen accumulation after experimental myocardial infarction. *J Clin Invest.* 2000;106(1):55-62.

42. Norton GR, Woodiwiss AJ, Gaasch WH, Mela T, Chung ES, Aurigemma GP, et al. Heart failure in pressure overload hypertrophy. The relative roles of ventricular remodeling and myocardial dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(4):664-71.

43. Díaz-Maroto S. Inhibidores de la enzima angiotensina convertasa (IECA). *Farmacología e indicaciones terapéuticas.* *Offarm.* 2000;19(3):80-9.

44. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med.* 1987;316(23):1429-35.

45. Henzlova MJ, Blackburn GH, Bradley EJ, Rogers WJ. Patient perception of a long-term clinical trial: experience using a close-out questionnaire in the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Trial. SOLVD Close-out Working Group. *Control Clin Trials.* 1994;15(4):284-93.

46. González-Juanatey JR. ¿Sustituyen los antagonistas de los receptores de la angiotensina II a los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina en el tratamiento de la hipertensión arterial? *Rev Esp Cardiol.* 2000;53(1):4-12.

47. Wills B, Prada LP, Rincón A, Buitrago AF. Inhibición dual de la neprilisina y del receptor de la angiotensina (ARNI): una alternativa en los pacientes con falla cardiaca. *Rev Colomb Cardiol.* 2016;23(2):120-7.

48. Sarzani R, Salvi F, Dessì-Fulgheri P, Rappelli A. Renin-angiotensin system, natriuretic peptides, obesity, metabolic syndrome, and hypertension: an integrated view in humans. *J Hypertens.* 2008;26(5):831-43.

49. Ando S, Rahman MA, Butler GC, Senn BL, Floras JS. Comparison of candoxatril and atrial natriuretic factor in healthy men. Effects on hemodynamics, sympathetic activity, heart rate variability, and endothelin. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 1995;26(6 Pt 2):1160-6.

50. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J*

Med. 2014;371(11):993-1004.

51. Swedberg K, Hjalmarson A, Waagstein F, Wallentin I. Prolongation of survival in congestive cardiomyopathy by beta-receptor blockade. *Lancet Lond Engl.* 1979;1(8131):1374-6.

52. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med.* 1996;334(21):1349-55.

53. Fullerton MJ, Funder JW. Aldosterone and cardiac fibrosis: in vitro studies. *Cardiovasc Res.* 1994;28(12):1863-7.

54. Lijnen P, Petrov V. Induction of cardiac fibrosis by aldosterone. *J Mol Cell Cardiol.* 2000;32(6):865-79.

55. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2003;348(14):1309-21.

56. Zannad F, McMurray JJV, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med.* 2011;364(1):11-21.

57. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019;381(21):1995-2008.

58. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1413-24.

59. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Rüppel R. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest: the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation.* 2000;102(7):748-54.

60. Connolly S, Hallstrom A, Cappato R, Schron E, Kuck K, Zipes D, et al. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator study. Cardiac Arrest Study Hamburg . Canadian Implantable Defibrillator Study. *Eur Heart J.* 2000;21(24):2071-8.

61. Køber L, Thune JJ, Nielsen JC, Haarbo J, Videbæk L, Korup E, et al. Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Systolic Heart Failure. *N Engl J Med.* 2016;375(13):1221-30.

62. Iuliano S, Fisher SG, Karasik PE, Fletcher RD, Singh SN, Department of Veterans Affairs Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure. QRS duration and mortality in patients with congestive heart failure. *Am Heart J.* 2002;143(6):1085-91.

63. Baldasseroni S, Gentile A, Gorini M, Marchionni N, Marini M, Masotti G, et al. Intraventricular conduction defects in patients with congestive heart failure: left but not right bundle branch block is an independent predictor of prognosis. A report from the Italian Network on Congestive Heart Failure (IN-CHF database). *Ital Heart J Off J Ital Fed Cardiol.* 2003;4(9):607-13.

64. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, et al. Cardiac-Resynchronization Therapy with or without an Implantable Defibrillator in Advanced Chronic Heart Failure. *N Engl J Med.* 2004;350(21):2140-50.

65. Cleland JGF, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al. The Effect of Cardiac Resynchronization on Morbidity and

Mortality in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2005;352(15):1539-49.

66. Cooper HA, Dries DL, Davis CE, Shen YL, Domanski MJ. Diuretics and risk of arrhythmic death in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation.* 1999;100(12):1311-5.

67. Kokkinos PF, Choucair W, Graves P, Papademetriou V, Ellahham S. Chronic heart failure and exercise. *Am Heart J.* 2000;140(1):21-8.

68. O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, Keteyian SJ, Cooper LS, Ellis SJ, et al. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA.* 2009;301(14):1439-50.

69. Mascolo A, di Mauro G, Cappetta D, De Angelis A, Torella D, Urbanek K, et al. Current and future therapeutic perspective in chronic heart failure. *Pharmacol Res.* 2022;175:106035.

70. Anker Sd, Butler J, Filippatos G, Ferreira Jp, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2021;385(16):1451-61.

71. Mentz RJ, Ward JH, Hernandez AF, Lepage S, Morrow DA, Sarwat S, et al. Angiotensin-Nepriylsin Inhibition in Patients With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction and Worsening Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2023;82(1):1-12.

72. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2022;387(12):1089-98.

73. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP, et al. Angiotensin-Nepriylsin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019;381(17):1609-20.

74. Pagel PS, Tawil JN, Boettcher BT, Izquierdo DA, Lazicki TJ, Crystal GJ, et al. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Comprehensive Review and Update of Diagnosis, Pathophysiology, Treatment, and Perioperative Implications. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2021;35(6):1839-59.

75. Pfeffer MA, Claggett B, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Clausell N, et al. Regional variation in patients and outcomes in the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) trial. *Circulation.* 2015;131(1):34-42.

76. Ware LB, Matthay MA. Clinical practice. Acute pulmonary edema. *N Engl J Med.* 2005;353(26):2788-96.

77. Chioncel O, Parissis J, Mebazaa A, Thiele H, Desch S, Bauersachs J, et al. Epidemiology, pathophysiology and contemporary management of cardiogenic shock - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(8):1315-41.

78. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H, Follath F, Harjola VP, et al. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur Heart J.* 2006;27(22):2725-36.

79. Heiat A, Gross CP, Krumholz HM. Representation of the elderly, women, and minorities in heart failure clinical trials. *Arch Intern Med.* 2002;162(15):1682-8.

80. Solomon SD, Dobson J, Pocock S, Skali H, McMurray JJV, Granger CB, et al. Influence of nonfatal hospitalization for heart failure on subsequent mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 2007;116(13):1482-7.

81. Pascual-Figal DA, Fernández-Rodríguez JM. Hospitalización: el momento más vulnerable. *Rev Esp Cardiol.* 2019;18:17-23.

82. Taylor CJ, Ordóñez-Mena JM, Roalfe AK, Lay-Flurrie S, Jones NR,

Marshall T, et al. Trends in survival after a diagnosis of heart failure in the United Kingdom 2000-2017: population based cohort study. *BMJ*. 2019;364:l223.

83. Fernández-Gassó L, Hernando-Arizaleta L, Palomar-Rodríguez JA, Abellán-Pérez MV, Hernández-Vicente Á, Pascual-Figal DA. Population-based Study of First Hospitalizations for Heart Failure and the Interaction Between Readmissions and Survival. *Rev Espanola Cardiol Engl Ed*. 2019;72(9):740-8.

84. Gheorghide M, De Luca L, Fonarow GC, Filippatos G, Metra M, Francis GS. Pathophysiologic targets in the early phase of acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol*. 2005;96(6A):11G-17G.

85. Ahmed A, Allman RM, Fonarow GC, Love TE, Zannad F, Dell'italia LJ, et al. Incident heart failure hospitalization and subsequent mortality in chronic heart failure: a propensity-matched study. *J Card Fail*. 2008;14(3):211-8.

86. Ho KK, Anderson KM, Kannel WB, Grossman W, Levy D. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. *Circulation*. 1993;88(1):107-15.

87. Jong P, Vowinckel E, Liu PP, Gong Y, Tu JV. Prognosis and determinants of survival in patients newly hospitalized for heart failure: a population-based study. *Arch Intern Med*. 2002;162(15):1689-94.

88. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, Benjamin EJ, Kupka MJ, Ho KKL, et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med*. 2002;347(18):1397-402.

89. O'Meara E, Clayton T, McEntegart MB, McMurray JJV, Piña IL, Granger CB, et al. Sex differences in clinical characteristics and prognosis in a broad spectrum of patients with heart failure: results of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Circulation*. 2007;115(24):3111-20.

90. Frazier CG, Alexander KP, Newby LK, Anderson S, Iverson E, Packer M, et al. Associations of gender and etiology with outcomes in heart failure with systolic dysfunction: a pooled analysis of 5 randomized control trials. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(13):1450-8.

91. Felker GM, Thompson RE, Hare JM, Hruban RH, Clemetson DE, Howard DL, et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2000;342(15):1077-84.

92. Rich JD, Burns J, Freed BH, Maurer MS, Burkhoff D, Shah SJ. Meta-Analysis Global Group in Chronic (MAGGIC) Heart Failure Risk Score: Validation of a Simple Tool for the Prediction of Morbidity and Mortality in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(20):e009594.

93. Molvin J, Jujic A, Bachus E, Gallo W, Tasevska-Dinevska G, Holm H, et al. Cardiovascular biomarkers predict post-discharge re-hospitalization risk and mortality among Swedish heart failure patients. *ESC Heart Fail*. 2019;6(5):992-9.

94. Ikeda M, Honda H, Takahashi K, Shishido K, Shibata T. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide as a Biomarker for Loss of Muscle Mass in Prevalent Hemodialysis Patients. *PloS One*. 2016;11(11):e0166804.

95. van Peet PG, de Craen AJM, Gussekloo J, de Ruijter W. Plasma NT-proBNP as predictor of change in functional status, cardiovascular morbidity and mortality in the oldest old: the Leiden 85-plus study. *AGE*. 2014;36(3):9660.

96. Graf CE, Herrmann FR, Genton L. Relation of Disease with Standardized Phase Angle among Older Patients. *J Nutr Health Aging*. 2018;22(5):601-7.

97. Ohara M, Kohara K, Tabara Y, Ochi M, Nagai T, Igase M, et al. Sarcopenic obesity and arterial stiffness, pressure wave reflection and central pulse

- pressure: The J-SHIPP study. *Int J Cardiol.* 2014;174(1):214-7.
98. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart Br Card Soc.* 2007;93(9):1137-46.
99. Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJV, Maggioni A, Køber L, Squire IB, et al. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. *Eur Heart J.* 2013;34(19):1404-13.
100. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics--2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2013;127(1):143-52.
101. Chivite D, Franco J, Formiga F. Insuficiencia cardíaca crónica en el paciente anciano. *Rev Esp Geriatria Gerontol.* 2015;50(5):237-46.
102. Dharmarajan K, Rich Mw. Epidemiology, Pathophysiology, and Prognosis of Heart Failure in Older Adults. *Heart Fail Clin.* 2017;13(3):417-26.
103. Lang CC, Mancini DM. Non-cardiac comorbidities in chronic heart failure. *Heart Br Card Soc.* 2007;93(6):665-71.
104. Ruiz-Laiglesia FJ, Sánchez-Marteles M, Pérez-Calvo JI, Formiga F, Bartolomé-Satué JA, Armengou-Arxé A, et al. Comorbidity in heart failure. Results of the Spanish RICA Registry. *QJM Mon J Assoc Physicians.* 2014;107(12):989-94.
105. Braunstein JB, Anderson GF, Gerstenblith G, Weller W, Niefeld M, Herbert R, et al. Noncardiac comorbidity increases preventable hospitalizations and mortality among Medicare beneficiaries with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(7):1226-33.
106. Wong CY, Chaudhry SI, Desai MM, Krumholz HM. Trends in comorbidity, disability, and polypharmacy in heart failure. *Am J Med.* 2011;124(2):136-43.
107. Dharmarajan K, Hsieh AF, Lin Z, Bueno H, Ross JS, Horwitz LI, et al. Diagnoses and timing of 30-day readmissions after hospitalization for heart failure, acute myocardial infarction, or pneumonia. *JAMA.* 2013;309(4):355-63.
108. Dharmarajan K, Hsieh AF, Kulkarni VT, Lin Z, Ross JS, Horwitz LI, et al. Trajectories of risk after hospitalization for heart failure, acute myocardial infarction, or pneumonia: retrospective cohort study. *BMJ.* 2015;350:h411.
109. Mahjoub H, Rusinaru D, Soulière V, Durier C, Peltier M, Tribouilloy C. Long-term survival in patients older than 80 years hospitalised for heart failure. A 5-year prospective study. *Eur J Heart Fail.* 2008;10(1):78-84.
110. Díez-Villanueva P, Arizá-Solé A, Vidán MT, Bonanad C, Formiga F, Sanchis J, et al. Recomendaciones de la Sección de Cardiología Geriátrica de la Sociedad Española de Cardiología para la valoración de la fragilidad en el anciano con cardiopatía. *Rev Esp Cardiol.* 2019;72(1):63-71.
111. Solomon DH. Geriatric assessment: methods for clinical decision making. *JAMA.* 1988;259(16):2450-2.
112. Partridge JSL, Harari D, Martin FC, Peacock JL, Bell R, Mohammed A, et al. Randomized clinical trial of comprehensive geriatric assessment and optimization in vascular surgery. *Br J Surg.* 2017;104(6):679-87.
113. Boureau AS, Trochu JN, Colliard C, Volteau C, Jaafar P, Manigold T, et al. Determinants in treatment decision-making in older patients with symptomatic severe aortic stenosis. *Maturitas.* 2015;82(1):128-33.
114. Felipe Salech M, Rafael Jara L, Luis Michea A. Cambios fisiológicos asociados al envejecimiento. *Rev Médica Clínica Las Condes.* 2012;23(1):19-29.
115. Sawabe M. Vascular aging: from molecular mechanism to clinical significance. *Geriatr Gerontol Int.* 2010;10 Suppl 1:S213-220.

116. Safar ME. Arterial aging--hemodynamic changes and therapeutic options. *Nat Rev Cardiol*. 2010;7(8):442-9.
117. Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part II: the aging heart in health: links to heart disease. *Circulation*. 2003;107(2):346-54.
118. Stratton JR, Levy WC, Cerqueira MD, Schwartz RS, Abrass IB. Cardiovascular responses to exercise. Effects of aging and exercise training in healthy men. *Circulation*. 1994;89(4):1648-55.
119. North BJ, Sinclair DA. The intersection between aging and cardiovascular disease. *Circ Res*. 2012;110(8):1097-108.
120. Wong LSM, van der Harst P, de Boer RA, Huzen J, van Gilst WH, van Veldhuisen DJ. Aging, telomeres and heart failure. *Heart Fail Rev*. 2010;15(5):479-86.
121. Vitale C, Jankowska E, Hill L, Piepoli M, Doehner W, Anker SD, et al. Heart Failure Association/European Society of Cardiology position paper on frailty in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(11):1299-305.
122. Vidán MT, Blaya-Novakova V, Sánchez E, Ortiz J, Serra-Rexach JA, Bueno H. Prevalence and prognostic impact of frailty and its components in non-dependent elderly patients with heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(7):869-75.
123. Theou O, Brothers TD, Mitnitski A, Rockwood K. Operationalization of frailty using eight commonly used scales and comparison of their ability to predict all-cause mortality. *J Am Geriatr Soc*. 2013;61(9):1537-51.
124. Lee DR, Kawas CH, Gibbs L, Corrada MM. Prevalence of Frailty and Factors Associated with Frailty in Individuals Aged 90 and Older: The 90+ Study. *J Am Geriatr Soc*. 2016;64(11):2257-62.
125. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet Lond Engl*. 2013;381(9868):752-62.
126. Rodríguez-Pascual C, Paredes-Galán E, Ferrero-Martínez Ai, Gonzalez-Guerrero JI, Hornillos-Calvo M, Menendez-Colino R, et al. The frailty syndrome is associated with adverse health outcomes in very old patients with stable heart failure: A prospective study in six Spanish hospitals. *Int J Cardiol*. 2017;236:296-303.
127. Shinmura K. Cardiac Senescence, Heart Failure, and Frailty: A Triangle in Elderly People. *Keio J Med*. 2016;65(2):25-32.
128. Rampersad P, Bronskill Susan E, Chong A, Austin Peter C, Tu Jack V, Lee Douglas S. Abstract 17064: Frailty Predicts Mortality and Hospital Readmission Amongst Elderly Heart Failure (HF) Patients Discharged From Hospital or the Emergency Department (ED). *Circulation*. 2014;130(suppl\_2):A17064-A17064.
129. Lee DS, Tu JV, Juurlink DN, Alter DA, Ko DT, Austin PC, et al. Risk-treatment mismatch in the pharmacotherapy of heart failure. *JAMA*. 2005;294(10):1240-7.
130. Díez-Villanueva P, Jimenez-Mendez C, Pérez Á, Esteban-Fernández A, Datino T, Martínez-Sellés M, et al. Do elderly patients with heart failure and reduced ejection fraction benefit from pharmacological strategies for prevention of arrhythmic events? *Cardiology*. 2023;148(3):195-206.
131. Zhang Y, Yuan M, Gong M, Tse G, Li G, Liu T. Frailty and Clinical Outcomes in Heart Failure: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Am Med Dir Assoc*. 2018;19(11):1003-8.
132. Oscalices MIL, Okuno MFP, Lopes MCBT, Campanharo CRV, Batista REA. Discharge guidance and telephone follow-up in the therapeutic adherence of heart failure: randomized clinical trial. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2019;27:e3159.
133. Kitzman DW, Whellan DJ, Duncan P, Pastva AM, Mentz RJ, Reeves

GR, et al. Physical Rehabilitation for Older Patients Hospitalized for Heart Failure. *N Engl J Med.* 2021;385(3):203-16.

134. Ijaz N, Buta B, Xue QL, Mohess DT, Bushan A, Tran H, et al. Interventions for Frailty Among Older Adults With Cardiovascular Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79(5):482-503.

135. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001;56(3):M146-156.

136. Rockwood K, Song X, MacKnight C, Bergman H, Hogan DB, McDowell I, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can.* 2005;173(5):489-95.

137. Buta BJ, Walston JD, Godino JG, Park M, Kalyani RR, Xue QL, et al. Frailty assessment instruments: Systematic characterization of the uses and contexts of highly-cited instruments. *Ageing Res Rev.* 2016;26:53-61.

138. Rockwood K, Mitnitski A. Frailty in relation to the accumulation of deficits. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2007;62(7):722-7.

139. Gill TM, Baker 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 Engl J Med.* 2002;347(14):1068-74.

140. Speechley M, Tinetti M. Falls and injuries in frail and vigorous community elderly persons. *J Am Geriatr Soc.* 1991;39(1):46-52.

141. Rockwood K, Stadnyk K, MacKnight C, McDowell I, Hébert R, Hogan DB. A brief clinical instrument to classify frailty in elderly people. *Lancet Lond Engl.* 1999;353(9148):205-6.

142. Saliba D, Elliott M, Rubenstein LZ, Solomon DH, Young RT, Kamberg CJ, et al. The Vulnerable Elders Survey: a tool for identifying vulnerable older people in the community. *J Am Geriatr Soc.* 2001;49(12):1691-9.

143. On Behalf of the Geriatric Advisory Panel, Van Kan GA, Rolland Y, Bergman H, Morley JE, Kritchevsky SB, et al. 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.

144. Abellan van Kan G, Rolland YM, Morley JE, Vellas B. Frailty: toward a clinical definition. *J Am Med Dir Assoc.* 2008;9(2):71-2.

145. Morley JE, Malmstrom TK, Miller DK. A simple frailty questionnaire (FRAIL) predicts outcomes in middle aged African Americans. *J Nutr Health Aging.* 2012;16(7):601-8.

146. Lemus Barrios GA, Morales Benavidez DC, López Salazar AM, Henao V, González-Robledo G. Evaluación de la fragilidad en la enfermedad cardiovascular: Un reto necesario. *Rev Colomb Cardiol.* 2020;27(4):283-93.

147. Alegre O, Formiga F, López-Palop R, Marín F, Vidán MT, Martínez-Sellés M, et al. An Easy Assessment of Frailty at Baseline Independently Predicts Prognosis in Very Elderly Patients With Acute Coronary Syndromes. *J Am Med Dir Assoc.* 2018;19(4):296-303.

148. Winograd CH, Gerety MB, Chung M, Goldstein MK, Dominguez F, Vallone R. Screening for frailty: criteria and predictors of outcomes. *J Am Geriatr Soc.* 1991;39(8):778-84.

149. Rodríguez-Mañas L, Bayer AJ, Kelly M, Zeyfang A, Izquierdo M, Laosa O, et al. An evaluation of the effectiveness of a multi-modal intervention in frail and pre-frail older people with type 2 diabetes--the MID-Frail study: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials.* 2014;15:34.

150. Bumjo Oh, Belong Cho, Ho-Chun Choi, Ki-Young Son, Sang Min Park,

Sohyun Chun, et al. The influence of lower-extremity function in elderly individuals' quality of life (QOL): an analysis of the correlation between SPPB and EQ-5D. *Arch Gerontol Geriatr.* 2014;58(2):278-82.

151. Lauretani F, Ticinesi A, Gionti L, Prati B, Nouvenne A, Tana C, et al. Short-Physical Performance Battery (SPPB) score is associated with falls in older outpatients. *Aging Clin Exp Res.* 2019;31(10):1435-42.

152. Díez-Villanueva P, Arizá-Solé A, Vidán M, Bonanad C, Formiga F, Sanchis J, et al. Recommendations of the Geriatric Cardiology Section of the Spanish Society of Cardiology for the Assessment of Frailty in Elderly Patients With Heart Disease. *Rev Espanola Cardiol Engl Ed.* 2019;72(1):63-71.

153. Jiménez-Méndez C, Díez-Villanueva P, Bonanad C, Ortiz-Cortés C, Barge-Caballero E, Goirigolzarri J, et al. Fragilidad y pronóstico de los pacientes mayores con insuficiencia cardiaca. *Rev Esp Cardiol.* 2022;75(12):1011-9.

154. Soler PA, Alfonso Silguero SA, Navarro Lopez JL. Valoración funcional en el anciano. *Tratado de medicina geriátrica: fundamentos de la atención sanitaria a los mayores.* 2º. Elsevier España; 2020. 330-341 p.

155. Chan L, Beaver S, Maclehose RF, Jha A, Maciejewski M, Doctor JN. Disability and health care costs in the Medicare population. *Arch Phys Med Rehabil.* 2002;83(9):1196-201.

156. Gobbens RJJ, van Assen MALM, Luijkx KG, Schols JMGA. The predictive validity of the Tilburg Frailty Indicator: disability, health care utilization, and quality of life in a population at risk. *The Gerontologist.* 2012;52(5):619-31.

157. Cervantes Becerra RG, Villarreal Ríos E, Galicia Rodríguez L, Vargas Daza ER, Martínez González L. Estado de salud en el adulto mayor en atención primaria a partir de una valoración geriátrica integral. *Aten Primaria.* 2015;47(6):329-35.

158. Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA, Jaffe MW. STUDIES OF ILLNESS IN THE AGED. THE INDEX OF ADL: A STANDARDIZED MEASURE OF BIOLOGICAL AND PSYCHOSOCIAL FUNCTION. *JAMA.* 1963;185:914-9.

159. Aimo A, Barison A, Mammini C, Emdin M. The Barthel Index in elderly acute heart failure patients. *Frailty matters. Int J Cardiol.* 2018;254:240-1.

160. Ruipérez Cantera I. Francisco Guillén y el Hospital Central de la Cruz Roja. *Rev Esp Geriatria Gerontol.* 2008;43:10-2.

161. Forlander DA, Bohannon RW. Rivermead Mobility Index: a brief review of research to date. *Clin Rehabil.* 1999;13(2):97-100.

162. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *The Gerontologist.* 1969;9(3):179-86.

163. de Bruin AF, Diederiks JP, de Witte LP, Stevens FC, Philipsen H. Assessing the responsiveness of a functional status measure: the Sickness Impact Profile versus the SIP68. *J Clin Epidemiol.* 1997;50(5):529-40.

164. Gladman JR, Lincoln NB, Adams SA. Use of the extended ADL scale with stroke patients. *Age Ageing.* 1993;22(6):419-24.

165. Wang DXM, Yao J, Zirek Y, Reijnierse EM, Maier AB. Muscle mass, strength, and physical performance predicting activities of daily living: a meta-analysis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2020;11(1):3-25.

166. Almeida Matos M, Silva Lopes P, Rodrigues Corsini A, Rodi J, Fong CT. Applying the functional independence measure to the assessment of patients with mucopolysaccharidosis. *Colomb Medica Cali Colomb.* 2020;51(3):e213996.

167. Özlü Ö, Başaran A. Elderly burns: Clinical frailty scale and functional

ambulation classification in predicting prognosis. *Turk J Trauma Emerg Surg TJTES*. 2022;28(6):812-7.

168. Grau Fibla G, Eiroa Patiño P, Cayuela Domínguez A. [Spanish version of the OARS Multidimensional Functional Assessment Questionnaire: cross-cultural adaptation and validity measurement]. *Aten Primaria*. 1996;17(8):486-95.

169. Bernaola-Sagardui I. Validation of the Barthel Index in the Spanish population. *Enfermeria Clin Engl Ed*. 2018;28(3):210-1.

170. Chivite D, Formiga F, Corbella X, Conde-Martel A, Aramburu Ó, Carrera M, et al. Basal functional status predicts one-year mortality after a heart failure hospitalization in elderly patients — The RICA prospective study. *Int J Cardiol*. 2018;254:182-8.

171. ASALE R, RAE. «Diccionario de la lengua española» - Edición del Tricentenario. calidad | Diccionario de la lengua española.

172. Cella DF. Measuring quality of life in palliative care. *Semin Oncol*. 1995;22(2 Suppl 3):73-81.

173. Hunt SM, McEwen J, McKenna SP. Measuring health status: a new tool for clinicians and epidemiologists. *J R Coll Gen Pract*. 1985;35(273):185-8.

174. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992;30(6):473-83.

175. Bergner M, Bobbitt RA, Carter WB, Gilson BS. The Sickness Impact Profile: development and final revision of a health status measure. *Med Care*. 1981;19(8):787-805.

176. Cella D, Hernandez L, Bonomi AE, Corona M, Vaquero M, Shiimoto G, et al. Spanish language translation and initial validation of the functional assessment of cancer therapy quality-of-life instrument. *Med Care*. 1998;36(9):1407-18.

177. The DCCT Research Group. Reliability and validity of a diabetes quality-of-life measure for the diabetes control and complications trial (DCCT). The DCCT Research Group. *Diabetes Care*. 1988;11(9):725-32.

178. Schipper H, Clinch J, McMurray A, Levitt M. Measuring the quality of life of cancer patients: the Functional Living Index-Cancer: development and validation. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1984;2(5):472-83.

179. Palomino G, Pareja MJ, Pareja MC, Nevado N, Mendoza F, Dávila FA, et al. Utilidad de la Escala de Minnesota en el seguimiento de los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica. *CardiCore*. 2018;53(2):55-60.

180. Wiklund I, Lindvall K, Swedberg K, Zupkis RV. Self-assessment of quality of life in severe heart failure. An instrument for clinical use. *Scand J Psychol*. 1987;28(3):220-5.

181. Guyatt GH, Nogradi S, Halcrow S, Singer J, Sullivan MJ, Fallen EL. Development and testing of a new measure of health status for clinical trials in heart failure. *J Gen Intern Med*. 1989;4(2):101-7.

182. Green CP, Porter CB, Bresnahan DR, Spertus JA. Development and evaluation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire: a new health status measure for heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(5):1245-55.

183. O'Leary CJ, Jones PW. The left ventricular dysfunction questionnaire (LVD-36): reliability, validity, and responsiveness. *Heart Br Card Soc*. 2000;83(6):634-40.

184. Garin O, Soriano N, Ribera A, Ferrer M, Pont À, Alonso J, et al. Validación de la versión española del Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61(3):251-9.

185. Martínez NF, Mazoterías Muñoz V, Esquinas Requena JL. El anciano con

cardiopatía isquémica. Tratado de medicina geriátrica: fundamentos de la atención sanitaria a los mayores. 2º. Elsevier España; 2020. 972-983 p.

186. Singh M, Rihal CS, Lennon RJ, Spertus JA, Nair KS, Roger VL. Influence of frailty and health status on outcomes in patients with coronary disease undergoing percutaneous revascularization. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2011;4(5):496-502.

187. Ekerstad N, Swahn E, Janzon M, Alfredsson J, Löfmark R, Lindenberger M, et al. Frailty is independently associated with short-term outcomes for elderly patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Circulation*. 2011;124(22):2397-404.

188. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. Guía ESC 2020 sobre el diagnóstico y tratamiento del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. *Rev Esp Cardiol*. 2021;74(6):544.e1-544.e73.

189. Formiga F, Ariza-Solé A. Elderly patients with acute coronary syndromes: a continuous tsunami. *J Geriatr Cardiol JGC*. 2019;16(2):100-2.

190. Alegre O, Ariza-Solé A, Vidán MT, Formiga F, Martínez-Sellés M, Bueno H, et al. Impact of Frailty and Other Geriatric Syndromes on Clinical Management and Outcomes in Elderly Patients With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes: Rationale and Design of the LONGEVO-SCA Registry. *Clin Cardiol*. 2016;39(7):373-7.

191. Sanchis J, Bueno H, Miñana G, Guerrero C, Martí D, Martínez-Sellés M, et al. Effect of Routine Invasive vs Conservative Strategy in Older Adults With Frailty and Non-ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2023;183(5):407-15.

192. Khandelwal D, Goel A, Kumar U, Gulati V, Narang R, Dey AB. Frailty is associated with longer hospital stay and increased mortality in hospitalized older patients. *J Nutr Health Aging*. 2012;16(8):732-5.

193. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. Guía ESC 2020 sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular, desarrollada en colaboración de la European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Rev Esp Cardiol*. 2021;74(5):437.e1-437.e116.

194. Torregrossa RP. El anciano con fibrilación auricular. Toma de decisiones en anticoagulación. Elsevier España; 2020. 984-992 p.

195. Fumagalli S, Pelagalli G, Montorzi RF, Marozzi I, Migliorini M, D'Andria MF, et al. The CHA2DS2-VASc score and Geriatric Multidimensional Assessment tools in elderly patients with persistent atrial fibrillation undergoing electrical cardioversion. A link with arrhythmia relapse? *Eur J Intern Med*. 2020;82:56-61.

196. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, Zhang R, Southworth MR, Levenson M, et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation*. 2015;131(2):157-64.

197. Hanon O, Vidal JS, Pisica-Donose G, Orvoën G, David JP, Chaussade E, et al. Bleeding risk with rivaroxaban compared with vitamin K antagonists in patients aged 80 years or older with atrial fibrillation. *Heart Br Card Soc*. 2021;107(17):1376-82.

198. Bonanad C, García-Blas S, Torres Llergo J, Fernández-Olmo R, Díez-Villanueva P, Ariza-Solé A, et al. Direct Oral Anticoagulants versus Warfarin in Octogenarians with Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2021;10(22):5268.

199. Hartl S, Dorwarth U, Pongratz J, Aurich F, Brück B, Tesche C, et al. Impact of age on the outcome of cryoballoon ablation as the primary approach in the interventional treatment of atrial fibrillation: Insights from a large all-comer study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2021;32(4):949-57.
200. Miura K, Ikemura N, Kimura T, Katsumata Y, Ueda I, Tanimoto K, et al. Treatment strategies and subsequent changes in the patient-reported quality-of-life among elderly patients with atrial fibrillation. *Am Heart J*. 2020;222:83-92.
201. Sánchez E, Fernández-Avilés F, Serra-Rexach J, Ortiz J, Bueno H. FRAIL-HF, a study to evaluate the clinical complexity of heart failure in nondependent older patients: rationale, methods and baseline characteristics. *Clin Cardiol*. 2014;37(12):725-32.
202. Gastelurrutia P, Lupón J, Altimir S, de Antonio M, González B, Cabanes R, et al. Fragility is a key determinant of survival in heart failure patients. *Int J Cardiol*. 2014;175(1):62-6.
203. Lupón J, González B, Santa Eugenia S, Altimir S, Urrutia A, Más D, et al. Prognostic implication of frailty and depressive symptoms in an outpatient population with heart failure. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61(8):835-42.
204. Cacciatore F, Abete P, Mazzella F, Viati L, Della Morte D, D'Ambrosio D, et al. Frailty predicts long-term mortality in elderly subjects with chronic heart failure. *Eur J Clin Invest*. 2005;35(12):723-30.
205. Martín-Sánchez FJ, Rodríguez-Adrada E, Mueller C, Vidán MT, Christ M, Frank Peacock W, et al. The Effect of Frailty on 30-day Mortality Risk in Older Patients With Acute Heart Failure Attended in the Emergency Department. *Acad Emerg Med Off J Soc Acad Emerg Med*. 2017;24(3):298-307.
206. Sze S, Zhang J, Pellicori P, Morgan D, Hoyer A, Clark AL. Prognostic value of simple frailty and malnutrition screening tools in patients with acute heart failure due to left ventricular systolic dysfunction. *Clin Res Cardiol Off J Ger Card Soc*. 2017;106(7):533-41.
207. Cooper LB, Hammill BG, Allen LA, Lindenfeld J, Mentz RJ, Rogers JG, et al. Assessing Frailty in Patients Undergoing Destination Therapy Left Ventricular Assist Device: Observations from Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support. *ASAIO J Am Soc Artif Intern Organs* 1992. 2018;64(1):16-23.
208. Heberton GA, Nassif M, Bierhals A, Novak E, LaRue SJ, Lima B, et al. Usefulness of Psoas Muscle Area Determined by Computed Tomography to Predict Mortality or Prolonged Length of Hospital Stay in Patients Undergoing Left Ventricular Assist Device Implantation. *Am J Cardiol*. 2016;118(9):1363-7.
209. Chung CJ, Wu C, Jones M, Kato TS, Dam TT, Givens RC, et al. Reduced handgrip strength as a marker of frailty predicts clinical outcomes in patients with heart failure undergoing ventricular assist device placement. *J Card Fail*. 2014;20(5):310-5.
210. Sundararajan S, Kiernan MS, DeNofrio D, Vest AR. Cachexia Is Common in Ventricular Assist Device Recipients but Not Predictive Of Mortality. *J Card Fail*. 2016;22(8):S57-8.
211. Manghelli J, Vader J, Keeney T, Martinez S, Patel J, Novak E, et al. Frailty Is Associated With Increased Time on Ventilator in Patients Undergoing Left Ventricular Assist Device Implantation: A Prospective Study. *J Heart Lung Transplant*. 2014;33(4):S36.
212. Ayesta A, Valero Masa MJ, Vidán MT, Luna-López R, Segovia-Cubero J, García-Cosío MD, et al. Prevalence and characterization of frailty, depression, and cognitive impairment in patients listed for heart transplantation: Results of the

FELICITAR prospective registry. *Clin Transplant*. 2021;35(9):e14391.

213. Crespo-Leiro MG, Anker SD, Maggioni AP, Coats AJ, Filippatos G, Ruschitzka F, et al. European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(6):613-25.

214. Jha SR, Ha HSK, Hickman LD, Hannu M, Davidson PM, Macdonald PS, et al. Frailty in advanced heart failure: a systematic review. *Heart Fail Rev*. 2015;20(5):553-60.

215. Denfeld QE, Winters-Stone K, Mudd JO, Gelow JM, Kurdi S, Lee CS. The prevalence of frailty in heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2017;236:283-9.

216. Cacciatore F, Amarelli C, Maiello C, Mattucci I, Salerno G, Di Maio M, et al. Sacubitril/valsartan in patients listed for heart transplantation: effect on physical frailty. *ESC Heart Fail*. 2020;7(2):757-62.

217. Bertschi D, Moser A, Stortecky S, Zwahlen M, Windecker S, Carrel T, et al. Evolution of Basic Activities of Daily Living Function in Older Patients One Year After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *J Am Geriatr Soc*. 2021;69(2):500-5.

218. Guralnik JM, Ferrucci L, Pieper CF, Leveille SG, Markides KS, Ostir GV, et al. Lower extremity function and subsequent disability: consistency across studies, predictive models, and value of gait speed alone compared with the short physical performance battery. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2000;55(4):M221-231.

219. Mahoney F, Barthel D. FUNCTIONAL EVALUATION: THE BARTHEL INDEX. *Md State Med J*. 1965;14:61-5.

220. Ternavasio-de la Vega HG, Castaño-Romero F, Ragozzino S, Sánchez González R, Vaquero-Herrero MP, Siller-Ruiz M, et al. The updated Charlson comorbidity index is a useful predictor of mortality in patients with *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Epidemiol Infect*. 2018;146(16):2122-30.

221. Johnston MC, Marks A, Crilly MA, Prescott GJ, Robertson LM, Black C. Charlson index scores from administrative data and case-note review compared favourably in a renal disease cohort. *Eur J Public Health*. 2015;25(3):391-6.

222. Pacho C, Domingo M, Núñez R, Lupón J, Núñez J, Barallat J, et al. Predictive biomarkers for death and rehospitalization in comorbid frail elderly heart failure patients. *BMC Geriatr*. 2018;18(1):109.

223. Díez-Villanueva P, Salamanca J, Ariza-Solé A, Formiga F, Martín-Sánchez FJ, Bonanad C, et al. [Impact of frailty and other geriatric syndromes on the clinical management and prognosis of elderly ambulatory patients with heart failure. A prospective and multicentre study]. *Rev Espanola Geriatr Gerontol*. 2020;55(1):29-33.

224. Abboud A, Gaggin HK. Heart failure and frailty: Expanding the gender paradox. *Int J Cardiol*. 2021;341:60-1.

225. Aguilar-Iglesias L, Merino-Merino A, Sanchez-Corral E, Garcia-Sanchez MJ, Santos-Sanchez I, Saez-Maletá R, et al. Differences According to Age in the Diagnostic Performance of Cardiac Biomarkers to Predict Frailty in Patients with Acute Heart Failure. *Biomolecules*. 2022;12(2):245.

226. Dong Y, Wang D, Lv J, Pan Z, Xu R, Ding J, et al. MAGGIC Risk Model Predicts Adverse Events and Left Ventricular Remodeling in Non-Ischemic Dilated Cardiomyopathy. *Int J Gen Med*. 2020;13:1477-86.

227. Ozcan S, Dönmez E, Ziyrek M, Mert B, Şahin I, Okuyan E, et al. The Predictive Ability of MAGGIC Score After Coronary Artery Bypass Grafting: A Comparative Study. *Braz J Cardiovasc Surg*. 2023;38(4):e20220355.

228. Le Maguet P, Roquilly A, Lasocki S, Asehnoune K, Carise E, Saint

Martin M, et al. Prevalence and impact of frailty on mortality in elderly ICU patients: a prospective, multicenter, observational study. *Intensive Care Med.* 2014;40(5):674-82.

229. Gambassi G, Lapane Kl, Sgadari A, Carbonin P, Gatsonis C, Lipsitz La, et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and digoxin on health outcomes of very old patients with heart failure. SAGE Study Group. Systematic Assessment of Geriatric drug use via Epidemiology. *Arch Intern Med.* 2000;160(1):53-60.

230. Martínez-Sellés M, Teresa Vidán M, López-Palop R, Rexach L, Sánchez E, Datino T, et al. End-Stage Heart Disease in the Elderly. *Rev Esp Cardiol Engl Ed.* 2009;62(4):409-21.

231. Waldo SW, Beede J, Isakson S, Villard-Saussine S, Fareh J, Clopton P, et al. Pro-B-type natriuretic peptide levels in acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(19):1874-82.

232. Nascimento CM, Ingles M, Salvador-Pascual A, Cominetti MR, Gomez-Cabrera MC, Viña J. Sarcopenia, frailty and their prevention by exercise. *Free Radic Biol Med.* 2019;132:42-9.

233. Bowling CB, Fonarow GC, Patel K, Zhang Y, Feller MA, Sui X, et al. Impairment of activities of daily living and incident heart failure in community-dwelling older adults. *Eur J Heart Fail.* 2012;14(6):581-7.

234. Formiga F, Chivite D, Casas S, Manito N, Pujol R. [Functional assessment of elderly patients admitted for heart failure]. *Rev Esp Cardiol.* 2006;59(7):740-2.

235. Skalska A, Wizner B, Więcek A, Zdrojewski T, Chudek J, A KR, et al. Reduced functionality in everyday activities of patients with self-reported heart failure hospitalization--population-based study results. *Int J Cardiol.* 2014;176(2):423-9.

236. Theou O, Rockwood MRH, Mitnitski A, Rockwood K. Disability and comorbidity in relation to frailty: how much do they overlap? *Arch Gerontol Geriatr.* 2012;55(2):e1-8.



## **11 ANEXOS**



## 11.1 Anexo I. Escalas de valoración geriátrica

### Escala FRAIL

Respuesta afirmativa: 1 a 2 = prefrágil; 3 o más = frágil

¿Está usted cansado?

¿Es incapaz de subir un piso de escaleras?

¿Es incapaz de caminar una manzana?

¿Tiene más de cinco enfermedades?

¿Ha perdido más del 5% de su peso en los últimos 6 meses?

## Escala Barthel

### INDICE DE BARTHEL. Actividades básicas de la vida diaria

Parámetro	Situación del paciente	Puntuación
Total:		
Comer	- Totalmente independiente	10
	- Necesita ayuda para cortar carne, el pan, etc.	5
	- Dependiente	0
Lavarse	- Independiente: entra y sale solo del baño	5
	- Dependiente	0
Vestirse	- Independiente: capaz de ponerse y de quitarse la ropa, abotonarse, atarse los zapatos	10
	- Necesita ayuda	5
	- Dependiente	0
Arreglarse	- Independiente para lavarse la cara, las manos, peinarse, afeitarse, maquillarse, etc.	5
	- Dependiente	0
Deposiciones (valórese la semana previa)	- Continencia normal	10
	- Ocasionalmente algún episodio de incontinencia, o necesita ayuda para administrarse supositorios o lavativas	5
	- Incontinencia	0
Micción (valórese la semana previa)	- Continencia normal, o es capaz de cuidarse de la sonda si tiene una puesta	10
	- Un episodio diario como máximo de incontinencia, o necesita ayuda para cuidar de la sonda	5
	- Incontinencia	0
Usar el retrete	- Independiente para ir al cuarto de aseo, quitarse y ponerse la ropa...	10

## INDICE DE BARTHEL. Actividades básicas de la vida diaria

Parámetro	Situación del paciente	Puntuación
	- Necesita ayuda para ir al retrete, pero se limpia solo	5
	- Dependiente	0
Trasladarse	- Independiente para ir del sillón a la cama	15
	- Mínima ayuda física o supervisión para hacerlo	10
	- Necesita gran ayuda, pero es capaz de mantenerse sentado solo	5
	- Dependiente	0
Deambular	- Independiente, camina solo 50 metros	15
	- Necesita ayuda física o supervisión para caminar 50 metros	10
	- Independiente en silla de ruedas sin ayuda	5
	- Dependiente	0
Escalones	- Independiente para bajar y subir escaleras	10
	- Necesita ayuda física o supervisión para hacerlo	5
	- Dependiente	0

Máxima puntuación: 100 puntos (90 si va en silla de ruedas)

Resultado	Grado de dependencia
< 20	Total
20-35	Grave
40-55	Moderado
≥ 60	Leve
100	Independiente

## Escala Minnesota

### Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ) Calidad de vida en pacientes con Insuficiencia Cardíaca

Las siguientes preguntas se refieren a cómo su problema cardíaco (insuficiencia cardíaca) le impidió vivir como hubiese querido durante el último mes. La lista de preguntas que usted va a leer más abajo, describe diferentes formas en que algunas personas se ven afectadas. Si usted está seguro de que alguna de las preguntas no se aplica a su caso o no está relacionada con su problema cardíaco, marque el cero (0) que quiere decir NO y luego pase a la siguiente. Si alguna de las preguntas sí se aplica a su caso, entonces marque un número del 1 al 5 de acuerdo a cuánto cree usted que la misma le impidió vivir como hubiese querido. Recuerde que debe pensar SOLAMENTE EN EL ÚLTIMO MES.

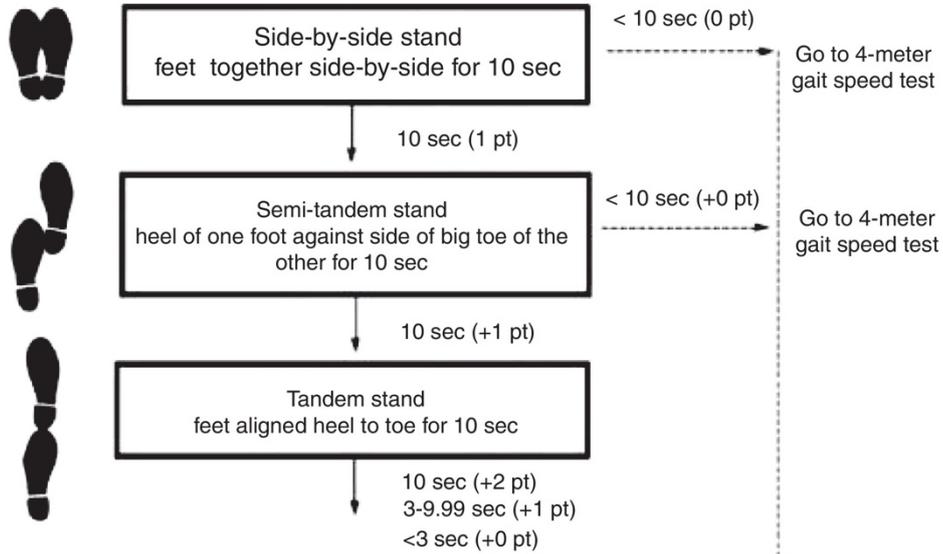
	¿Su insuficiencia cardíaca le impidió vivir como hubiese querido durante el último mes por:	NO APLICA	MUY POCO				MUCHO
DF	1. Causarle hinchazón en los tobillos o piernas?	0	1	2	3	4	5
DF	2. Hacer que tenga que sentarse o recostarse para descansar durante el día?	0	1	2	3	4	5
DF	3. Causarle dificultad para caminar o subir escaleras?	0	1	2	3	4	5
DF	4. Causarle dificultad para realizar trabajos en la casa o el jardín?	0	1	2	3	4	5
DF	5. Causarle dificultad para ir a lugares alejados de su casa?	0	1	2	3	4	5
DF	6. Causarle dificultad para dormir bien de noche?	0	1	2	3	4	5
	7. Causarle dificultad para relacionarse o hacer cosas con sus amigos o familiares?	0	1	2	3	4	5
	8. Causarle dificultad para trabajar y ganar un sueldo?	0	1	2	3	4	5
	9. Causarle dificultad con sus pasatiempos, deportes o hobbies?	0	1	2	3	4	5
	10. Causarle dificultad en las relaciones sexuales?	0	1	2	3	4	5
	11. Hacer que tenga que comer menos de las comidas que a Ud. Le gustan?	0	1	2	3	4	5
DF	12. Causarle falta de aire?	0	1	2	3	4	5
DF	13. Hacer que se sienta cansado, fatigado o con poca energía?	0	1	2	3	4	5
	14. Hacer que tenga que estar internado en un hospital o sanatorio?	0	1	2	3	4	5
	15. Producirle gastos en salud?	0	1	2	3	4	5
	16. Causarle efectos colaterales / indeseables a causa de la medicación?	0	1	2	3	4	5
DE	17. Hacer que se sienta una carga para su familia o amigos?	0	1	2	3	4	5
DE	18. Hacerle sentir que tiene un menor control sobre su vida?	0	1	2	3	4	5
DE	19. Causarle preocupación?	0	1	2	3	4	5
DE	20. Causarle dificultad para concentrarse o recordar cosas?	0	1	2	3	4	5
DE	21. Hacer que se sienta deprimido?	0	1	2	3	4	5

Dimensión física (sumatorio items 1-2-3-4-5-6-12-13):	
Dimensión emocional (sumatorio items 17-18-19-20-21):	
Dimensión total (sumatorio total):	

## Escala SPPB

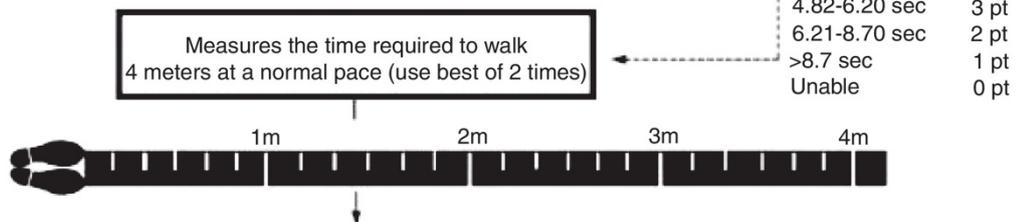
1.

### Balance tests



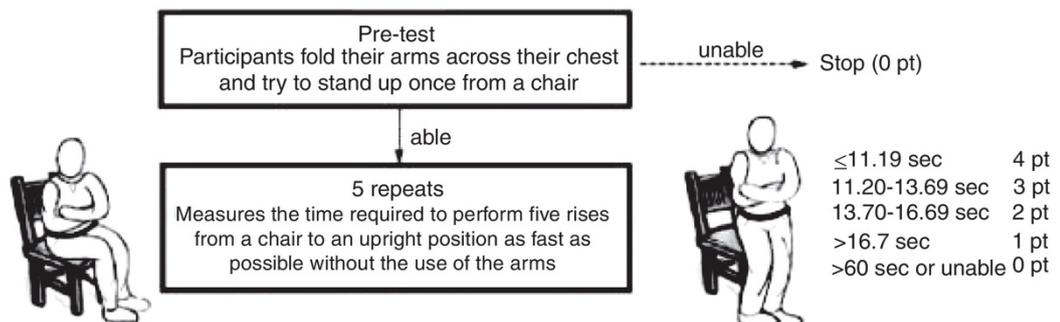
2.

### Gait speed test



3.

### Chair stand test



## Índice de Charlson

### Índice de comorbilidad de Charlson (versión original)

Infarto de miocardio: debe existir evidencia en la historia clínica de que el paciente fue hospitalizado por ello, o bien evidencias de que existieron cambios en enzimas y/o en ECG	1
Insuficiencia cardiaca: debe existir historia de disnea de esfuerzos y/o signos de insuficiencia cardiaca en la exploración física que respondieron favorablemente al tratamiento con digital, diuréticos o vasodilatadores. Los pacientes que estén tomando estos tratamientos, pero no podamos constatar que hubo mejoría clínica de los síntomas y/o signos, no se incluirán como tales	1
Enfermedad arterial periférica: incluye claudicación intermitente, intervenidos de <i>by-pass</i> arterial periférico, isquemia arterial aguda y aquellos con aneurisma de la aorta (torácica o abdominal) de > 6 cm de diámetro	1
Enfermedad cerebrovascular: pacientes con AVC con mínimas secuelas o AVC transitorio	1
Demencia: pacientes con evidencia en la historia clínica de deterioro cognitivo crónico	1
Enfermedad respiratoria crónica: debe existir evidencia en la historia clínica, en la exploración física y en exploración complementaria de cualquier enfermedad respiratoria crónica, incluyendo EPOC y asma	1
Enfermedad del tejido conectivo: incluye lupus, polimiositis, enf. mixta, polimialgia reumática, arteritis cel. gigantes y artritis reumatoide	1
Úlcera gastroduodenal: incluye a aquellos que han recibido tratamiento por un ulcus y aquellos que tuvieron sangrado por úlceras	1
Hepatopatía crónica leve: sin evidencia de hipertensión portal, incluye pacientes con hepatitis crónica	1
Diabetes: incluye los tratados con insulina o hipoglicemiantes, pero sin complicaciones tardías, no se incluirán los tratados únicamente con dieta	1
Hemiplejía: evidencia de hemiplejía o paraplejía como consecuencia de un AVC u otra condición	2
Insuficiencia renal crónica moderada/severa: incluye pacientes en diálisis, o bien con creatininas > 3 mg/dl objetivadas de forma repetida y mantenida	2
Diabetes con lesión en órganos diana: evidencia de retinopatía, neuropatía o nefropatía, se incluyen también antecedentes de cetoacidosis o descompensación hiperosmolar	2
Tumor o neoplasia sólida: incluye pacientes con cáncer, pero sin metástasis documentadas	2
Leucemia: incluye leucemia mieloide crónica, leucemia linfática crónica, policitemia vera, otras leucemias crónicas y todas las leucemias agudas	2
Linfoma: incluye todos los linfomas, Waldstrom y mieloma	2
Hepatopatía crónica moderada/severa: con evidencia de hipertensión portal (ascitis, varices esofágicas o encefalopatía)	3
Tumor o neoplasia sólida con metástasis	6
Sida definido: no incluye portadores asintomáticos	6

Índice de comorbilidad (suma puntuación total) =

Fuente bibliográfica de la que se ha obtenido esta versión:

Charlson M, Pompei P, Ales KL, McKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis* 1987; 40: 373-83.

## 11.2 Anexo II. Consentimiento informado



### CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

Título del Proyecto: IMPACTO DE LA FRAGILIDAD EN EL PRONÓSTICO DE PACIENTES INGRESADOS POR INSUFICIENCIA CARDIACA AGUDA

Investigador Principal: Dr. JA. Pérez Rivera. Servicio: Cardiología

Este formulario de consentimiento puede contener algunas palabras que usted probablemente no entiende. Por favor pida explicación a uno de los integrantes del grupo de investigación para que lo asesore.

Antes de tomar la decisión de participar en la investigación, lea cuidadosamente este formulario de consentimiento y discuta cualquier inquietud que usted tenga con el investigador. Usted también podrá discutir su participación con los demás miembros de su familia o amigos antes de tomar la decisión.

La invitación a participar en la investigación no necesariamente implica que usted u otros miembros de su familia sufran de una enfermedad particular o tengan riesgo genético para esa enfermedad.

1. Usted ha sido invitado a participar en un proyecto de investigación bajo la supervisión del Dr. JA. Pérez Rivera en el Hospital Universitario de Burgos. El propósito de esta investigación es el estudio de la relación entre diferentes escalas de valoración geriátrica y la probabilidad de reingresar en el hospital o fallecer tras el alta hospitalaria en pacientes ingresados por insuficiencia cardíaca. Nuestra hipótesis es que estas escalas pueden predecir el pronóstico en estos pacientes. De esta forma podrían diseñarse estrategias terapéuticas individualizadas para ellos.
2. Su participación incluye:
  - a) Una entrevista ya sea personalmente o por teléfono. La entrevista dura aproximadamente 10 Minutos y será realizada por médicos cardiólogos del Hospital Universitario de Burgos; la información suministrada en la entrevista es confidencial y podrá ser realizada periódicamente.
  - b) Se extraerán 40 ml de sangre de su brazo. De esta muestra se analizarán las variables analíticas necesaria para nuestro estudio. Esta analítica se realiza igualmente de forma rutinaria en todos los pacientes ingresados en nuestro centro. Además, puede que una parte de ese plasma y el DNA de su sangre serán guardados para estudios futuros. Estos estudios futuros podrían involucrar a investigadores en otras instituciones no afiliadas al Hospital Universitario de Burgos. Parte de los resultados obtenidos son sólo para propósitos de investigación y los resultados no serán reportados ni a usted ni a su médico; su valor predictivo y diagnóstico se desconoce en el momento presente.

- c) Todas las muestras serán codificadas para su uso actual o futuro. Los resultados individuales serán anónimos y nunca serán mostrados (sin su consentimiento) a nadie fuera del proyecto de investigación.
3. Riesgo y efectos adversos que pueden estar asociados a la investigación:
- a) Las preguntas personales para conocer su estado de salud actual e historia clínica pueden ser tediosas y embarazosas. Usted puede discutir las con el entrevistador, y puede decidir no responder a determinadas preguntas o no continuar con su participación. Tanto las respuestas como la información que usted suministre son confidenciales.
  - b) Usted puede experimentar ligeras molestias en el sitio de la extracción de la sangre. Algunas personas experimentan mareos o sensación de debilidad general tras la extracción de la muestra.
  - c) Los resultados de la investigación son estrictamente confidenciales. No se entregará información de las evaluaciones clínicas realizadas durante la investigación a compañías de seguros ni otras personas o instituciones sin su previa autorización.
  - d) A su muestra se le asignará un código numérico. Esto prevendrá que la persona que trabaje con su muestra conozca la identidad del paciente. Las personas fuera del proyecto de investigación nunca podrán relacionar los resultados de la investigación con los pacientes en el estudio.
- 4.- Beneficios para usted/sociedad: Usted no recibirá ningún beneficio médico o económico por la participación en este proyecto. Sin embargo, usted estará haciendo una libre y generosa donación para la investigación que podrá ser beneficiosa para futuras generaciones. Tenga en cuenta que en la mayoría de los casos el conocimiento científico avanza de forma lenta. El estudio de su muestra podrá resultar en nuevas pruebas clínicas o tratamientos y por lo tanto podrá ayudar a prevenir o a curar esta enfermedad en un futuro. Los investigadores del Hospital Universitario de Burgos lo consideran a usted como un importante colaborador en la batalla contra la enfermedad y le agradecerán su decisión de participar en este estudio.
5. La participación es voluntaria y usted puede rehusarse de participar o retirarse de la investigación en cualquier momento sin ninguna penalidad. Si una vez realizada la donación de su muestra usted desea retirarse del proyecto de investigación, este material será destruido a petición suya. Sin embargo una vez procesada su muestra, los resultados derivados de la investigación no podrán ser eliminados de aquellos trabajos científicos derivados de este estudio y que ya estén publicados.
- a. El Hospital Universitario de Burgos tomará medidas para proteger la confidencialidad de su registro médico y su identidad no será divulgada en ninguna publicación que resulte de este estudio. Para proteger sus derechos, la agencia que suministra los fondos para este proyecto podría en algún momento inspeccionar los registros suministrados por usted para este proyecto (no por nombres, sino utilizando solamente códigos

numéricos). Esto con el fin de asegurarse de que sus derechos han sido protegidos en este proyecto.

- b. Este proyecto de investigación no está destinado a proveer diagnóstico ni tratamiento de aquellos problemas médicos no mencionados explícitamente. Su participación en este proyecto de investigación no debe reemplazar las visitas de rutina a su médico de cabecera o de familia.
- c. Usted será informado de cualquier hallazgo derivado de su participación en la investigación, que pueda cambiar su decisión de continuar en este estudio. El investigador puede retirarlo de esta investigación, si entiende que existen circunstancias médicas que lo aconsejan
- d. Si tiene preguntas o preocupaciones sobre este estudio, o si experimenta cualquier problema, puede llamar a:  
Dr. José Ángel Pérez Rivera .Teléfono 947281800. Ext. 35755.

**Este estudio cuenta con la aprobación del Comité de Ética del Hospital Universitario de Burgos.**

#### **PREGUNTAS RELATIVAS A OTROS PROYECTOS DE INVESTIGACION**

- ¿Podría algún miembro del grupo de investigación contactarlo e invitarlo a participar en futuros estudios de investigación?

----- Si      ----- No

- ¿Podríamos compartir su muestra y sus datos (sólo con códigos numéricos) con investigadores que estén haciendo estudios en campos similares en el Hospital Universitario de Burgos y en otros centros de investigación? Los otros investigadores no recibirán su nombre ni ninguna otra forma de identificación.

----- Si      ----- No

Los investigadores de Hospital Universitario de Burgos, quienes están realizando esta investigación, reconocen la importancia de su contribución a la ciencia. Este hospital hará esfuerzos para tratar de minimizar, controlar, y tratar las complicaciones que puedan resultar de la investigación. Si usted cree que ha desarrollado alguna complicación derivada de esta investigación, por favor comuníquese con el Investigador Principal, Dr. JA. Pérez Rivera.

He leído este formulario de aprobación y he tenido la oportunidad de hacer preguntas. Entiendo que me darán copia de este documento. Consiento en participar en esta investigación

Nombre del participante: .....

Firma.....Fecha.....

Nombre del representante: .....

Motivo por el que firma:.....

Relación con el paciente: .....

Firma.....Fecha.....

Nombre del Investigador o médico designado.....

Firma.....Fecha.....

## 11.3 Anexo III. Publicaciones y becas

### 11.3.1 Congresos internacionales

- *How are frail patients admitted for acute heart failure?*

Autores: L. Aguilar Iglesias, AM. Merino Merino, E. Sanchez Corral, AI. Santos Sanchez, MJ. Garcia Sanchez, J. Asensio Nogueira, D. Abella Vallina, R. Hernando Gonzalez, A. Margalejo Franco, R. Saez De La Maleta Ubeda, JA. Perez Rivera

Tipo de presentación: E-Poster

Título de la reunión: Heart Failure Congress (European Society of Cardiology) 2022

Lugar y fecha: Madrid 21-24 mayo 2022

Publicado en: Abstracts of the Heart Failure 2022 and the World Congress on Acute Heart Failure, 21 - 24 May 2022, Madrid, Spain. (2022). European journal of heart failure, 24 Suppl 2, 3–282.

<https://doi.org/10.1002/ejhf.2569>

- *Geriatric assessment in not selected patients admitted for acute heart failure*

Autores: L. Aguilar Iglesias, AM. Merino Merino, E. Sanchez Corral, AI. Santos Sanchez, MJ. Garcia Sanchez, J. Asensio Nogueira, D. Abella Vallina, R. Hernando Gonzalez, A. Margalejo Franco, R. Saez De La Maleta Ubeda, JA. Perez Rivera

Tipo de presentación: E-Poster

Título de la reunión: Heart Failure Congress (European Society of Cardiology) 2022

Lugar y fecha: Madrid 21-24 mayo 2022

Publicado en: Abstracts of the Heart Failure 2022 and the World Congress on Acute Heart Failure, 21 - 24 May 2022, Madrid, Spain. (2022). European journal of heart failure, 24 Suppl 2, 3–282.

<https://doi.org/10.1002/ejhf.2569>

- *Impact of frailty and other geriatric syndromes on the prognosis of patients admitted for acute heart failure*

Autores: L. Aguilar Iglesias, AM. Merino Merino, E. Sanchez Corral, AI. Santos Sanchez, MJ. Garcia Sanchez, J. Asensio Nogueira, D. Abella Vallin, R. Hernando Gonzalez, A. Margalejo Franco, G. Servando Carrillo, A. Diaz Gomez, R. Saez De La Maleta Ubeda, JI. Dominguez Calvo, JA. Perez Rivera

Tipo de presentación: E-Poster moderado

Título de la reunión: Heart Failure Congress (European Society of Cardiology) 2023

Lugar y fecha: Praga 20-23 mayo 2023

Publicado en: Abstracts of the Heart Failure 2023 and the World Congress on Acute Heart Failure, 20 - 23 May 2023, Prague, Czechia. (2023). European journal of heart failure, 25 Suppl 2, 3–457.

<https://doi.org/10.1002/ejhf.2927>

### 11.3.2 Congresos nacionales

- *¿Cómo son los pacientes frágiles que ingresan por insuficiencia cardiaca aguda?*

Autores: Lara Aguilar Iglesias, Esther Sánchez Corral, Ana Merino Merino, Ana Isabel Santos Sánchez, María Jesús García Sánchez, Diego Andrés Zambrano Yela, Juan Asensio Nogueira, David Abella Vallina, Rubén Hernando González, Ruth Sáez de la Maleta Úbeda y José Ángel Pérez Rivera

Tipo de presentación: E-Poster

Título de la reunión: Congreso de la salud cardiovascular 2021. Sociedad Española de Cardiología

Lugar y fecha: Zaragoza 28-30 octubre 2021

Publicado en: Rev Esp Cardiol. 2021;74(Supl 1):434

- *Valoración geriátrica integral en una población no seleccionada que ingresa por insuficiencia cardiaca aguda*

Autores: Lara Aguilar Iglesias, María Jesús García Sánchez, Ana Merino Merino, Ana Isabel Santos Sánchez, Esther Sánchez Corral, Diego Andrés Zambrano Yela, Juan Asensio Nogueira, David Abella Vallina, Rubén Hernando González, Ruth Sáez de la Maleta Úbeda y José Ángel Pérez Rivera

Tipo de presentación: E-Poster

Título de la reunión: Congreso de la salud cardiovascular 2021. Sociedad Española de Cardiología

Lugar y fecha: Zaragoza 28-30 octubre 2021

Publicado en: Rev Esp Cardiol. 2021;74(Supl 1):435

- *¿Qué caracteriza a los pacientes mayores que ingresan por insuficiencia cardiaca aguda?*

Autores: Lara Aguilar Iglesias, Juan Asensio Nogueira, David Abella Vallina, Rubén Hernando González, Alvaro Margalejo Franco, Esther Sánchez Corral, Ana Isabel Santos Sánchez, Ana Merino Merino, María Jesús García Sánchez, Ruth Sáez de la Maleta Úbeda y José Ángel Pérez Rivera

Tipo de presentación: E-Poster

Título de la reunión: Congreso de la salud cardiovascular 2022. Sociedad Española de Cardiología

Lugar y fecha: Palma de Mallorca 20-22 octubre 2022

Publicado en: Rev Esp Cardiol. 2022;75(Supl 1):1094

- *Prevalencia de los síndromes geriátricos en insuficiencia cardiaca aguda, ¿hay diferencias en función de la FEVI?*

Autores: Lara Aguilar Iglesias, Juan Asensio Nogueira, David Abella Vallina, Rubén Hernando González, Alvaro Margalejo Franco, Esther Sánchez Corral, Ana Isabel Santos Sánchez, Ana Merino Merino, María Jesús García Sánchez, Ruth Sáez de la Maleta Úbeda y José Ángel Pérez Rivera

Tipo de presentación: E-Poster

Título de la reunión: Congreso de la salud cardiovascular 2022. Sociedad Española de Cardiología

Lugar y fecha: Palma de Mallorca 20-22 octubre 2022

Publicado en: Rev Esp Cardiol. 2022;75(Supl 1):1087

- *Diferencias en el rendimiento diagnóstico, según la edad, de los biomarcadores cardiacos para predecir fragilidad en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda*

Autores: Lara Aguilar Iglesias, Juan Asensio Nogueira, David Abella Vallina, Rubén Hernando González, Alvaro Margalejo Franco, Esther Sánchez Corral, Ana Isabel Santos Sánchez, Ana Merino Merino, María Jesús García Sánchez, Ruth Sáez de la Maleta Úbeda y José Ángel Pérez Rivera

Tipo de presentación: Comunicación mini oral

Título de la reunión: Congreso de la salud cardiovascular 2022. Sociedad Española de Cardiología

Lugar y fecha: Palma de Mallorca 20-22 octubre 2022

Publicado en: Rev Esp Cardiol. 2022;75(Supl 1):786

- *Impacto de la fragilidad y otros síndromes geriátricos en el pronóstico de los pacientes ingresados por insuficiencia cardiaca aguda*

Autores: Lara Aguilar Iglesias, David Abella Vallina, Rubén Hernando González, Álvaro Margalejo Franco, Guillermo Servando Carrillo, Álvaro Díaz Gómez, Ana Merino Merino, Ana Isabel Santos Sánchez, Juan Asensio Nogueira, Ester Sánchez Corral, María Jesús García Sánchez, Ruth Sáez De La Maleta Úbeda, Jesús Ignacio Domínguez Calvo y José Ángel Pérez Rivera

Tipo de presentación: E-Poster

Título de la reunión: Congreso de la salud cardiovascular 2023. Sociedad Española de Cardiología

Lugar y fecha: Málaga 26-28 octubre 2023

Publicado en: Rev Esp Cardiol. 2023;76(Supl 1):781

- *Predicción de la fragilidad en ancianos, ¿existen diferencias en el rendimiento diagnóstico de los biomarcadores cardiacos en pacientes que ingresan por insuficiencia cardiaca aguda?*

Autores: Lara Aguilar Iglesias, Ester Sánchez Corral, Ana María Merino Merino, Isabel Santos Sánchez, Maria Jesus García Sánchez y Jose Ángel Pérez Rivera

Tipo de presentación:

Título de la reunión: Reunión Anual de la Sección de Cardiología Geriátrica de la SEC 2022

Lugar y fecha: Madrid 22-23 septiembre 2022

- *¿Cómo impacta la fragilidad y otros síndromes geriátricos en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda?*

Autores: Lara Aguilar Iglesias, Isabel Santos Sánchez, Ana Merino Merino, Ester Sánchez Corral, Jesús Ignacio Dominguez Calvo, Jose Ángel Pérez Rivera

Tipo de presentación:

Título de la reunión: Reunión Anual de la Sección de Cardiología Geriátrica de la SEC 2023

Lugar y fecha: Gijón 28-29 septiembre 2022

- *Impacto de la fragilidad y otros síndromes geriátricos en el pronóstico de los pacientes ingresados por insuficiencia cardiaca aguda*

Autores: Lara Aguilar Iglesias, Ana Merino Merino, Isabel Santos Sánchez, Ester Sánchez Corral, María Jesús García Sánchez, Juan Asensio Nogueira, David Abella Vallina, Rubén Hernando González, Álvaro Margalejo Franco, Álvaro Díaz Gómez, Guillermo Servando Carrillo, Ruth Sáez de la Maleta Úbeda, Jesús Ignacio Domínguez Calvo, José Ángel Pérez Rivera

Tipo de presentación: Presentación oral

Título de la reunión: Congreso E-cardio 2023. Sociedad Española de Cardiología

Lugar y fecha: Online 13-16 febrero 2023

### 11.3.3 Artículos publicados

- Aguilar-Iglesias L, Merino-Merino A, Sanchez-Corral E, et al. Differences According to Age in the Diagnostic Performance of Cardiac Biomarkers to Predict Frailty in Patients with Acute Heart Failure. *Biomolecules*. 2022;12(2):245. Published 2022 Feb 2. doi:10.3390/biom12020245. Factor de impacto (JCR 2022): 5,5 (Q1)
- Aguilar-Iglesias L, Merino-Merino A, Sanchez-Corral E, et al. Fast systematic geriatric assessment in acute heart failure patients admitted in Cardiology. *Heart Lung*. 2023;60:133-138. doi:10.1016/j.hrtlng.2023.03.015. Factor de impacto (JCR 2022): 2,8 (Q1)
- Aguilar-Iglesias L, Merino-Merino A, Sanchez-Corral E, et al. Prognostic effect of systematic geriatric assessment on patients with acute heart failure. *ESC Heart Fail*. Published online January 29, 2024. doi:10.1002/ehf2.14692. Factor de impacto (JCR 2022): 3,8 (Q2)
- Aguilar-Iglesias L, Perez-Asensio A, Vilches-Miguel L, Jimenez-Mendez C, Diez-Villanueva P, Perez-Rivera JA. Impact of Frailty on Heart Failure Prognosis: Is Sex Relevant?. *Curr Heart Fail Rep*. Published online February 16, 2024. doi:10.1007/s11897-024-00650-4. . Factor de impacto (JCR 2022): 3,5 (Q2)

### 11.3.4 Premios y becas

- Primer premio de difusión de la investigación 2022 a la categoría Médico Interno Residente otorgado por la Fundación Colegio de Médicos de Burgos por el artículo: *Differences According to Age in the Diagnostic Performance of Cardiac Biomarkers to Predict Frailty in Patients with Acute Heart Failure*. Publicado en *Biomolecules*. 2022;12(2):245. Published 2022 Feb 2. doi:10.3390/biom12020245
- Primer premio de difusión de la investigación 2023 a la categoría Médico Interno Residente otorgado por la Fundación Colegio de Médicos de Burgos por el artículo: *Fast systematic geriatric assessment in acute heart failure patients admitted in Cardiology*. Publicado en *Heart Lung*. 2023;60:133-138. doi:10.1016/j.hrtlng.2023.03.015

- Premio al mejor proyecto de investigación MIR 2023 por la publicación: *Differences According to Age in the Diagnostic Performance of Cardiac Biomarkers to Predict Frailty in Patients with Acute Heart Failure*. Publicado en *Biomolecules*. 2022;12(2):245. Published 2022 Feb 2. doi:10.3390/biom12020245.
- Este trabajo ha recibido una beca en la convocatoria de Proyecto de investigación en biomedicina, gestión sanitaria y atención sociosanitaria seleccionados para desarrollar en los centros de la Gerencia Regional de Salud de Castilla y León en 2021 (GRS 2300/A/21) por el proyecto: Impacto de la fragilidad en el pronóstico de pacientes ingresados por insuficiencia cardiaca aguda. Investigador principal: José Ángel Pérez Rivera.
- Este trabajo ha recibido una beca en la convocatoria de Proyecto de investigación en biomedicina, gestión sanitaria y atención sociosanitaria seleccionados para desarrollar en los centros de la Gerencia Regional de Salud de Castilla y León en 2022 (GRS 2525/A/22) por el proyecto: Impacto de la fragilidad en el pronóstico de pacientes ingresados por insuficiencia cardiaca aguda: papel del análisis biométrico y de nuevos biomarcadores bioquímicos y genéticos. Investigador principal: Jose Ángel Pérez Rivera.

