

Facultat de Medicina i Odontologia
Departament de Medicina Preventiva i Salut Pública,
Ciències de l'Alimentació, Toxicologia i Medicina Legal

Programa de Doctorado 265E Salut Pública i Medicina Legal



VNIVERSITAT
DE VALÈNCIA

Impacto Pronóstico de los Síndromes
Geriátricos en Pacientes Ancianos con Síndrome
Coronario Agudo

TESIS DOCTORAL

Presentada por:

Clara Bonanad Lozano

Licenciada en Medicina y Cirugía

Valencia 2015

Facultat de Medicina i Odontologia
Departament de Medicina Preventiva i Salut Pública,
Ciències de l'Alimentació, Toxicologia i Medicina Legal

Programa de Doctorado 265E Salut Pública i Medicina Legal



VNIVERSITAT
DE VALÈNCIA

Impacto Pronóstico de los Síndromes
Geriátricos en Pacientes Ancianos con Síndrome
Coronario Agudo

TESIS DOCTORAL

Presentada por:

Clara Bonanad Lozano

Dirigida por:

Prof. D. Juan Sanchis Forés

Prof. D. Vicente Ruiz Ros

Tutora:

Prof. D. Ana Castelló Ponce

Valencia 2015

Prof. D. **Juan Sanchis Forés**, Catedrático del Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Valencia.

Prof. D. **Vicente Ruiz Ros**, Profesor Titular de Universidad. Departamento de Enfermería de la Universidad de Valencia.

CERTIFICAN:

Que Dña. Clara Bonanad Lozano, Licenciada en Medicina y Cirugía, ha realizado bajo nuestra dirección el trabajo para la realización de su Tesis Doctoral que lleva por título: **“Impacto Pronóstico de los Síndromes Geriátricos en Pacientes Ancianos con Síndrome Coronario Agudo”** en el Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Ciencias de la Alimentación, Toxicología y Medicina Legal de la Universidad de Valencia, para la obtención del título de Doctor.

Y para que conste a los efectos oportunos, firman la presente certificación.

Valencia, a 28 de Octubre de 2015

Fdo. Prof. D. Juan Sanchis Forés

Fdo. Prof. D. Vicente Ruiz Ros

Agradecimientos

Este trabajo de Tesis Doctoral no habría sido posible sin la colaboración de muchas personas, a las que debo mi agradecimiento, entre ellas a los tutores el doctor Juan Sanchís Forés y el doctor Vicente Ruiz Ros, así como a mi tutora Ana Castelló Ponce por su apoyo incondicional y a la doctora Maite Izquierdo que ha estado a mi lado en la recta final. Por último, destacar a las personas que me han ayudado y que sin ellas no hubiera sido posible llevar a cabo la presente tesis doctoral: Fabian Chaustre Mendoza, Sergio García Blas y a mi madre, María Lozano Llorente.

Resumen

Los síndromes geriátricos pueden predecir eventos adversos en el contexto del síndrome coronario agudo más allá de la propia edad y de los clásicos factores de riesgo cardiovascular. El objetivo de la presente tesis doctoral fue cuantificar y evaluar un amplio espectro de síndromes geriátricos en pacientes supervivientes a la fase aguda de un síndrome coronario. Se incluyeron un total de 342 pacientes mayores de 65 años que ingresaron de forma consecutiva en el servicio de Cardiología de un único hospital terciario. Al alta hospitalaria, se evaluaron 5 síndromes geriátricos: la fragilidad (Fried y Green), la dependencia física (Escala de Barthel), la dependencia instrumental (Escala de Lawton y Brody), el deterioro cognitivo (Cuestionario de Pfeiffer) y la comorbilidad (Índices de Charlson y los índices de comorbilidad simples). Se analizó el impacto pronóstico de dichos síndromes geriátricos sobre la mortalidad por todas las causas durante el seguimiento ambulatorio, así como sobre la aparición del evento combinado (muerte/infarto). Además, se analizaron determinados biomarcadores (inflamación, coagulación, hormonales y nutricionales), con el fin de crear un perfil bioquímico que junto a datos clínicos, pudiera estar asociado

al estado de fragilidad. Posteriormente, se evaluó el valor pronóstico de este perfil combinado para predecir tanto mortalidad total como el evento mayor.

Resum

Les síndromes geriàtriques poden predir esdeveniments adversos en el context de la síndrome coronària aguda, més enllà de l'edat pròpia i dels clàssics factors de risc cardiovascular. L'objectiu de la present tesi doctoral va ser quantificar i avaluar un ampli espectre de síndromes geriàtriques en pacients supervivents a la fase aguda de síndrome coronària . Es van incloure un total de 342 pacients majors de 65 anys que van ingressar de forma consecutiva al servei de Cardiologia d'un únic hospital terciari. A l'alta hospitalària, es varen avaluar 5 síndromes geriàtriques: la fragilitat (Fried i Green), la dependència física (índex de Barthel), la dependència instrumental (escala de Lawton-Brody), el deteriorament cognitiu (qüestionari de Pfeiffer) i la comorbiditat (Charlson i el índex senzill de comorbiditat). Es va analitzar l'impacte pronòstic dels dits síndromes geriàtriques sobre la mortalitat per totes les causes durant el seguiment ambulatori, així com l'aparició de l'esdeveniment combinat (mort / infart). A més a més, es van analitzar determinats biomarcadors (inflamació, coagulació, hormonals i nutricionals), amb la finalitat de crear un perfil bioquímic que al costat de dades clíniques, pogués estar associat a l'estat de

fragilitat. Posteriorment, es va avaluar el valor pronòstic d'aquest perfil combinat per predir tant mortalitat total com l'esdeveniment major.

Abstract

Geriatric conditions can predict adverse events in the context of acute coronary syndrome beyond age and classic cardiovascular risk factors. The objective of the present thesis was to quantify and evaluate a big spectrum of geriatric conditions in older patients survivors to an acute coronary syndrome. A total of 342 patients older than 65 years admitted consecutively in the Cardiology department of a unique tertiary hospital were included. At discharge, 5 geriatric conditions were evaluated: frailty (Fried and Green scores), physical disability (Barthel index), instrumental disability (Lawton-Brody scale), cognitive impairment (Pfeiffer questionnaire) and comorbidity (Charlson and simple comorbidity index). The prognostic impact of geriatric conditions on total mortality during follow-up was analysed, as well as the appearance of the combined event (death/myocardial infarction). In addition, certain biomarkers (inflammation, coagulation, hormonal and nutritional) were determined and analysed, in order to create a biochemical profile which combined with clinical data may be associated with frailty state. Subsequently, the prognostic value of this combined profile was evaluated to predict both total mortality and the major event.

Abreviaturas

AAS	ácido acetilsalicílico
ABC	área bajo la curva
ABVD	actividades básicas de la vida diaria
ACTP	angioplastia coronaria transluminal percutánea
ACV	accidente cerebrovascular
AIVD	actividades instrumentadas de la vida diaria
ARA-II	antagonistas receptores angiotensina II
BCRIHH	bloqueo completo de rama izquierda del haz de Hiss
BNP	péptido natriurético cerebral
CBPC	cirugía de by-pass coronario
CHS	Cardiovascular Health Study
CK-MB	fracción MB de la creatincinasa
DHEA-S	sulfato de dehidroepiandrosterona
DMID	diabetes mellitus insulín dependiente
EAC	enfermedad arterial coronaria
EC	enfermedad coronaria
ECG	electrocardiograma

EFS	Edmonton Frail Scale
EM	evento mayor
FA	fibrilación auricular
FC	frecuencia cardiaca
FEVI	fracción de eyección del ventrículo izquierdo
GRACE	Global Registry of Acute Coronary Events
HbA1c	hemoglobina glicosilada
HOMA	homeostasis model assessment, índice de insulínresistencia
HR	hazard ratio
HTA	hipertensión arterial
IAM	infarto agudo de miocardio
IAMCEST	infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST
IAMSEST	infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST
IC	intervalo de confianza
ICC	insuficiencia cardiaca congestiva
ICP	intervenciones coronarias percutáneas
IECA	inhibidores de la enzima convertora de angiotensina
IGF-1	factor de crecimiento insulínico tipo 1
IL-1	interleuquina-1
IL-6	interleuquina-6
IMC	índice de masa corporal
INF	interferón

ISC	índice sencillo de comorbilidad
METS	equivalentes metabólicos
MNA	Mini Nutritional Assessment
NT-proBNP	N-terminal del Propéptido Natriurético Cerebral
ns	no significativo
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	odds Ratio
PAD	presión arterial diastólica
PAS	presión arterial sistólica
PCR	proteína C reactiva
RR	riesgos relativos
SAQ	Seattle Angina Questionnaire
SCA	síndromes coronarios agudos
SCACEST	síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST
SCASEST	síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST
SPPB	Short Physical Performance Battery
TCI	tronco común de la coronaria izquierda
TCIV	trastorno de conducción intraventricular
Tn	troponina
TNF	factor de necrosis tumoral
TnTUS	Troponina T Ultrasensible

Índice

Capítulo 1.....	1
1. Introducción.....	1
1.1 Síndrome Coronario Agudo.....	1
1.2 Envejecimiento y morbi-mortalidad.....	9
1.3 Síndromes geriátricos	13
1.3.1 Comorbilidad	14
1.3.1.1 Índice de Charlson.....	15
1.3.1.2 Índice de Comorbilidad Específico de la Enfermedad Arterial Coronaria (EAC).....	16
1.3.1.3 Índice Sencillo de Comorbilidad (ISC)	19
1.3.2 Dependencia/Discapacidad	20
1.3.2.1 Índice de Katz.....	22
1.3.2.2 Escala de Barthel	23
1.3.2.3 Escala de Lawton y Brody	24
1.3.3 Deterioro cognitivo	25
1.3.3.1 Cuestionario de Pfeiffer (Short Portable Mental Status Questionnaire)	26
1.3.4 Desnutrición.....	28
1.3.5 Depresión.....	31
1.4 Fragilidad.....	33
1.4.1 Fisiopatología de la fragilidad.....	34
1.4.2 Biomarcadores de fragilidad.....	35
1.4.2.1 Biomarcadores inflamatorios y de coagulación	35
1.4.2.2 Biomarcadores endocrinos	36

1.4.2.3	Biomarcadores cardiovasculares: N-terminal pro-péptido natriurético cerebral (NT-proBNP) y Troponina.....	37
1.4.3	Prevalencia e impacto pronóstico de la fragilidad.....	43
1.4.4	Evaluación de la fragilidad.....	44
1.4.4.1	Fenotipo de Fried.....	45
1.4.4.2	Índice de Green.....	45
1.4.4.3	Otras medidas para valorar la fragilidad.....	46
1.4.4.3.1	Fragilidad como acúmulo de déficits.....	46
1.4.4.3.2	Estudio de las Fracturas Osteoporóticas (Índice SOF).....	47
1.4.4.3.3	Score de fragilidad de Freiheit.....	49
1.4.4.3.4	Escala de Fragilidad de Edmonton.....	50
1.5	Fragilidad y otros síndromes geriátricos.....	52
1.6	Síndromes Geriátricos y Enfermedad Cardiovascular.....	55
1.6.1	Estenosis aórtica severa.....	55
1.6.2	Cirugía cardiaca.....	57
1.6.3	Insuficiencia cardiaca congestiva.....	59
1.6.4	Síndrome coronario agudo.....	61
1.6.4.1	Manejo del paciente anciano en el contexto del SCA.....	65
1.6.4.2	Intervencionismo coronario percutáneo.....	66
1.6.4.3	Reperusión coronaria en pacientes ancianos con SCA.....	70
1.6.5	Estratificación del riesgo en el SCA: Scores de riesgo.....	71
1.6.5.1	Score TIMI.....	71
1.6.5.2	Score GRACE.....	74
Capítulo 2.....	79	
2. Hipótesis y Objetivos de la Tesis.....	79	
2.1.	Hipótesis.....	79
2.2.	Objetivos.....	80
2.2.1.	Objetivo principal.....	80
2.2.2.	Objetivos secundarios.....	80
Capítulo 3.....	81	
3. Métodos.....	81	
3.1.	Diseño del Estudio.....	81

3.2. Población	83
3.2.1. Características de la población.....	83
3.2.2. Criterios de inclusión.....	83
3.2.3. Criterios de exclusión	84
3.3. Plan Diagnóstico-Terapéutico Durante el Ingreso.....	85
3.3.1. Atención inicial: protocolo de dolor torácico en el servicio de urgencias.....	85
3.3.2. Manejo de los pacientes durante el ingreso hospitalario.....	87
3.3.2.1. IAMCEST.....	87
3.3.2.2. SCASEST.....	88
3.4. Características Clínicas	90
3.4.1. Variables de identificación.....	90
3.4.2. Evaluación clínica.....	91
3.4.3. Variables analíticas: biomarcadores.....	93
3.5. Síndromes geriátricos	95
3.5.1. Comorbilidad. Índices de Charlson, ISC.....	95
3.5.1.1. Índice de Charlson.....	95
3.5.1.2. Índice sencillo de comorbilidad.....	97
3.5.2. Índices de Fragilidad.....	99
3.5.2.1. Fenotipo de Fragilidad de Fried.....	100
3.5.2.1.1. Debilidad/Fuerza de agarre.....	103
3.5.2.1.2. Velocidad de marcha lenta	104
3.5.2.1.3. Pérdida de peso involuntaria.....	105
3.5.2.1.4. Fatiga, agotamiento.....	105
3.5.2.1.5. Baja actividad física	106
3.5.2.1.6. Cálculo del Fenotipo de Fried.....	107
3.5.2.2. Índice de Fragilidad de Green.....	107
3.5.2.2.1. Velocidad de la marcha (gait speed).....	107
3.5.2.2.2. Fuerza de agarre.....	108
3.5.2.2.3. Niveles de albúmina sérica.....	109
3.5.2.2.4. Independencia para la realización de actividades de la vida diaria (escala de Katz).....	109
3.5.2.2.5. Cálculo del Índice de Green.....	111
3.5.2.2.6. Criterios de Green	111

3.5.3.	Desempeño de actividades de la vida diaria.	113
3.5.3.1.	Desempeño de actividades básicas de la vida diaria. Escala de Barthel o de discapacidad de Maryland.....	113
3.5.4.	Desempeño de actividades instrumentales de la vida diaria. Escala de Lawton y Brody.....	116
3.5.5.	Estado cognitivo. Cuestionario de Pfeiffer (Short Portable Mental Status Questionnaire).....	118
3.6.	Variables de Seguimiento. Eventos. Tiempo.....	121
3.7.	Cálculo del Tamaño Muestral.....	123
Capítulo 4.....	125
4.	Análisis Estadístico.....	125
4.1.	Estadística descriptiva.....	125
4.1.1.	Características de la población.....	125
4.1.2.	Eventos adversos.....	126
4.2.	Modelo predictivo clínico básico.....	127
4.3.	Relación entre síndromes geriátricos y eventos.....	128
4.3.1.	Análisis univariable.....	128
4.3.2.	Análisis Multivariable.....	128
4.4.	Score de Grace.....	130
4.5.	Variables clínicas y bioquímicas para predecir fragilidad.....	131
4.5.1.	Relación con fragilidad.....	131
4.5.2.	Predicción de eventos.....	131
4.6.	Obtención y Procesado de los Datos.....	133
Capítulo 5.....	135
5.	Resultados.....	135
5.1.	Características basales de la población.....	135
5.2.	Síndromes geriátricos.....	140
5.3.	Manejo de los Pacientes.....	147
5.4.	Eventos.....	151
5.5.	Modelo Predictivo Básico.....	152
5.5.1.	Análisis Univariado.....	152
5.5.2.	Análisis Multivariante.....	154

5.6.	Síndromes geriátricos	157
5.6.1.	Análisis univariado entre síndromes geriátricos y eventos.....	157
5.6.1.1.	Curva ROC para Mortalidad Total y Evento Mayor	159
5.6.2.	Análisis multivariado entre síndromes geriátricos y eventos	163
5.6.3.	Análisis multivariable tras introducir los síndromes geriátricos .	165
5.7.	Score Grace	171
5.8.	Variables bioquímicas relacionadas con la Fragilidad	176
Capítulo 6		185
6.	Discusión	185
6.1.	Síndromes geriátricos en la población del estudio	187
6.2.	Objetivo principal	191
6.2.1.	Impacto pronóstico de la comorbilidad.....	195
6.2.2.	Impacto pronóstico de la Fragilidad.....	198
6.3.	Objetivos secundarios	203
6.3.1.	Estratificación del riesgo. Score de Grace.....	203
6.3.2.	Manejo del SCA en el paciente anciano	206
6.3.3.	Tratamiento farmacológico del SCA	213
6.4.	Utilidad de un perfil bioquímico para identificar a pacientes frágiles con SCA	215
6.4.1.	Biomarcadores y fragilidad.....	216
6.4.2.	Modelo clínico y biomarcadores.....	218
6.5.	Aplicabilidad de los resultados de la presente tesis doctoral	219
6.6.	Limitaciones de nuestro estudio	221
Capítulo 7		223
7.	Conclusiones	223
Capítulo 8		225
8.	Bibliografía	225
Capítulo 9		255
9.	Publicaciones	255
9.1.	Derivadas de Tesis Doctoral	255
9.2.	No Directamente Relacionadas	255

Anexos	257
--------------	-----

Lista de Figuras

<i>Figura 1.1. Espectro clínico de los síndrome coronarios agudos.....</i>	<i>4</i>
<i>Figura 1.2. Distribución de la mortalidad. España, 1905-2012²³</i>	<i>12</i>
<i>Figura 1.3. Índice sencillo de comorbilidad (Adaptada con permiso de Sanchis et al.)²⁹</i>	<i>20</i>
<i>Figura 1.4. Definición y fisiopatología de la fragilidad^{63,85}</i>	<i>41</i>
<i>Figura 1.5. Dos de las vías que conducen a la fragilidad.</i>	<i>42</i>
<i>Figura 1.6. Factores que conducen a la sarcopenia, componente del fenotipo de fragilidad</i>	<i>42</i>
<i>Figura 1.7. Condiciones de vulnerabilidad. Síndromes geriátricos¹⁰⁷</i>	<i>54</i>
<i>Figura 1.8. Uso combinado de la fragilidad y la comorbilidad para predicción de riesgo en pacientes ancianos con SCA^{90,121}</i>	<i>63</i>
<i>Figura 1.9. SF-36 cuestionario¹²⁸</i>	<i>69</i>
<i>Figura 1.10. Probabilidad de muerte, reinfarto o necesidad de revascularización a los 14 días pos-SCASEST según el TIMI Score¹¹¹</i>	<i>73</i>
<i>Figura 3.1. Base de datos diseñada en Filemaker Pro para la recogida de los datos de identificación</i>	<i>90</i>
<i>Figura 3.2. Herramienta web para el cálculo del score GRACE¹³⁷ para predecir mortalidad por cualquier causa hospitalaria y a los 6 meses tras el alta.....</i>	<i>92</i>
<i>Figura 3.3. Base de datos en Filemaker de nuestro estudio donde se introdujeron las fórmulas determinadas para calcular el score de GRACE para muerte intrahospitalaria y a 6 meses</i>	<i>93</i>
<i>Figura 3.4. Base de datos en Filemaker de nuestro estudio donde se introdujeron las variables recogidas.....</i>	<i>94</i>
<i>Figura 3.5. Base de datos en Filemaker de nuestro estudio donde se calculó el</i>	

<i>índice de Charlson</i>	96
<i>Figura 3.6. Base de datos en Filemaker de nuestro estudio donde se calculó el índice de Fragilidad de Fried</i>	99
<i>Figura 3.7. Base de datos en Filemaker de nuestro estudio donde se introdujeron las variables de seguimiento</i>	122
<i>Figura 5.1. Curva ROC, capacidad discriminativa del modelo clínico de mortalidad total (azul) y de evento mayor (rojo)</i>	156
<i>Figura 5.2. Curva ROC, capacidad discriminativa de los síndromes geriátricos para mortalidad total analizados como variables continuas</i>	161
<i>Figura 5.3. Curva ROC, capacidad discriminativa de los síndromes geriátricos para evento mayor analizados como variables continuas</i>	163
<i>Figura 5.4. Curva ROC modelo clínico Mortalidad total y tras añadir los síndromes geriátricos analizados como variables continuas y dicotómicas</i>	168
<i>Figura 5.5. Curva ROC modelo clínico EM y tras añadir los síndromes geriátricos analizados como variables continuas y dicotómicas</i>	169
<i>Figura 5.6. Curva ROC, Score Grace para Mortalidad total y tras añadir los síndromes geriátricos analizados como variable continua y dicotómica</i>	173
<i>Figura 5.7. Curva ROC, Score Grace para Evento Mayor y tras añadir los síndromes geriátricos analizados como variable continua y dicotómica</i>	175
<i>Figura 5.8. Curva ROC que muestra la capacidad discriminativa del modelo basado en datos clínicos y biomarcadores para predecir fragilidad medida con un fenotipo de Fried ≥ 3 puntos</i>	180
<i>Figura 5.9. Proporción de pacientes con fragilidad que sobrepasan el número de puntos del modelo basado en datos clínicos y de biomarcadores</i>	181
<i>Figura 5.10. Curvas ROC Fried y modelo clínico y biomarcadores para Mortalidad total y EM</i>	182
<i>Figura 5.11. Curva ROC modelo clínico y biomarcadores sin incluir la edad como variable para Mortalidad Total y EM</i>	183

Lista de Tablas

<i>Tabla 1.1. Principales síndromes geriátricos²⁴⁻²⁶</i>	<i>14</i>
<i>Tabla 1.2. Prevalencia de las entidades comórbidas en cada categoría del Índice de Charlson, y su ponderación original³⁰</i>	<i>17</i>
<i>Tabla 1.3. Índices de comorbilidad de Charlson modificado y de la EAC (Sachdev et al.³¹)</i>	<i>18</i>
<i>Tabla 1.4. Cuestionarios para evaluar la esfera mental del anciano.....</i>	<i>26</i>
<i>Tabla 1.5. Mini Nutritional Assessment (MNA).....</i>	<i>29</i>
<i>Tabla 1.6. Escalas para valorar depresión.....</i>	<i>32</i>
<i>Tabla 1.7. Score de riesgo TIMF¹¹.....</i>	<i>73</i>
<i>Tabla 1.8. Mortalidad intrahospitalaria y a los 6 meses de seguimiento según la clasificación de la población en terciles en función del baremo de riesgo GRACE.</i>	<i>74</i>
<i>Tabla 1.9. Score GRACE.....</i>	<i>76</i>
<i>Tabla 1.10. Escala de riesgo GRACE.....</i>	<i>77</i>
<i>Tabla 3.1. Índice de Charlson adaptado.....</i>	<i>97</i>
<i>Tabla 3.2. Índice sencillo de comorbilidad.....</i>	<i>98</i>
<i>Tabla 3.3. Criterio de debilidad con el dinamómetro de mano.....</i>	<i>100</i>
<i>Tabla 3.4. Escala de Agotamiento.....</i>	<i>102</i>
<i>Tabla 3.5. Fuerza de agarre (Grip Strenght).....</i>	<i>104</i>
<i>Tabla 3.6. Pregunta realizada para percepción subjetiva de agotamiento.....</i>	<i>105</i>
<i>Tabla 3.7. Cuartiles velocidad de la marcha.....</i>	<i>108</i>
<i>Tabla 3.8. Cuartiles de fuerza de agarre estratificados por sexo.....</i>	<i>108</i>
<i>Tabla 3.9. Cuartiles de albúmina sérica.....</i>	<i>109</i>
<i>Tabla 3.10. Índice de Katz³⁵.....</i>	<i>110</i>

<i>Tabla 3.11. Independencia para ABVD calculada con el Índice de Katz³⁵.....</i>	<i>111</i>
<i>Tabla 3.12. Componentes del Índice de Green⁹¹.....</i>	<i>111</i>
<i>Tabla 3.13. Escala de Barthel (actividades básicas de la vida diaria) (versión original).....</i>	<i>115</i>
<i>Tabla 3.14. Escala de Barthel versión modificada^{140,141}.....</i>	<i>116</i>
<i>Tabla 3.15. Escala de Lawton & Brody (actividades instrumentales de la vida diaria).....</i>	<i>117</i>
<i>Tabla 3.16. Cuestionario corto del estado mental de Pfeiffer.....</i>	<i>120</i>
<i>Tabla 3.17. Cuestionario corto del estado mental de Pfeiffer⁴².....</i>	<i>120</i>
<i>Tabla 5.1. Características basales de la población estudiada (n=342).....</i>	<i>136</i>
<i>Tabla 5.2. Presentación clínica al ingreso (n=342).....</i>	<i>138</i>
<i>Tabla 5.3. Datos analíticos al ingreso (laboratorio de urgencias).....</i>	<i>139</i>
<i>Tabla 5.4. Biomarcadores.....</i>	<i>139</i>
<i>Tabla 5.5. Prevalencia de comorbilidad.....</i>	<i>140</i>
<i>Tabla 5.6. Prevalencia de componentes del fenotipo de fragilidad (Fried et al.⁶⁰).</i>	<i>142</i>
<i>Tabla 5.7. Marcadores de fragilidad (Green et al.⁹¹).....</i>	<i>143</i>
<i>Tabla 5.8. Dependencia para ABVD (Escala de Barthel variable cuantitativa).</i>	<i>144</i>
<i>Tabla 5.9. Dependencia para ABVD (Escala de Barthel variable dicotómica).</i>	<i>144</i>
<i>Tabla 5.10. Escala de Lawton y Brody (puntuación de 0 a 8).....</i>	<i>145</i>
<i>Tabla 5.11. Cuestionario de Pfeiffer cualitativa.....</i>	<i>145</i>
<i>Tabla 5.12. Cuestionario de Pfeiffer cuantitativa.....</i>	<i>146</i>
<i>Tabla 5.13. Manejo de los pacientes.....</i>	<i>148</i>
<i>Tabla 5.14. Tratamientos al alta.....</i>	<i>149</i>
<i>Tabla 5.15. Evaluación de los Síndromes Geriátricos según el manejo.....</i>	<i>150</i>
<i>Tabla 5.16. Descripción de eventos.....</i>	<i>151</i>
<i>Tabla 5.17. Análisis univariado: eventos según características basales: Variables continuas.....</i>	<i>152</i>
<i>Tabla 5.18. Análisis univariado: eventos según características basales. Variables dicotómicas.....</i>	<i>153</i>
<i>Tabla 5.19. Modelos multivariantes para Mortalidad Total y Evento Mayor..</i>	<i>154</i>
<i>Tabla 5.20. Capacidad discriminativa y calibración de los modelos clínicos. ...</i>	<i>155</i>

<i>Tabla 5.21. Análisis univariable para cada uno de los síndromes geriátricos para Mortalidad total como variables continuas.</i>	157
<i>Tabla 5.22. Análisis univariable para cada uno de los síndromes geriátricos para Evento Mayor como variables continuas.</i>	158
<i>Tabla 5.23. Análisis por cuartiles para los síndromes geriátricos.</i>	159
<i>Tabla 5.24. Capacidad discriminativa de los síndromes geriátricos para Mortalidad Total analizados como variable continua.</i>	160
<i>Tabla 5.25. Capacidad discriminativa de los síndromes geriátricos para Evento Mayor analizados como variable continua.</i>	162
<i>Tabla 5.26. Análisis multivariable para cada uno de los síndromes geriátricos (analizados como variables continuas) y los eventos considerados.</i>	164
<i>Tabla 5.27. Análisis multivariable para cada uno de los síndromes geriátricos (analizados como variables dicotómicas) y los eventos considerados.</i>	165
<i>Tabla 5.28. Modelos multivariantes para Mortalidad Total y Evento Mayor.</i>	167
<i>Tabla 5.29. Capacidad discriminativa y calibración de los modelos clínicos tras añadir los síndromes geriátricos.</i>	170
<i>Tabla 5.30. Modelos multivariantes con GRACE muerte y Mortalidad Total (variables continuas y dicotómicas).</i>	171
<i>Tabla 5.31. Modelos multivariantes con Score GRACE.</i>	172
<i>Tabla 5.32. Modelos multivariantes con GRACE muerte/infarto y EM (variables continuas y dicotómicas).</i>	174
<i>Tabla 5.33. Modelos multivariantes con Score GRACE y EM.</i>	174
<i>Tabla 5.34. Perfil bioquímico en pacientes frágiles (n=116) y no frágiles(n= 226).</i>	177
<i>Tabla 5.35. Biomarcadores en pacientes frágiles (n=116) y no frágiles(n= 226).</i>	178
<i>Tabla 5.36. Modelo de regresión logística multivariado para predecir fragilidad definido por un score de Fried ≥ 3 puntos (n=116).</i>	179
<i>Tabla 5.37. Evaluación del rendimiento del score basado en variables clínicas y biomarcadores (valor de corte ≥ 4 puntos) para el diagnóstico de fragilidad. El diagnóstico real de fragilidad se define con un Fenotipo de Fried ≥ 3 puntos).</i>	181
<i>Tabla 5.38. Regresión de Cox Para el score de Fried y el score basado en datos clínicos y biomarcadores, para mortalidad total y muerte/infarto, univariado y ajustado por ICP durante el ingreso.</i>	184

Capítulo 1

1. Introducción

Párrafo introductorio

La valoración geriátrica en general y la fragilidad en particular, es un concepto relativamente reciente, de actual interés debido a las implicaciones que su uso en la práctica clínica diaria podría tener. Nos encontramos en un contexto de una población que envejece a la vez que enferma, ingresa en hospitales y posteriormente desarrolla discapacidad, lo que supone un impacto socioeconómico importante.

1.1 Síndrome Coronario Agudo

Los síndromes coronarios agudos (SCA) constituyen un conjunto de entidades clínicas con un común denominador, la obstrucción parcial o total de una arteria coronaria por un trombo que se origina como consecuencia de la rotura o erosión de una placa vulnerable, lo que se traduce en complicaciones clínicas secundarias a isquemia o necrosis miocárdica. Los SCA son la manifestación clínica más frecuente y nociva de la enfermedad coronaria (EC)^{1,2},

Clara Bonanad Lozano

que sigue siendo la principal causa de mortalidad y morbilidad en nuestro medio. Concretamente en España, la EC es desde hace más de 30 años la principal causa individual de muerte y una de las principales causas de mortalidad, morbilidad y coste sanitario. El impacto socioeconómico de los SCA es aún más acusado en subgrupos de pacientes de edad avanzada y mayor comorbilidad, subgrupos cada vez más prevalentes dado el incremento de la esperanza de vida en los últimos años³⁻⁶.

Dentro de los SCA se integran 3 entidades clínicas distintas: el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST) que engloba a la angina inestable y el infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSEST), y el infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) (*Figura 1.1*). En base a los resultados del estudio MASCARA⁷, se asume que el SCASEST constituye el principal diagnóstico de ingreso de los pacientes con SCA. Asimismo, los datos de otros estudios no sólo corroboran que el SCASEST es la causa más frecuente de hospitalización por SCA, sino que los patrones clínicos y anatómicos difieren en función de la presencia o no de elevación del segmento ST. Los pacientes con SCASEST tienden a ser de mayor edad y tener una EC más extensa⁷⁻¹⁰. Por lo tanto, teniendo en cuenta el envejecimiento esperado de la población, se prevé un aumento del porcentaje de pacientes con SCASEST en las próximas décadas.

Con respecto a la estratificación pronóstica así como las recomendaciones terapéuticas de los SCA, la evidencia científica actual se basa en resultados de

1. Introducción

estudios randomizados que ofrecen niveles de evidencia grado “A”^{1,11,12}. Sin embargo, estos estudios se diseñan con estrictos criterios de inclusión que habitualmente excluyen (o infrarrepresentan) a un porcentaje significativo de pacientes, generalmente ancianos, mujeres y aquellos con importante comorbilidad cardiovascular y no cardiovascular, no reflejando por tanto fielmente a la población general con SCA. Esto implica que su aplicabilidad a la práctica clínica sea al menos limitada en estos subgrupos de pacientes, dentro de los que destacan los pacientes ancianos vulnerables con comorbilidad significativa. En este sentido, los estudios observacionales y particularmente los registros, pese a sus inherentes limitaciones, constituyen una herramienta útil para el estudio de los determinantes pronósticos de los SCA en el global de la población, y nos ofrecen información orientativa de cara al manejo de estos pacientes^{7,13}.

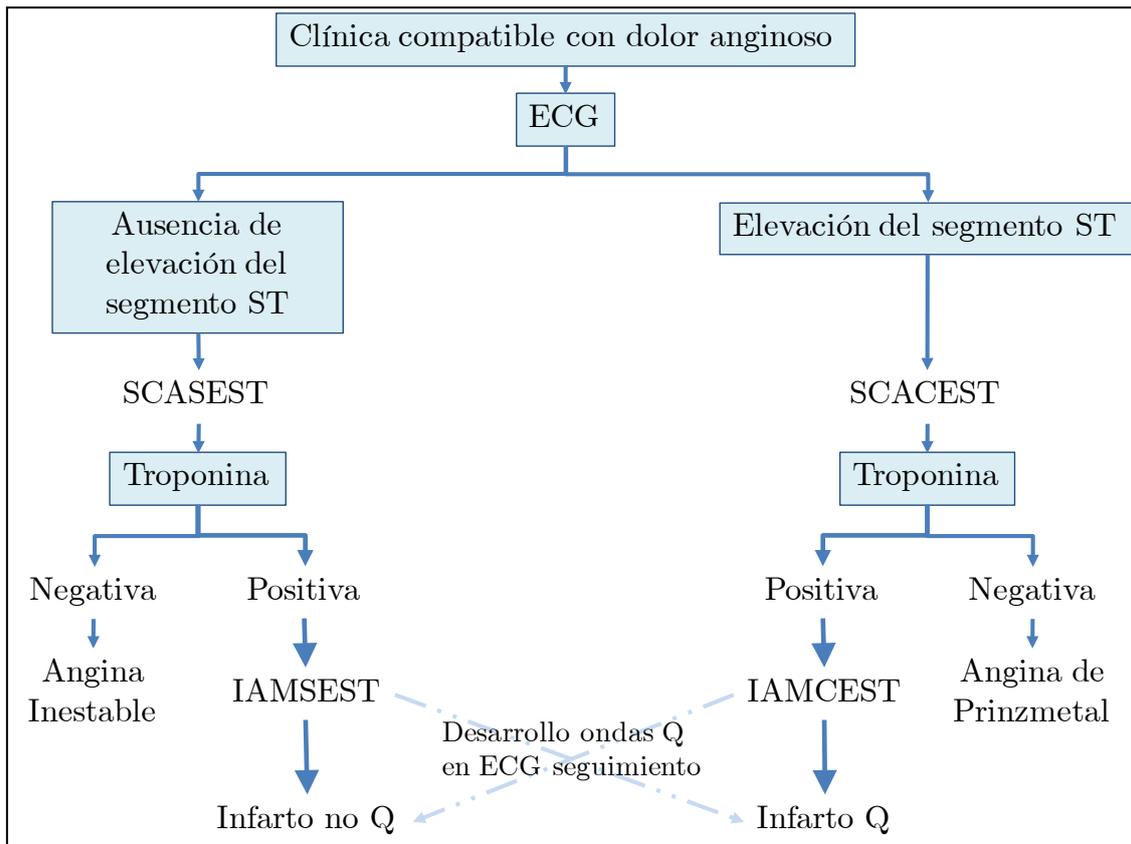


Figura 1.1. Espectro clínico de los síndrome coronarios agudos.

ECG: electrocardiograma; IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; IAMSEST: infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST; SCACEST: síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

Respecto a las características epidemiológicas del SCA, el cambio demográfico hacia una población de mayor edad conlleva particularmente una mayor carga de EC. En un estudio estadounidense Odden et al.¹⁴, intentaron estimar el impacto del envejecimiento de la población de Estados Unidos. sobre la cardiopatía isquémica. Para ello utilizaron un modelo de Markov de la población de Estados Unidos entre 35 y 84 años de edad, y las proyecciones del censo, para modelar la estructura de edad de la población entre 2010 y 2040.

1. Introducción

Suponiendo que no hubiera cambios sustantivos en los factores de riesgo y tratamientos, se prevé que la incidencia aumente en un 26% (de 981000 en 2010 a 1234000 en 2040) y la prevalencia a un 47% (de 11700000 hasta 17300000), aumentando asimismo la mortalidad por EC en un 56% durante los próximos 30 años (de 392000 a 610000). Todo esto conlleva a que los costes sanitarios relacionados con la cardiopatía isquémica aumenten en un 41% (126,2 mil millones a 177,5 mil millones de dólares en 2040). Estos autores corroboran el hecho de que si no hubiera cambios importantes en los factores de riesgo y tratamientos, el envejecimiento de la población de los Estados Unidos dará lugar a un aumento considerable de la incidencia de EC, prevalencia, mortalidad y costes¹⁴.

Según estadísticas nacionales, durante los últimos 10 años, la población española de 25 a 74 años ha aumentado en un 15% mientras que la población por encima de 75 años ha aumentado en un 34%. Por otro lado, se prevé para los años entre 2013 y 2049 un aumento de los individuos de edad ≥ 75 años en un 110%, mientras que los individuos de 25 a 74 años disminuirán en un 9%⁵. Este estudio epidemiológico publicado en la Revista Española de Cardiología⁴, refleja que de los 115752 casos esperados de 2013 en España, 39086 morirán durante los primeros 28 días y 85326 serán hospitalizados. En 2021 el número de casos de SCA se estima en 109772. Según estos datos, entre 2005 y 2049 este número tenderá a estabilizarse en la población de 25 a 74 años mientras que aumentará significativamente en la población mayor de 74 años, debido al envejecimiento

poblacional. En resumen, se espera un aumento en la prevalencia del SCA en España en las próximas décadas, destacando como causa más importante de ello, la expansión de la población anciana que alcanzará hasta un 60% del total de los casos de SCA en 2049. Este hecho tendrá como es previsible, drásticas repercusiones en los costes sanitarios sobre todo a expensas de la estancia hospitalaria y los procedimientos invasivos, ya que las guías de práctica clínica recomiendan una estrategia invasiva precoz (es decir, coronariografía y eventualmente revascularización percutánea o quirúrgica) tanto para pacientes con SCACEST y SCASEST independientemente de la edad¹⁵. Este aumento del coste sanitario, tendrá que enfrentarse con una mayor prevalencia de dependencia y discapacidad que se derivará de esta población anciana que enferma^{4,10,11}.

Respecto a las características clínicas de los SCA en la población anciana, se ha descrito que este subgrupo de pacientes tienen globalmente más factores de riesgo cardiovascular, así como una mayor carga de cardiopatía isquémica respecto a subgrupos de pacientes más jóvenes. Los pacientes jóvenes son con mayor frecuencia obesos, fumadores y con historia familiar de cardiopatía isquémica precoz. Sin embargo, los pacientes ancianos presentan mayor prevalencia de diabetes, hipertensión arterial y dislipemia. En los registros, se observa que la proporción de mujeres con cardiopatía isquémica aumenta con la edad. No hay que olvidar que, más allá de los factores de riesgo, la edad es un predictor independiente de eventos cardiovasculares y mortalidad. Sin embargo,

1. Introducción

a pesar de ser un grupo de mayor riesgo, la población anciana tiene menos probabilidades de recibir terapias basadas en la evidencia¹⁶.

Por otro lado, el envejecimiento per se conlleva a discapacidad, y la discapacidad ha demostrado aumentar el riesgo de eventos cardiovasculares. En un estudio multicéntrico francés, Plichart et al.¹⁷, evaluaron prospectivamente la asociación entre discapacidad y eventos cardiovasculares en 7354 adultos mayores de 65 años sin enfermedad cardiovascular diagnosticada, seguidos durante una media de 6 años. El nivel promedio de los factores de riesgo fue aumentando gradualmente con la gravedad de la discapacidad, teniendo los participantes con discapacidad moderada o severa un riesgo de 1,7 veces mayor de tener eventos fatales relacionados con la EC¹⁷.

Por lo tanto, la evolución epidemiológica del SCA, el envejecimiento progresivo de la población y la aparición de nuevas herramientas terapéuticas, ha despertado en la comunidad científica un nuevo y creciente interés por investigar nuevos elementos, no todos ellos validados en el contexto del SCA, que mejoren esta estratificación de riesgo, para la optimización de los recursos sanitarios en función del pronóstico y la calidad de vida de los pacientes.

Todo ello hace que la evaluación y estratificación pronóstica de los pacientes ancianos ingresados en los servicios de Cardiología con un SCA suponga un reto en la práctica clínica diaria, justificado por numerosas razones previamente desarrolladas, que en resumen son las siguientes:

Clara Bonanad Lozano

- 1) el hecho de tratarse de una patología con elevada incidencia y prevalencia en nuestro medio, en aumento debido al envejecimiento de la población, así como los cambios epidemiológicos observados en los últimos años^{4,5},
- 2) la elevada morbilidad asociada, siendo la primera causa de muerte en los países desarrollados⁶,
- 3) el consumo de recursos sanitarios que conlleva, tanto intra como extra-hospitalarios,
- 4) el impacto a nivel social de una enfermedad crónica en una población que envejece⁷⁻⁹.

1.2 Envejecimiento y morbi-mortalidad

El proceso de envejecimiento se ha definido históricamente como una acumulación de déficits que, aunque estrechamente relacionados con la edad, responden a una etiología multifactorial, y en parte desconocida. La edad cronológica es un determinante importante tanto de la salud como de la supervivencia. Sin embargo, se da el caso de que individuos de la misma edad cronológica puedan diferir entre sí en cuanto a estado de salud^{18,19}. Debido a que el proceso de envejecimiento no sigue un patrón claramente establecido y preciso en el tiempo, se ha desarrollado una visión “dinámica” del mismo. Para ello se han elaborado diferentes teorías sobre la progresión del estado de salud en edades avanzadas, así como de la forma de mejorar el estado de salud y su posible relación con factores sociales, personales y económicos entre otros.

La mayor vulnerabilidad ante la muerte en 2 individuos de la misma edad cronológica ha sido explicada por dos mecanismos biológicos: la carga alostática y la sarcopenia.

- La *carga alostática* fue definida por Seeman et al.²⁰, como la carga fisiológica acumulada por el organismo a través del cuerpo, debido a los esfuerzos que ha debido hacer para adaptarse a situaciones diversas no necesariamente fisiológicas como pueden ser el hecho de mantenerse despierto o incluso la enfermedad. Los efectos de la carga excesiva sobre la mayoría de los sistemas adaptativos del cuerpo humano son acumulativos y se observan durante el estrés crónico y el envejecimiento.

Un ejemplo de este tipo de proceso lo constituye el efecto del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal. En condiciones normales los glucocorticoides favorecen la homeostasis al modular la disponibilidad energética, sin embargo el aumento crónico de estos niveles genera hiperactivación de dicho eje lo que induce a resistencia a la insulina, hipertensión, obesidad y arterioesclerosis. También aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular, deterioro físico y cognitivo y mortalidad²⁰.

- La *sarcopenia* consiste en la sustitución del músculo por tejido adiposo, proceso acelerado por la falta de actividad física, las enfermedades crónicas y la discapacidad entre otros factores, y se ha relacionado con eventos adversos. De hecho, los estudios en los que se basó la definición de fragilidad de Fried, describen que los adultos mayores frágiles tienen menor densidad muscular y masa muscular, así como mayor proporción de grasa^{21,22}.

Aparte de estas dos explicaciones biológicas, la combinación de otros muchos factores como son el estilo de vida, la situación económica, el estado emocional, el apoyo social, son factores que con frecuencia se relacionan con el envejecimiento y vulnerabilidad¹⁹.

Actualmente, en España la población mayor de 65 años representa un 17% y se calcula para el 2050, se incrementará hasta un 34,1%, sólo por detrás de Japón e Italia. Existe una correlación entre envejecimiento y dependencia, y se espera que el incremento de la discapacidad sea sobretodo en personas

1. Introducción

mayores de 80 años. En nuestro país, la población anciana sigue creciendo sobretodo en cuanto a proporción de octogenarios, que actualmente representan el 5,2% de toda la población. Se estima que el porcentaje de discapacidad entre 80 y 84 años será alrededor del 41,9% y del 50,8% por encima de los 85 años. Además, el número de personas de edad ≥ 85 por cada 100 de 45 a 65 años (ratio de apoyo familiar) ha ido aumentando progresivamente en los últimos años y se estima que seguirá haciéndolo, de manera que cada vez serán menores los recursos familiares disponibles⁵.

Las mujeres españolas tienen una esperanza de vida al nacer de 85,21 años, y los varones de 79,3 años. Como es previsible, la tasa más elevada de mortalidad se da en la vejez: el 84,1% de todas las defunciones corresponden a personas de edad (65 y más años). Las tasas de mortalidad se incrementan con la edad, pasando de diez fallecidos por mil habitantes a los 65-69 años hasta los doscientos entre los nonagenarios. A todas las edades las tasas de mortalidad masculinas son superiores a las femeninas y esa diferencia se acentúa en la vejez (*Figura 1.2*).

El patrón de mortalidades difiere según el sexo: los varones empiezan a morir antes que las mujeres. La principal causa de muerte entre los mayores está relacionada con las enfermedades cardiovasculares, siendo el cáncer la segunda causa de muerte y en tercer lugar, las enfermedades respiratorias.

La tasa de discapacidad crece con la edad; a los 80 años, más de la mitad de los españoles tiene problemas para realizar actividades de la vida cotidiana.

También es más alta en los analfabetos, en los viudos y en los que viven institucionalizados.

Por otro lado, en los últimos años, destaca el incremento de los fallecidos diagnosticados de Alzheimer, casi el doble que diez años antes; aunque todavía son pocos (11814 en 2011), tienen la particularidad de que durante los años previos al fallecimiento los enfermos son altos demandantes de cuidados personales. Es posible que este aumento de muertes se deba no sólo al mayor número de personas de edad avanzada, sino también a una mayor precisión en el diagnóstico de la enfermedad, pero constituye un problema social al tratarse de una enfermedad en gran medida discapacitante y consumidora de recursos^{5,23}.

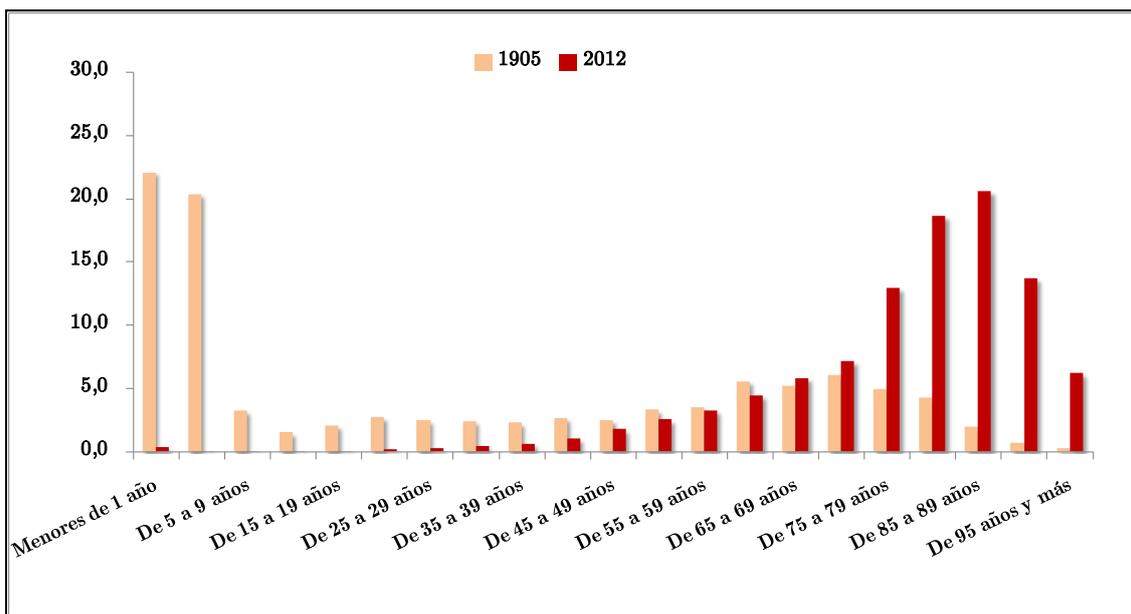


Figura 1.2. Distribución de la mortalidad. España, 1905-2012²³

1.3 Síndromes geriátricos

En 1930, Majorie Warren, describió que muchos ancianos ingresados en hospitales presentaban diversas enfermedades crónicas, incapacidades o invalidez, surgiendo así el concepto de valoración geriátrica. Por otro lado, en 1948, el *National Health Service* de Reino Unido incorporó también la valoración geriátrica como elemento fundamental en la atención del paciente anciano. Posteriormente este concepto se desarrolló y se consolidó en Estados Unidos, y en 1978 comenzaron a crearse Unidades de Geriátrica que se han ido extendiendo a nivel internacional^{24,25}.

Finalmente en 1984, los síndromes geriátricos son definidos por Kane²⁴ en su libro “*Essentials of Clinical Geriatrics*”, describiendo varias entidades clínicas (*Tabla 1.1*): inmovilidad y úlceras por presión, inestabilidad y caídas, incontinencia urinaria y fecal, demencia y síndrome confusional agudo, depresión, infecciones, desnutrición, alteraciones de vista y oído, estreñimiento, depresión/insomnio, iatrogenia y alteraciones sexuales. Por otro lado, artículos más recientes destacan la importancia de otros síndromes geriátricos como la comorbilidad, discapacidad y dependencia, así como su relación con eventos adversos y mortalidad²⁴⁻²⁶.

Tabla 1.1. Principales síndromes geriátricos²⁴⁻²⁶.

• Dependencia	• Comorbilidad	• Discapacidad
•	•	•
• Inmovilidad	• Demencia y síndrome confusional agudo	• Alteraciones en vista y oído
• Inestabilidad y caídas	• Infecciones	• Estreñimiento, impactación fecal
• Incontinencia urinaria y fecal	• Desnutrición	• Depresión/insomnio
• Iatrogenia	• Inmunodeficiencias	• Impotencia o alteraciones sexuales

Respecto a la valoración de los síndromes geriátricos en general, sin mencionar la valoración de la fragilidad que posteriormente se analizará en detalle, las escalas más utilizadas en los servicios de geriatría de España son la Escala de Barthel en un 74,3%, la Escala de Lawton y Brody en un 53,8%, el Índice de Katz en un 51,2%, el Cuestionario de Pfeiffer en un 56%, el Lobo con un 38,4% y el de Yesavage en un 82%, estos 2 últimos para evaluar la depresión en el anciano^{24,25,27}.

1.3.1 Comorbilidad

La comorbilidad es un término médico, acuñado por A.R. Feinstein en 1970, que se define como la presencia de una o más enfermedades concomitantes en un mismo individuo, además de la enfermedad primaria. A su vez, la comorbilidad también engloba el posible efecto que estos trastornos o enfermedades adicionales pueden tener sobre la enfermedad de base. Esta

1. Introducción

definición no tiene en cuenta la severidad de las patologías ni las posibilidades terapéuticas de las mismas. La asociación significativa de la comorbilidad con menor supervivencia se ha demostrado de forma consistente en múltiples estudios²⁴⁻²⁶.

Dentro de los diversos índices de comorbilidad, el Índice de Charlson y el índice de comorbilidad específico de la enfermedad arterial coronaria (EAC) son medidas ampliamente utilizadas^{26,28}. Por otro lado, el índice sencillo de comorbilidad (ISC), es una versión abreviada que nos permite evaluar la comorbilidad de forma más sencilla y se derivó de una cohorte de pacientes con SCASEST²⁹.

1.3.1.1 Índice de Charlson

El Índice de Charlson contempla 17 categorías de comorbilidad obtenidas a través de la anamnesis y/o de la revisión de la historia clínica del paciente¹⁶ (*Tabla 1.2 y 1.3*). A cada categoría se le asocia una ponderación basada en el riesgo de mortalidad a 1 año y ha sido utilizado como variable de ajuste en modelos multivariantes como indicador de comorbilidad. Nuñez et al.³⁰, evaluaron en una cohorte prospectiva de 1035 pacientes con diagnóstico de infarto agudo de miocardio (IAM), el valor pronóstico de este índice en este contexto clínico, para predecir complicaciones cardiovasculares (muerte de cualquier causa y/o reinfarto, a 30 días y 1 año del evento índice). De los 1035, 508 pacientes tenía diagnóstico de SCACEST y 527 SCASEST. Se establecieron

4 grupos en función de la puntuación del Índice de Charlson (1 punto=0 (control); 2 puntos=1; 3 puntos=2, y 4 puntos=3). Los riesgos relativos (RR) y el intervalo de confianza (IC) del 95% para las distintas categorías fueron: a los 30 días, para la categoría 2, RR=1,69; IC del 95%=1,10-2,59; para la 3, RR=1,78; IC del 95%=1,08-2,92, y para la 4, RR= 1,57; IC del 95%=0,87-2,83; los valores a 1 año fueron, para la categoría 2, RR=1,62; IC del 95%=1,18-2,23; para la 3, RR=2,00; IC del 95%=1,39-2,89, y para la 4, RR=2,24; IC del 95%=1,50-3,36. Este estudio ilustra que este índice de comorbilidad en el SCA proporciona información pronóstica independiente para muerte y/o reinfarto a corto plazo³⁰.

1.3.1.2 Índice de Comorbilidad Específico de la Enfermedad Arterial Coronaria (EAC)

El Índice específico de la EAC, se extrajo de 1471 pacientes con EC documentada, en los que se llevó a cabo un seguimiento de 13,6 años y un total de 633 muertes. El estudio de Sachdev et al.³¹, modifica el Índice de Charlson y da una puntuación diferente adaptada a pacientes con EC remitidos para la realización de una intervención coronaria percutánea, asignando el valor correspondiente a cada variable en función del impacto pronóstico independiente de cada componente tras el análisis estadístico. Se compone de 8 comorbilidades que también están presentes en el Índice de Charlson, añade dos (tabaquismo e hipertensión) y aumenta el peso de cuatro componentes que son la diabetes, la

1. Introducción

enfermedad pulmonar crónica, la enfermedad vascular periférica y la insuficiencia renal. Este índice se considera sobre todo las condiciones comórbidas que afectan de forma más frecuente a la mortalidad en pacientes con EC y pone una vez más de manifiesto la importancia de la comorbilidad en pacientes con cardiopatía isquémica.

Tabla 1.2. Prevalencia de las entidades comórbidas en cada categoría del Índice de Charlson, y su ponderación original³⁰.

<i>Entidades comórbidas</i>	<i>Ponderación asignada*</i>	<i>Población total (n = 1.035)</i>
Infarto agudo de miocardio	1	181 (17,6)
Insuficiencia cardíaca congestiva	1	66 (6,4)
Enfermedad vascular periférica	1	57 (5,5)
Enfermedad cerebrovascular	1	68 (6,6)
Demencia	1	15 (1,5)
Enfermedad pulmonar crónica	1	89 (8,6)
Enfermedad reumática	1	6 (0,6)
Úlcera péptica	1	40 (3,9)
Enfermedad hepática leve	1	13 (1,3)
Diabetes leve a moderada	1	222 (21,5)
Diabetes con complicaciones crónicas	2	17 (1,6)
Hemiplejía o paraplejía	2	5 (0,5)
Enfermedad renal	2	42 (4,1)
Tumores malignos	2	15 (1,5)
Enfermedad hepática moderada o grave	3	0
Tumor sólido metastático	6	7 (0,7)
Sida	6	0

**Ponderación de cada variable contemplada en el Índice de Charlson, n(%).*

Tabla 1.3. Índices de comorbilidad de Charlson modificado y de la EAC (Sachdev et al.³¹)		
<i>Ponderación de Charlson</i>	<i>Entidades comórbidas</i>	<i>Índice de la EAC</i>
0	Fumador	1
	Hipertensión	1
1	Infarto agudo de miocardio	*
	Demencia	Casos limitados
	Úlcera péptica	No significativa
	Insuficiencia cardíaca congestiva	*
	Enfermedad del tejido conectivo	No significativa
	Enfermedad hepática leve	Casos limitados
	Enfermedad cerebrovascular	1
	Diabetes mellitus	2
	Enfermedad pulmonar crónica	2
Enfermedad vascular periférica	2	
2	Hemiplejía o paraplejía	Casos limitados
	Leucemia	Casos limitados
	Cualquier tumor	2
	Diabetes con complicaciones crónicas	3
	Enfermedad renal moderada o grave	7
Linfoma	No significativa	
3	Enfermedad hepática moderada o grave	Casos limitados
6	Sida	Casos limitados
	Tumor sólido metastático	5

1.3.1.3 Índice Sencillo de Comorbilidad (ISC)

Con el objetivo de crear un índice de comorbilidad abreviado y sencillo que tuviera valor pronóstico en el SCA, Sanchis et al.²⁹, estudiaron una cohorte de 1017 pacientes ingresados consecutivamente por SCASEST, en la que se evaluó el valor pronóstico de la comorbilidad en este contexto, medida con diferentes Índices Charlson, EAC y el nuevo ISC. Este índice sencillo incluye cinco comorbilidades: insuficiencia renal, demencia, enfermedad arterial periférica, insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) e IAM previos(*Figura 1.3*); este índice, demostró tener una capacidad tanto de discriminación como de reclasificación del riesgo tan buena como los otros dos índices más complejos de comorbilidad previamente expuestos y ampliamente utilizados para la estratificación del riesgo en el SCA²⁹. Además, un hecho interesante en este estudio es que en el subgrupo de pacientes con mayor comorbilidad se realizaron menos coronariografías, siendo la mortalidad a 1 año en este contexto significativamente mayor. No obstante, dentro del subgrupo con mayor comorbilidad, la revascularización mejoró el pronóstico, lo cual parece contradecir la tendencia habitual a mantener una actitud conservadora ante estos enfermos.

Comorbidities of prognostic impact in NSTEMACS				
NSTEMACS One-year mortality				
	HR	95% CI	p	puntos
Comorbidity				
•Prior myocardial infarction	1.5	1.0-2.2	0.07	1
•Prior heart failure	2.6	1.6-4.3	0.0001	2
•Peripheral artery disease	2.1	1.3-3.5	0.004	2
•Dementia	2.9	1.1-7.4	0.03	2
•Renal failure				
mild (creatinine >1,3;<3)	1.6	1.1-2.6	0.03	1
severe (creatinine ≥3)	3.5	1.7-7.0	0.0005	3
Simple index (1 a 3 points; HR=1.55, IC95%=1.38-1.73, p=0.0001)				

Figura 1.3. Índice sencillo de comorbilidad (Adaptada con permiso de Sanchis et al.)²⁹

1.3.2 Dependencia/Discapacidad

La dependencia es un término que engloba distintos aspectos como pueden ser la dependencia para actividades básicas de la vida diaria (ABVD) y actividades instrumentadas de la vida diaria (AIVD). La dependencia para las ABVD hace referencia a la necesidad de ayuda para realizar actividades básicas como ir al aseo, vestirse, comer o caminar. La dependencia instrumental se define por la necesidad de ayuda para tareas básicas del tipo de uso del teléfono, transporte, ir de compras, toma de medicamentos o manejo del dinero⁵. En general, el grado de dependencia para las actividades de la vida diaria, ha demostrado predecir el grado de deterioro funcional futuro, así como las necesidades de apoyo y la mortalidad en una población no seleccionada de personas mayores (n=1022) residentes en la comunidad. Si este declive funcional

1. Introducción

se reconoce desde estadios incipientes, se podría iniciar una acción preventiva precoz del mismo^{32,33}.

Por otro lado, la Organización Mundial de la Salud, OMS (WHO 1980), elaboró la Clasificación Internacional del Funcionamiento, de la Discapacidad y de la Salud, definiéndose la discapacidad en términos de pérdida de la habilidad o capacidad para llevar a cabo distintas actividades de la vida diaria con cierta normalidad. Por otro lado se describe que determinados factores sociales y culturales (como pueden ser edad, sexo, nivel socioeconómico etc.), pueden influir negativamente en la aparición de discapacidad en personas de edad avanzada³⁴.

En todo caso, supone un reto en la práctica clínica actual, alcanzar un acuerdo entre los distintos conceptos que expliquen la transición entre capacidad y discapacidad, así como la aceptación de que este proceso no es necesariamente lineal sino que pudiera ser circular o multidireccional. Además, existe poco consenso sobre la mejor forma de cuantificar el grado de discapacidad y la aparición de dependencia, habiéndose diseñado diferentes escalas entre las que destacan:

-Índice de Katz³⁵

-Índice de Barthel³⁶

-Índice de Actividades de la Vida Diaria o Índice de Katz³⁷

-Escala de Incapacidad Física de la Cruz Roja³²

-Índice de Lawton y Brody³⁸

1.3.2.1 Índice de Katz

En 1963, Katz et al.³⁵, elaboraron una escala basada en el concepto de ABVD para medir la capacidad de realización de las mismas, escala que logró ser pionera en este campo. El concepto que subyace al Índice de Katz es que el funcionamiento humano se desarrolla en un determinado orden, en el que la pérdida de funciones complejas es lo primero que ocurre³⁵.

El Índice de Katz analiza las AVBD necesarias para la independencia en el autocuidado, de manera que su deterioro implica la necesidad de ayuda de otra persona. Cada actividad (6 ítems) es evaluada de forma dicotómica (es decir, la persona hace la actividad o no la hace), no permite estudiar de forma detallada la capacidad intermedia para efectuar la actividad. Este índice se puede puntuar de dos formas: una, considerando los ítems individualmente, de manera que se de 0 puntos cuando la actividad es realizada de forma independiente y 1 punto si la actividad se realiza con ayuda o no se realiza. Otra manera de puntuar es la descrita por los autores en la versión original, considerando los ítems agrupados para obtener grados A, B, C etc. de independencia.

Presenta 8 posibles niveles que son: a) independiente para todas sus funciones; b) independiente en todas las funciones menos una de ellas; c) independiente en todas las funciones menos en el baño y otra cualquiera; d) independiente en todas las funciones menos en el baño, vestido y otra cualquiera; e) independiente en todas las funciones menos en el baño, vestido,

uso del retrete y otra cualquiera; f) independencia en todas las funciones menos en el baño, vestido, uso del retrete, movilidad y otra cualquiera de las dos restantes; g) dependiente en todas las funciones y h) dependiente en al menos dos funciones, pero no clasificable como c, d, e, o f.

1.3.2.2 Escala de Barthel

La escala de Barthel fue diseñada también para evaluar las ABVD, pero en este caso el análisis de las actividades no es dicotómica, por lo que permite estudiar situaciones de ayuda intermedia (es útil por ejemplo, para cuantificar los progresos en un programa de rehabilitación). Ésta es la versión más popular y más utilizada en el ámbito de la rehabilitación y de la geriatría.

Además, existe una versión modificada de la escala de Barthel,³³ que a diferencia de la versión original, adapta las puntuaciones de algunos ítems (diferencia algunas actividades, dándole más capacidad discriminativa a la escala) (p. ej., distingue entre comer y beber, vestirse la parte superior o la inferior del cuerpo), también incluye ítems que permiten evaluar si el paciente necesita ayuda para realizarlas. Ambas versiones son equivalentes y puntúan un máximo de 100. Esta versión ha demostrado tener una buena correlación entre la puntuación obtenida en el índice y el tiempo necesario de ayuda diaria que el paciente podría requerir. Así, una puntuación de 61 puntos se estima que requiere unas 2 horas de ayuda al día.

Por otro lado, se ha demostrado que este índice tiene un valor pronóstico independiente para predecir la mortalidad a largo plazo, así como la mortalidad hospitalaria en el contexto del SCA. En un estudio de 152 pacientes mayores de 65 años que ingresaron con SCASEST en un único centro, se observó que no sólo la Escala de Barthel fue mayor en aquellos pacientes que fallecieron durante el ingreso hospitalario sino que además demostró ser un buen predictor independiente de mortalidad intrahospitalaria (Odds ratio (OR)=1,075; intervalo de confianza (IC) del 95%=1,029-1,109; p=0,001)^{24,39}.

En cuanto a las AIVD, la escala más ampliamente utilizada es creada por Lawton y Brody en 1969. Dicha escala se compone de 8 actividades consideradas instrumentales para poder vivir de manera independiente, por ejemplo cocinar, ir de compras y manejar la economía³⁸.

1.3.2.3 Escala de Lawton y Brody

Esta escala evalúa las actividades instrumentales propias del medio extra hospitalario y necesarias para vivir solo. Su normalidad suele ser indicativa de integridad de las actividades básicas para el autocuidado y del estado mental (es útil en programas de *screening* de ancianos de riesgo en la comunidad). Hay tres actividades que en la cultura occidental son más propias de mujeres (comida, tareas del hogar, lavar ropa); por ello, los autores de la escala admiten que en los hombres estas actividades puedan suprimirse de la evaluación, de esta manera existirá una puntuación total para hombres y otra para mujeres (se

considera anormal <5 en hombre y <8 en mujer)³⁴. El deterioro de las AIVD, medido con el índice de Lawton, es predictivo de deterioro de las actividades básicas, durante un ingreso hospitalario; por ello, algunos autores han sugerido que este índice puede ser un indicador de fragilidad³⁷.

1.3.3 Deterioro cognitivo

El deterioro cognitivo es un estado de disminución de las funciones cerebrales que ocurre en la senescencia y se caracteriza por la pérdida de memoria, enlentecimiento en la velocidad de procesamiento de la información, cierto decremento en la capacidad para codificar, almacenar y evocar informaciones nuevas y deterioro de funciones cognitivas tales como afasia, apraxia y agnosia. La definición más común del deterioro cognitivo engloba una queja subjetiva de pérdida de memoria con pérdida de memoria objetivada, así como ausencia de dependencia para ABVD y AIVD^{5,40}.

Si el deterioro cognitivo en el anciano normal es mínimo y puede ser compensado por la experiencia vital, su interés práctico parece relativo. Sin embargo, comienza a ser un problema determinante cuando este deterioro de funciones merma su calidad de vida.

La valoración del estado cognitivo es importante dado que el deterioro cognitivo en el anciano puede llegar hasta una prevalencia del 20% en pacientes mayores de 80 años⁴¹. Para ello existen una serie de cuestionarios, siendo el más ampliamente utilizado el de Pfeiffer^{42,43}, que se compone de una serie de

preguntas y en el que si hay más de 4 errores se considera que existe deterioro cognitivo, como se explica a continuación. Los cuestionarios más frecuentemente utilizados para evaluar la esfera mental del anciano se resumen en la Tabla 1.4.

Tabla 1.4. Cuestionarios para evaluar la esfera mental del anciano.

- Cuestionario de Pfeiffer (Short Portable Mental Status Questionnaire)
- Mini-Mental State Examination de Folstein (MMSE)
- Mini-Examen Cognoscitivo de Lobo (MEC)
- Test del reloj
- Set-test
- Test de los siete minutos

1.3.3.1 Cuestionario de Pfeiffer (Short Portable Mental Status Questionnaire)

El Cuestionario de Pfeiffer, al igual que el Mini-Mental State Examination de Folstein y el Mini examen cognoscitivo de Lobo, evalúa la función cognitiva y su alteración indica únicamente que puede existir deterioro cognitivo, el cual puede ser una manifestación de diversas enfermedades o síndromes (delirium, depresión, demencia, etc.). Es un cuestionario rápido de screening, que se utiliza para la detección de trastorno cognitivo en pacientes en los que se sospecha que éste pueda existir, debiendo posteriormente estudiarse con profundidad la causa del mismo.

1. Introducción

Este síndrome geriátrico es muy frecuente entre la población anciana incluso en ausencia de demencia, y se ha descrito un aumento de riesgo de mortalidad en todos los estudios que han evaluado esta asociación. El estudio ESTHER, un estudio observacional alemán en el que se incluyeron 1622 pacientes con edad ≥ 70 años en los que se evaluó la función cognitiva con un screening telefónico, y a los que se realizó un seguimiento de 6,1 años, se observó que los pacientes con mayor grado de deterioro cognitivo presentaron un mayor riesgo de mortalidad tras ajustar por múltiples factores confusores, con una asociación monotónica inversa entre la función cognitiva y mortalidad (Hazard ratio (HR)=1,62; IC=1,13-2,33). Estos datos ponen de relieve que el deterioro cognitivo es un predictor independiente de mortalidad y que el hecho de evaluar la función cognitiva en pacientes ancianos nos puede proporcionar información pronóstica relevante⁴⁴.

Además, la coexistencia de deterioro cognitivo con otras entidades como la depresión, demencia y delirium, es un factor de mal pronóstico a corto plazo en este tipo de pacientes. En un estudio llevado a cabo en Canadá, en 247 residentes de la comunidad con edad ≥ 65 años, se evaluaron la mortalidad a los 6 meses y su relación con el deterioro funcional (pérdida de 10 puntos en la Escala de Barthel), y el deterioro cognitivo (pérdida de 3 puntos en el Mini-Mental State Examination). A los 6 meses, el 10% de 274 había muerto, el 19% de los 233 había experimentado el declive funcional, y el 17% de los 246 había desarrollado deterioro cognitivo. Se observó que dichos síndromes geriátricos no

sólo tuvieron una relación estadísticamente significativa entre ellos, sino también con la mortalidad a 6 meses⁴⁵.

1.3.4 Desnutrición

La desnutrición se define como la pérdida inintencionada de peso o un índice de masa corporal (IMC) bajo. La población anciana constituye el grupo con mayor prevalencia de desnutrición en las sociedades desarrolladas y ésta se asocia con un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad, así como a un empeoramiento de la calidad de vida y la capacidad funcional⁴⁶⁻⁵⁰. Adquirir el hábito de evaluar el estado nutricional de los pacientes ancianos, así como poner en marcha medidas para prevenir el estado de desnutrición, debe ser un objetivo en nuestra práctica clínica diaria.

En la valoración nutricional, debe realizarse la medición sistemática del peso y la talla, siendo la pérdida de peso y su diferencia con el valor anterior el primer indicador de sospecha de malnutrición. Asimismo, hay datos de la historia clínica que constituyen factores de riesgo de malnutrición como son la dificultad en la deglución; signos de deshidratación; presencia de enfermedades concomitantes; polimedicación; ansiedad, depresión y anorexia, la situación socioeconómica y la capacidad funcional etc.

Por otro lado, existen escalas de evaluación rápida del estado nutricional, siendo el Mini Nutritional Assessment (MNA), la más ampliamente utilizada. (Tabla 1.5).

Tabla 1.5. Mini Nutritional Assessment (MNA).

- Medidas Antropométricas: peso; talla, pérdida de peso.
- Evaluación Global: 6 preguntas sobre el estilo de vida, la medicación y la movilidad.
- Evaluación nutricional: 8 preguntas sobre el número de comidas, la ingesta de alimentos y líquidos y la autonomía para comer.
- Evaluación subjetiva: Preguntas sobre autopercepción de la salud y la nutrición.

Respecto a los signos y síntomas que nos permiten detectar desnutrición, los más importantes son: la atrofia muscular y sarcopenia (se deben valorar la musculatura como deltoides, cuádriceps, circunferencia de la pantorrilla etc.), la pérdida de grasa subcutánea (existencia o no de panículo adiposo), el estado de hidratación, de edemas periféricos que puedan ser consecuencia de hipoproteinemia, así como distintos signos y síntomas característicos del déficit de determinados micronutrientes que puedan afectar a piel, mucosas, sistema nervioso central y periférico etc.

Un parámetro importante es el porcentaje de pérdida de peso (%) que se calcula de la siguiente manera ($\frac{\text{peso habitual} - \text{peso actual}}{\text{peso habitual}} \times 100$). Se valora como la pérdida involuntaria de peso en relación a un espacio de tiempo.

El IMC se calcula con el peso y la talla de la siguiente forma ($\text{IMC} = \frac{\text{peso (kg)}}{\text{altura (m}^2\text{)}}$). En adultos menores de 65 años, se clasifica como desnutrición un IMC por debajo de 18,5 kg/m², en los mayores de 65 de 20 kg/m² y es óptimo entre 22-27 kg/m².

Respecto a los biomarcadores que nos permiten detectar la desnutrición encontramos los bajo niveles de albúmina y prealbúmina, la anemia y el déficit de vitaminas y micronutrientes. El parámetro más utilizado para valorar el estado nutricional ha sido la albúmina sérica, ampliamente validada en diferentes estudios y diversas poblaciones como indicador pronóstico. El rango normal es de 3,4 a 5,4 gramos por decilitro (g/dL), aunque los rangos de los valores normales pueden variar ligeramente entre diferentes laboratorios. Tiene como inconveniente una vida media larga (20 días), por lo que no es un buen indicador de desnutrición aguda, siendo poco sensible a modificaciones recientes en el estado nutricional. Aunque sus valores se ven afectados por factores no nutricionales como procesos inflamatorios, hepatopatía, insuficiencia renal, deshidratación etc., es un buen marcador del estado nutricional⁵¹⁻⁵³.

Respecto a la prealbúmina, hay estudios que han demostrado que tiene un valor pronóstico en pacientes con enfermedad cardiovascular. En un estudio de 142 pacientes ancianos ambulatorios con ICC no diabéticos, en los que se determinó una amplia variedad de biomarcadores, la prealbúmina mejoró la predicción del riesgo de muerte (HR=0,49; IC del 95%=0,31-0,76; p=0,002) y además fue un potente predictor de mortalidad que mejoró significativamente la capacidad discriminativa del modelo clínico elaborado en este estudio. Existen otros parámetros analíticos para el diagnóstico de desnutrición, aunque su determinación rutinaria no se recomienda para el screening de la misma; dentro de éstos podemos encontrar mayores valores de ancho de distribución

eritrocitaria, así como déficit de hierro y otros micronutrientes y vitaminas D, B12, folatos etc., en este contexto⁵³.

En resumen, la asociación entre mortalidad y desnutrición en el anciano es consistente en todos los estudios publicados a pesar de las distintas definiciones empleadas, siendo el IMC bajo un predictor potente de la misma^{49,54,55}.

La valoración nutricional por tanto, es un instrumento que permite identificar a aquellos pacientes que se beneficiarían de una intervención nutricional especializada, así como aquellos subgrupos con mayor riesgo de mortalidad y eventos durante el seguimiento^{49,56,57}.

1.3.5 Depresión

La depresión es un diagnóstico psiquiátrico que describe un trastorno del estado de ánimo, transitorio o permanente, caracterizado por sentimientos de abatimiento, infelicidad y culpabilidad, además de provocar una incapacidad total o parcial para disfrutar de las cosas y de los acontecimientos de la vida cotidiana (anhedonia).

En la valoración de la esfera afectiva en el anciano, hay que tener en cuenta que la depresión es el trastorno psiquiátrico más frecuente en esta población y que los síntomas depresivos y alteraciones del estado de ánimo pueden llegar hasta un 20% en los hombres y un 40% en mujeres, con una importante repercusión en la calidad de vida, la situación funcional y cognitiva,

además de suponer múltiples consultas médicas y ser un factor que puede alargar la estancia hospitalaria. Hay diversas escalas para valorar la depresión como se muestra en la Tabla 1.6^{57,58}.

Tabla 1.6. Escalas para valorar depresión.	
<ul style="list-style-type: none">• Escala de Depresión Geriátrica de Yesavage• Inventario de Depresión de Hamilton• Inventario de Depresión de Beck	<ul style="list-style-type: none">• Escala de Zung• Escala de Cornell de Depresión en la Demencia• Escala de Depresión y Ansiedad de Goldberg

1.4 Fragilidad

El estado de fragilidad se define como una respuesta disminuida a situaciones de estrés, como es la enfermedad, que aparece en algunos pacientes ancianos. Se trata de un estado biológico que incrementa la vulnerabilidad y por tanto explicaría el aumento de la mortalidad relacionada con la edad más allá de la propia edad, ya que la vejez no es sinónimo de fragilidad. Sin embargo, el concepto de fragilidad sigue sin estar totalmente establecido⁵⁹. En los últimos años se han desarrollado diferentes escalas para su valoración y ésta se puede enfocar desde distintas perspectivas: la perspectiva biomédica que es probablemente la más ampliamente establecida (Fried, 2001)⁶⁰, y la definición holística (bio-psico-social) que considera también aspectos psicológicos y socio-económicos de los pacientes (Rockwood, 1994)⁶¹.

Se ha demostrado que los pacientes ancianos frágiles, tienen un mayor riesgo de sufrir un deterioro funcional importante, incluso es posible que no puedan volver a recuperar su capacidad funcional basal tras una hospitalización, todo ello en ausencia de factores desencadenantes fácilmente identificables. Por tanto, los ancianos frágiles constituyen un grupo de pacientes que supone un reto en la práctica clínica diaria, ya que son pacientes complejos y con menos capacidad para tolerar intervenciones de cualquier tipo. El conocimiento clínico del síndrome de fragilidad, tanto de su base biológica como del riesgo de eventos adversos que conlleva, podría mejorar la atención y las decisiones clínicas sobre estos pacientes.

Si nos remontamos a la historia de las definiciones de la fragilidad, se podría decir que el primer esfuerzo para medir la misma, fue el llevado a cabo por Fried et al.⁶⁰, en 2001 quienes desarrollaron y aplicaron una definición operativa del síndrome clínico de fragilidad utilizando los datos del Cardiovascular Health Study (CHS). Este estudio se llevó a cabo en una población americana de personas mayores de 65 años, que cumplían tres o más de los cinco criterios propuestos por Fried (pérdida de peso no intencionada en el último año, fatiga crónica autorreferida, disminución de la fuerza de prensión, velocidad lenta de marcha y baja actividad física). Los pre-frágiles se caracterizaron por presentar uno o dos de los criterios previamente expuestos.

1.4.1 Fisiopatología de la fragilidad

Los mecanismos involucrados en el estado de fragilidad no están bien definidos. En los últimos años, se han producido avances en la identificación de factores biológicos, físicos y fisiológicos que subyacen en la comprensión de la vulnerabilidad de algunos subgrupos de pacientes ancianos. Se han descrito déficits a distintos niveles, en particular en el sistema nervioso, endocrino y músculo-esquelético, así como en múltiples sistemas fisiológicos, sobre todo en aquellos implicados en mecanismos de respuesta a situaciones de estrés⁶²(*Figura 1.4*). En el intento de representar estos mecanismos, se ha sugerido la posibilidad de crear un perfil bioquímico⁶³ en el paciente frágil que consistiría en la elevación de marcadores inflamatorios, marcadores de hipercoagulabilidad,

alteraciones hormonales y nutricionales. Sin embargo, a pesar de estos intentos, la definición de fragilidad más utilizada se basa en la realización de cuestionarios y pruebas físicas, y no en la cuantificación de biomarcadores.

1.4.2 Biomarcadores de fragilidad

1.4.2.1 Biomarcadores inflamatorios y de coagulación

Se ha observado una relación entre los marcadores de inflamación y la fragilidad, y es bien conocido que la exposición crónica a mediadores inflamatorios conlleva a múltiples alteraciones fisiológicas, a pesar de que no se ha demostrado que la activación de vías inflamatorias se asocie con eventos adversos.

Hay estudios que han demostrado que los adultos mayores frágiles presentan unos niveles séricos mayores de proteína C reactiva (PCR) que es un marcador clásico de inflamación, así como incremento de los niveles de marcadores de coagulación que traducen una tendencia a la hipercoagulabilidad sanguínea, como el factor VIII y el dímero D, en comparación con individuos mayores no frágiles.

Por otro lado, citocinas como el factor de necrosis tumoral (TNF)⁶⁴ alfa, la interleuquina-1 (IL-1), el interferón (INF) gamma han mostrado relacionarse con la anorexia del envejecimiento, el estado nutricional y la masa muscular⁶⁵. Niveles séricos elevados de interleuquina-6 (IL-6), PCR e IL-1 se asocian significativamente con la disminución de la fuerza muscular y el rendimiento

físico y niveles altos de TNF alfa e IL-6 se han relacionado con fragilidad y enfermedad cardiovascular. Tanto la IL-6 como el Factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1), así como la interacción entre ambos, se han descrito como predictores de fuerza muscular y de presión manual. En un estudio en mujeres de edad avanzada con niveles altos de IL-6 y bajos de IGF-1, este subgrupo de pacientes tenía mayor limitación en la marcha, así como dificultades para la realización de las ABVD y AIVD, por lo que se postula que la combinación de ambos factores podría suponer un mayor riesgo de discapacidad y mortalidad al traducir un posible efecto sumatorio de la desregulación del sistema inmune y endocrino⁶⁶. A pesar de estos datos, actualmente se desconoce la causa que conduce de un estado inflamatorio a la discapacidad, habiendo teorías que sugieren que los marcadores inflamatorios podrían ocasionar un déficit funcional a través de sus efectos catabólicos sobre el músculo⁶⁷.

1.4.2.2 Biomarcadores endocrinos

Respecto a los biomarcadores endocrinos, existe evidencia reciente de que la resistencia insulínica es un elemento clave en la incidencia de la fragilidad⁶⁸. Otros marcadores relacionados con la deficiencia del sistema músculo-esquelético en el adulto de edad avanzada son: los bajos niveles de sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA-S), que es la molécula que actúa como primer mensajero en la secreción de la hormona de crecimiento, teniendo un papel

importante en el mantenimiento de la masa muscular, y el déficit de vitamina D. El déficit de vitamina D es común en ancianos y tiene un papel importante en el mantenimiento de la masa muscular, y se asocia con la disminución de la función muscular, caídas, fracturas de fémur y sarcopenia⁶⁵, componente fundamental de la fragilidad fisiológica. También se han detectado niveles más altos de cortisol, que puede influir adicionalmente en el deterioro del músculo esquelético^{64,68-71}.

1.4.2.3 Biomarcadores cardiovasculares: N-terminal pro-péptido natriurético cerebral (NT-proBNP) y Troponina

Los péptidos natriuréticos son predictores de mortalidad bien conocidos tras un SCA, sobretodo en la presencia de necrosis miocárdica, siendo indicativos de disfunción sistólica y diastólica, habiendo demostrado también en ancianos ser marcadores pronósticos de mortalidad incluso en ausencia de enfermedad cardiovascular. Dado que el corazón del anciano se caracteriza por un aumento de apoptosis y fibrosis miocárdica, tal vez el mecanismo subyacente⁷²⁻⁷⁵ a esta relación puedan ser la fragilidad y la fibrosis miocárdica. Estudios futuros en pacientes frágiles con y sin enfermedad cardiovascular podrían aclarar el valor pronóstico adicional de los péptidos natriuréticos podrían tener en este contexto de pacientes ancianos vulnerables.

La elevación de troponina se asocia con una mayor mortalidad en paciente con IAM, ICC, EC estable, trombo embolismo pulmonar, accidente

cerebrovascular (ACV) isquémico, hemorragia cerebral, hemorragia subaracnoidea, endocarditis infecciosa, insuficiencia renal terminal y en el paciente crítico.

Chong et al.⁷⁶, demostraron que en 102 pacientes mayores de 60 años sometidos a cirugía ortopédica de urgencia, el aumento postoperatorio de la troponina I, se asoció con un aumento significativo de la mortalidad por todas las causas al año de seguimiento (OR=12,0;IC del 95%=1,4-104,8;p=0,025). En otro estudio llevado a cabo por Ausset et al.⁷⁷, en 88 pacientes consecutivos sometidos a cirugía de cadera que la elevación de la troponina I después de la cirugía de forma independiente aumentó significativamente la mortalidad a 1 año (OR=41,4; IC del 95%=5,4-320,4), por lo que estos autores concluyen que el aumento de troponina I es común después de una cirugía de cadera y se asocia con una incidencia 10 veces mayor de eventos adversos cardiovasculares a largo plazo en comparación con los pacientes con troponina normal (45% frente a 4%).

Sin embargo, en un estudio prospectivo de 33 pacientes frágiles con una edad media de $85,8 \pm 9,6$ años que acudieron a un hospital Australiano para la realización de una intervención ortopédica urgente no se encontró asociación entre los niveles de troponina y NT-proBNP y la mortalidad a los 6 meses de seguimiento^{78,79}. Un tercio de los pacientes tuvieron una elevación de la troponina preoperatoria y el 60,6% presentaron una elevación postoperatoria. La mortalidad a los 30 días de la cirugía fue de 15,2%, llegando a un 39,4% a los 6

1. Introducción

meses con un 46,2% de causa cardíaca, sin diferencias entre los grupos con y sin elevación de troponina. No obstante, el pequeño número muestral no nos permite extraer conclusiones sólidas.

Por lo tanto, aunque la determinación de troponina y NT-proBNP ha demostrado tener valor predictivo de mortalidad en múltiples escenarios, sobretodo en el contexto de la patología cardiovascular, sin embargo no hay evidencia sólida que justifique su determinación sistemática en pacientes ancianos vulnerables como marcadores pronósticos, sino de forma individualizada y en determinados contextos clínicos.

En resumen, la fragilidad implicaría un estado de desregulación multisistémica en el paciente de edad avanzada que aglutinaría una serie de disfunciones a varios niveles:

- a) Aumento de la actividad inflamatoria^{70,71} con aumento de niveles de marcadores de inflamación.
- b) Una situación de hipercoagulabilidad con aumento de marcadores de coagulación y disminución de marcadores de fibrinólisis⁷¹.
- c) Desregulación de algunas vías endocrinas^{68,69,80,81}, como el déficit de vitamina D ligado a sarcopenia, disminución de la DHEA y alteraciones en la homeostasis de la glucosa.
- d) Disfunción de los sistemas cardiovasculares o renales^{82,83}.
- e) Déficits nutricionales⁸⁴.

- f) Aumento de péptidos natriuréticos y otros marcadores de daño miocárdico.

A pesar de los múltiples estudios enfocados en la evaluación de marcadores biológicos que subyacen en el contexto de la fragilidad, en la actualidad no existe un biomarcador específico o un perfil bioquímico característico del síndrome de fragilidad, por lo que se requieren futuros estudios que permitan aclarar el papel de los distintos biomarcadores en este contexto, si su identificación podría tener utilidad clínica en cuanto a estratificación y reclasificación del riesgo, así como su aplicabilidad con fines diagnósticos y terapéuticos.

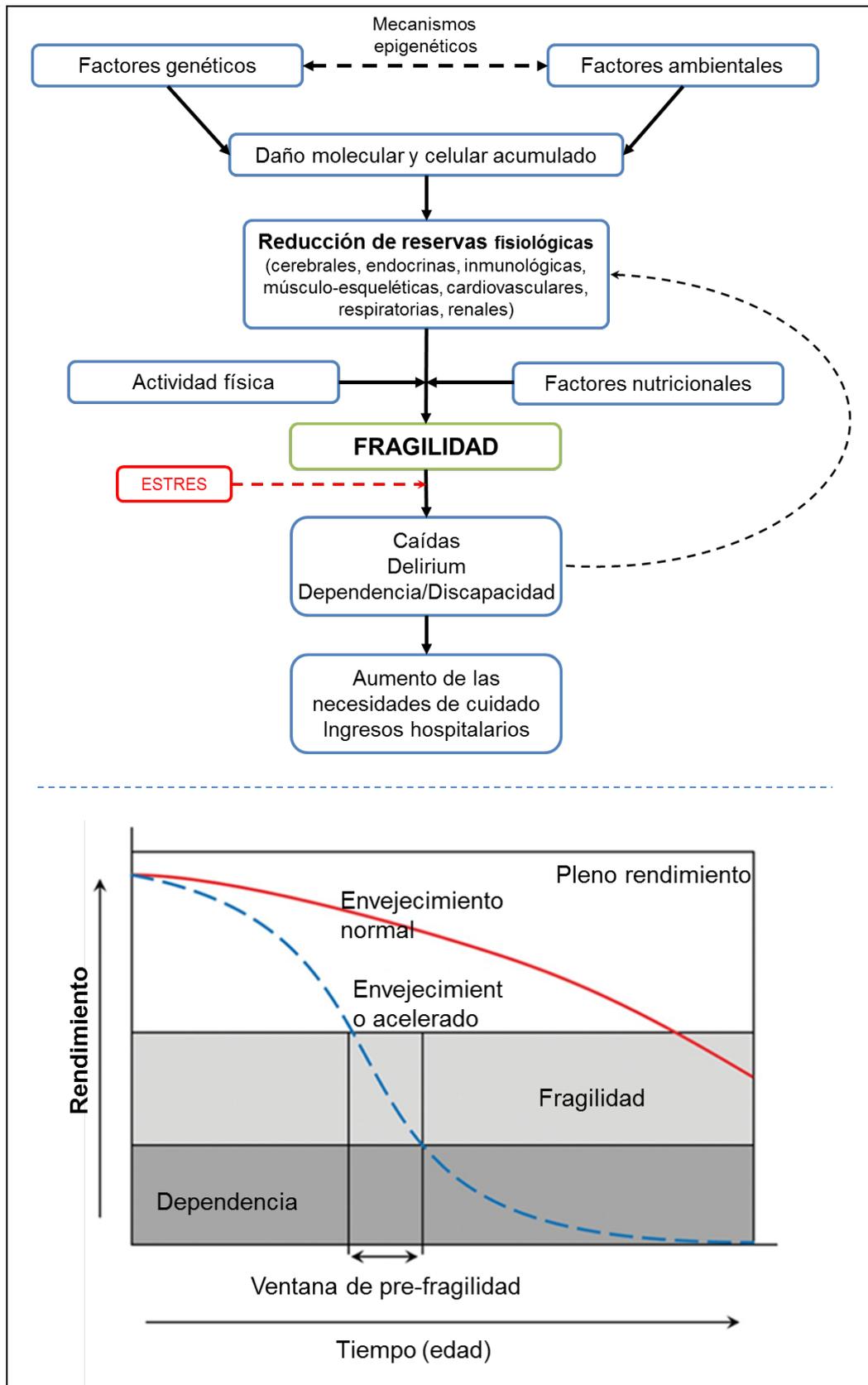


Figura 1.4. Definición y fisiopatología de la fragilidad^{63,85}

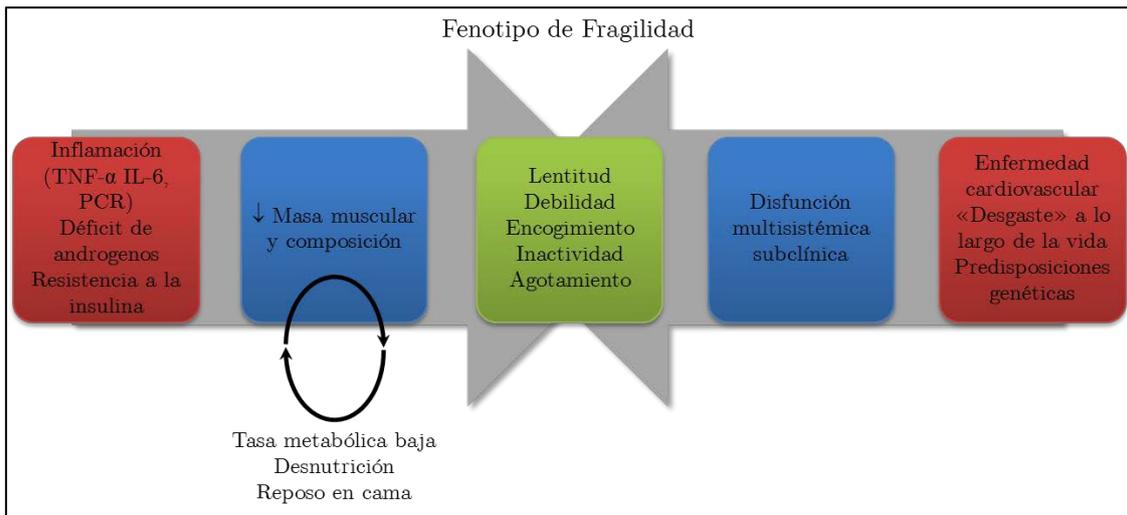


Figura 1.5. Dos de las vías que conducen a la fragilidad.

Los cambios biológicos basales asociados a la edad combinados con la enfermedad subclínica del «desgaste» a largo plazo, dan lugar a los signos y síntomas del fenotipo de fragilidad

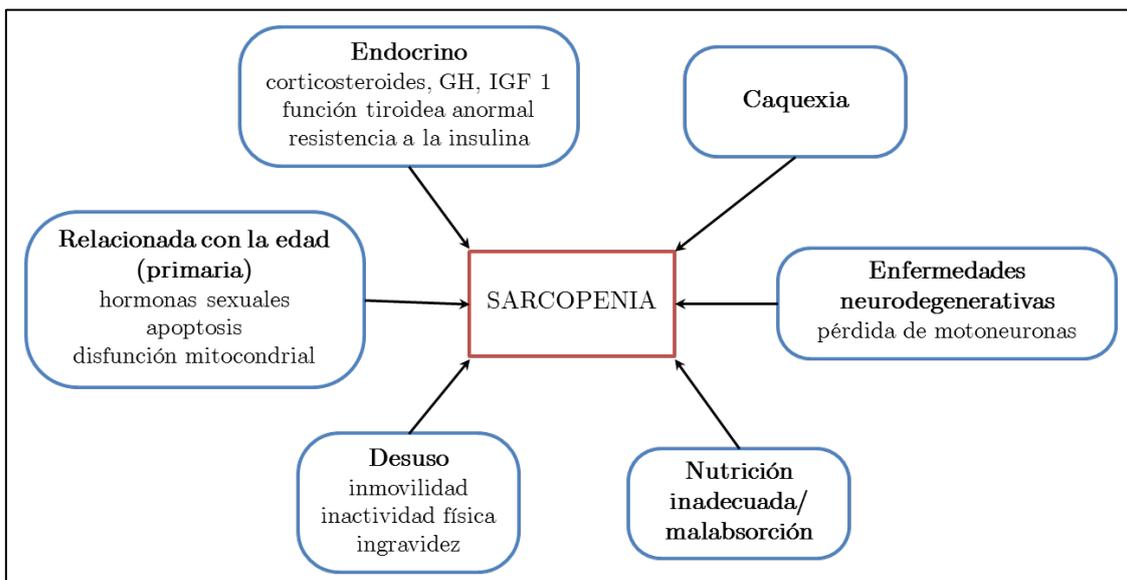


Figura 1.6. Factores que conducen a la sarcopenia, componente del fenotipo de fragilidad

1.4.3 Prevalencia e impacto pronóstico de la fragilidad

El anciano frágil se caracteriza entre otras cosas, por presentar síndromes geriátricos que aparte de ser indicadores de fragilidad per se, son predictores de morbimortalidad y declive funcional, pudiendo generar consecuencias más graves que la propia enfermedad que ha motivado el ingreso. Si un anciano frágil sufre una hospitalización, dichos síndromes geriátricos no sólo pueden empeorar sino que pueden ser fuente de incapacidad y declive funcional⁸⁶.

La prevalencia a nivel mundial de la fragilidad se sitúa entre el 7 y el 28%, diferencias que se justifican por los diversos criterios de fragilidad utilizados según los distintos grupos de estudio. Aplicando la escala de fragilidad más comúnmente utilizada y validada por la población del CHS, se describió que aproximadamente el 7% de la población que vivía en la comunidad era frágil, un 44% intermedia y un 46% no frágiles^{60,63}. La prevalencia se estima aún mayor en aquellos pacientes que ingresan en el hospital por alguna patología aguda y aumenta con la edad, por lo que hasta el 30% de la población cumple criterios de fragilidad a los 90 años⁸⁷.

En los pacientes ancianos sin discapacidad se ha descrito una prevalencia entre el 10-11% y si consideramos frágil a personas con discapacidad moderada la prevalencia real se situaría en torno a un 30-40%. Estudios recientes llevados a cabo en población estadounidense, indican que el 7% de la población mayor de 65 años y el 30% de los mayores de 80 años son frágiles. La prevalencia se estima aún mayor en aquellos pacientes que ingresan en el hospital por alguna

patología aguda y aumenta con la edad, por lo que hasta el 30% de la población cumple criterios de fragilidad a los 90 años⁸⁸.

En la Iniciativa de Salud de Estudio observacional de la Mujer⁸⁹, con la participación de más de 40000 mujeres de 65 a 70 años de edad al inicio del estudio, se documentó utilizando los criterios de fragilidad de referencia (Criterios de Fried del CHS) estuvo presente en el 16,3% y la prefragilidad (considerada como tal cuando se cumplían 1-2 criterios de Fried) se identificó en el 28,3%. La incidencia de la fragilidad a los tres años fue del 14,8%. Las mujeres que se convirtieron en frágiles durante el seguimiento eran de mayor edad, con menor nivel socioeconómico y más tendencia a ser fumadoras y en uso de terapia hormonal. La mortalidad fue mayor en las frágiles (HR=1,71; IC del 95 %=1,48-1,97). La fragilidad también fue predictora de fracturas de cadera, discapacidad y hospitalización tras realizar un ajuste por comorbilidades. (*Apartado Anexo Figura A1.1. Relación entre fragilidad y pronóstico*).

1.4.4 Evaluación de la fragilidad

Existen distintos instrumentos de medida de la fragilidad. Dentro de las escalas más utilizadas podemos encontrar el Fenotipo de Fried extraído del CHS, el Índice de Green, y el Índice de fragilidad de Rockwood⁹⁰ entre otros, y es de destacar que en los últimos años se han publicado numerosos estudios con nuevos instrumentos emergentes de medida de la fragilidad, que deberán ser validados en un futuro.

1.4.4.1 Fenotipo de Fried

Los criterios de fragilidad mayormente aceptados son los introducidos por Fried et al.⁶⁰ en 2001 que surgieron de un estudio americano que incluyó a más de 5000 hombres y mujeres de edad mayor igual a 65 años. Fried define el fenotipo de fragilidad si se cumplen tres o más de cinco criterios, acuñando el término de prefragilidad si se cumplen menos 1-2 y ausencia de fragilidad si no se cumple ninguno. Estos 5 ítems establecidos fueron: a) pérdida de fuerza/debilidad (disminución de la fuerza de agarre medida con un dinamómetro de mano); b) velocidad de marcha lenta (>6-7 segundos para caminar 15 pasos); c) pérdida de peso inintencionada (≥ 5 por ciento del peso corporal en el año anterior); d) fatiga crónica autorreferida (respuesta positiva a la pregunta sobre el esfuerzo requerido para realizar las actividades diarias); e) baja actividad física (kilocalorías empleadas por semana: varones <383 kcal y mujeres <270 Kcal)⁶⁰.

1.4.4.2 Índice de Green

Green et al.⁹¹, evaluaron 159 pacientes ancianos con estenosis aórtica severa que se sometieron a implante de válvula aórtica percutánea (edad 86 ± 8 años). Para ello, utilizaron una versión modificada del fenotipo de fragilidad de Fried.

Este Índice de fragilidad incluyó 4 parámetros: a) velocidad de la marcha; b) fuerza de agarre; c) niveles de albúmina sérica (estratificada por cuartiles), y

d) actividades de la vida diaria, medidas mediante el Índice de Katz dicotomizado, como se refleja en la Tabla 1.4. La puntuación media fue de 5,3 y se dividió la cohorte en 2 grupos: frágiles y no frágiles. Se analizó el impacto de la fragilidad en los resultados del procedimiento (ACV, sangrado, complicaciones vasculares, insuficiencia renal aguda) así como en la mortalidad a los 30 días y al año.

La fragilidad no se asoció con variables clínicas tradicionalmente reconocidas o con el riesgo quirúrgico, ni tampoco hubo diferencias significativas en los resultados del procedimiento. Sin embargo, sí se asoció de forma independiente con una mayor estancia hospitalaria (9 ± 6 frente a 6 ± 5 días, respectivamente, $p=0,004$), así como con una mayor mortalidad a 1 año ($HR=3,5$; $IC_{95\%}= 1,4-8,5$; $p= 0,007$), lo que sugiere que podría ser un método adecuado para evaluar el riesgo de complicaciones perioperatorias tras un implante de válvula aórtica percutánea.

1.4.4.3 Otras medidas para valorar la fragilidad

1.4.4.3.1 Fragilidad como acúmulo de déficits

Clegg et al.⁹² y Mitnitski et al.⁹³, consideran la fragilidad como un acúmulo de déficits (signos, síntomas, enfermedades y discapacidades) que se combinan en una puntuación, que refleja la proporción de déficits potenciales presentes en una persona. Elaboraron un índice de fragilidad que aglutinaba la proporción de los déficits presentes en un momento determinado del individuo

1. Introducción

en el que se realizó una evaluación de salud, siendo el valor obtenido representativo del estado de salud y aplicable a distintas muestras poblacionales de adultos mayores canadienses.

Los autores proponen sintetizar el estado de salud del individuo así como su variabilidad al cuantificar los déficits (síntomas, enfermedades) e inferir su estado de salud o fragilidad según dicho cálculo. Crearon una Escala de “Fragilidad Clínica” de 7 puntos, que fue desarrollada y aplicada por primera vez en una muestra de adultos mayores del CHS con la finalidad de construir un índice de fragilidad para este grupo de población. Este índice consiste en una suma de 70 déficits y factores adicionales, y posteriormente ha sido adaptado y utilizado en estudios en distintos países. Metodológicamente, el índice se construye como un promedio aritmético simple al sumar el número de déficits que presenta un individuo y dividirlo entre el número total de déficits que se incluyen en el mismo. Por otro lado, el análisis de supervivencia de la cohorte del CHS durante un periodo de 5 años, apoyó la hipótesis de que la probabilidad de supervivencia se puede estimar a partir del valor índice de fragilidad y sin referencia a la edad cronológica⁹³.

1.4.4.3.2 Estudio de las Fracturas Osteoporóticas (Índice SOF)

Aunque las herramientas simples de medida pueden perder algunos matices, esto no implica que no puedan tener un valor predictivo similar o incluso superior a otros índices más complejos. El índice que se elaboró a partir

del estudio de fracturas osteoporóticas^{94,95}, con 3 parámetros, demostró ser útil para predecir el riesgo de caídas, fracturas, dependencia e incluso mortalidad siendo similar al Fenotipo de Fried del CHS.

Para elaborarlo se llevó a cabo un estudio en una cohorte prospectiva de 6701 mujeres de 69 años o más, con el objetivo de comparar el valor pronóstico de un índice sencillo con 3 componentes respecto a otros más complejos. Estos 3 parámetros son:

- a) Pérdida involuntaria de 5% o más entre su peso habitual y el peso en el momento de la evaluación.
- b) La incapacidad para levantarse de una silla 5 veces sin utilizar los brazos.
- c) Falta de energía identificada al responder "no" a la pregunta de la escala de depresión geriátrica "¿Se siente con energía?".

Se clasificó a la población en 3 grupos: frágil, intermedio y no frágil. Se consideró fragilidad ante la presencia de dos o más de los tres componentes, prefragilidad si sólo se cumplía uno y ausencia de fragilidad en caso de que no se cumpliera ninguno. Las caídas se reportaron cada 4 meses durante 1 año. Se consideró discapacidad si había uno más deterioros nuevos en el desempeño de las actividades instrumentales de la vida diaria durante 4 años, así como las fracturas que se evaluaron durante 9 años de seguimiento.

Al comparar el índice SOF con el Fenotipo de Fried del CHS, ambos se asociaron de forma similar a los eventos adversos. Se observó que las mujeres frágiles tenían un mayor riesgo ajustado por edad, de caídas recurrentes

(OR=2,4), discapacidad (OR=2,2-2,8), fracturas diferentes a fracturas de columna (HR=1,4-1,5), con fractura de cadera (HR=1,7-1,8) y con mortalidad (HR=2,4-2,7) ($p < 0,001$ para todos los modelos).

Por lo tanto, este índice sencillo predice con igual fiabilidad el riesgo de caídas, la discapacidad, la fractura y la muerte, y puede proporcionar una definición útil de la fragilidad de identificar a las mujeres de edad avanzada con riesgo de eventos adversos durante el seguimiento.

1.4.4.3.3 Score de fragilidad de Freiheit

Freiheit et al.⁹⁶, en 2010 desarrollaron un índice de fragilidad en una cohorte prospectiva de 364 pacientes mayores de 60 años con EC remitidos para la realización de un cateterismo cardiaco en un único hospital terciario canadiense entre 2003 y 2007. Este índice incluyó parámetros físicos, cognitivos, así como criterios psicosociales y demostró predecir la discapacidad así como la disminución de la calidad de vida durante el seguimiento. Los criterios de fragilidad se evaluaron previamente al procedimiento e incluyeron medidas de equilibrio y velocidad de la marcha, valoración cognitiva, cuestionarios de percepción de la salud, IMC, síntomas depresivos y situación social (si vivían solas). Evaluaron objetivos blandos como son la dependencia para ABVD y la calidad de vida autopercebida. Los 5 criterios (*Apartado Anexo Figura A1.2*) que se asociaron con mayor potencia con los objetivos fueron: la falta de equilibrio (RR=2,4; IC del 95%=1,4-4,0), el IMC anormal (RR=1,8; IC del

95%=1,1-3,0), alteración cognitiva valorada mediante el Test de trazado (RR=2,3; IC del 95%=1,3-4,2), los síntomas depresivos (RR=1,8; IC del 95%=1,1-3,1), y el hecho de vivir solo (RR=2,2; IC del 95%=1,3-3,8). Estos 5 criterios que demostraron un valor pronóstico independiente sirvieron para elaborar un índice de fragilidad, y se observó que los pacientes con tres o más criterios (frente a ninguno) estaban en mayor riesgo para desarrollar discapacidad (RR=10,4; IC del 95%=4,4-24,2) así como sufrir una disminución de su calidad de vida (RR=4,2; IC del 95%=2,3-7,4) al año de seguimiento. Se trata por tanto de un ejemplo de índice sencillo de fragilidad⁹⁷ que incluye criterios físicos, cognitivos y psicosociales.

1.4.4.3.4 Escala de Fragilidad de Edmonton

La escala de fragilidad de Edmonton^{98,99}, es otra forma de medida de la fragilidad que aglutina múltiples parámetros con una puntuación de 0 (ausencia de fragilidad) a 17 (muy frágil). Mediante el uso de una serie de preguntas o tareas, la escala de fragilidad de Edmonton (*Apartado Anexo Figura A1.3*), evalúa el deterioro cognitivo, la dependencia para ABVD, la carga de enfermedad, la salud autopercebida, la depresión, pérdida de peso, cuestiones de medicación, incontinencia, apoyo social y movilidad (utilizando el test cronometrado de "levantarse e ir"). Esta escala no depende de la formación médica para realizarla, requiere menos de 5 minutos de tiempo, y es una medida válida de la fragilidad.

1. Introducción

En el contexto del SCA¹⁰⁰, esta escala se ha validado en 183 pacientes consecutivos de edad ≥ 65 años con diagnóstico de SCA que ingresaron en el servicio de Cardiología durante un periodo de 6 meses, de un hospital canadiense (Hospital Universitario de Alberta, en Edmonton). Se realizó la evaluación de fragilidad lo antes posible tras el ingreso hospitalario con la escala de Edmonton, antes de que se realizara cualquier procedimiento invasivo. Para aquellos pacientes que se les prescribió reposo absoluto en cama, la evaluación de la movilidad mediante el test cronometrado de “levantarse e ir” se realizó en cuanto se retiró dicha restricción. Los resultados de este test, se asociaron de forma independiente con una mayor comorbilidad, estancias más largas, así como el menor uso de procedimientos invasivos y revascularización. Por otro lado en este contexto, aquellos pacientes que se englobaron en la categoría más alta de fragilidad presentaron un mayor riesgo de mortalidad tras un el ingreso por SCA.

Dado el interés creciente de la fragilidad, se están elaborando pruebas alternativas sencillas para evaluarla como por ejemplo el Short Physical Performance Battery (SPPB), que evalúa los pacientes mediante la rapidez de la marcha, la fuerza para levantarse de una silla y el equilibrio. A cada parámetro de la SPPB se le asigna una puntuación en una escala de 0 a 4, y se considera que 5 sobre 12 corresponde a fragilidad¹⁰¹.

1.5 Fragilidad y otros síndromes geriátricos

Se han llevado a cabo numerosos estudios para evaluar la interrelación entre el síndrome de fragilidad y otros síndromes geriátricos, considerándose la fragilidad un síndrome geriátrico más. Se ha demostrado el impacto de la fragilidad en el desarrollo de dependencia, en el deterioro cognitivo, en el riesgo de caídas e incluso se ha relacionado eventos adversos más graves como son los reingresos hospitalarios y la mortalidad.

En Estados Unidos, Woods et al.¹⁰², en 2005, llevaron a cabo un estudio en el que describieron la asociación significativa entre el síndrome de fragilidad y el riesgo de reingresos, muerte, fractura de cadera y pérdida de habilidades para las ABVD. Asimismo, en 2001 Fried et al.⁶⁰, como previamente se ha desarrollado, reportaron que la fragilidad es un predictor potente de caídas, hospitalizaciones, deterioro funcional y mortalidad.

Por otro lado, distintos estudios han demostrado que la fragilidad está estrechamente relacionada con la calidad de vida, obteniendo puntuaciones más bajas en las escalas de salud, incluso de forma independiente al estado socioeconómico y las características demográficas de los pacientes (Puts, 2007¹⁰³; Kanauchi, 2008¹⁰⁴).

Ávila-Funes et al.⁶⁵, en un estudio que se llevó a cabo en Francia, en adultos mayores de 65 años observaron que los individuos con mayores índices de fragilidad presentaban con mayor frecuencia discapacidad tanto en movilidad como en ABVD y AIVD, y esta se asoció con hospitalizaciones y mortalidad.

1. Introducción

Del gran número de estudios realizados en Canadá usando la metodología de Rockwood y Mitnisky, se objetiva que la fragilidad es un determinante significativo del riesgo de mortalidad (Mitnitski, 2006)⁹³ y de mortalidad e institucionalización (Rockwood, 2005)⁸⁹.

A su vez, Purser et al.¹⁰⁵, demostraron que la velocidad de la marcha como parámetro único utilizado en las escalas de fragilidad, predice de forma potente e independiente la mortalidad a los 6 meses en pacientes con EC. Asimismo, el test de los 6 minutos¹⁰⁶ en pacientes ancianos con ICC también ha demostrado tener una asociación independiente con la mortalidad.

Por lo tanto, incluso a pesar de que en los estudios sobre fragilidad se han realizado mediciones con indicadores distintos, tanto las escalas de fragilidad en general como los parámetros individuales de fragilidad, así como los distintos síndromes geriátricos previamente desarrollados, no sólo han demostrado estar interrelacionados entre sí sino ser predictores de eventos adversos y contribuyen a la vulnerabilidad del paciente anciano, como se ilustra en la Figura 1.7.

Todo ello, recalca la importancia de la valoración integral del paciente anciano que enferma, ingresa en hospitales y se convierte en un reto clínico para los especialistas que se enfrentan a su tratamiento y seguimiento.

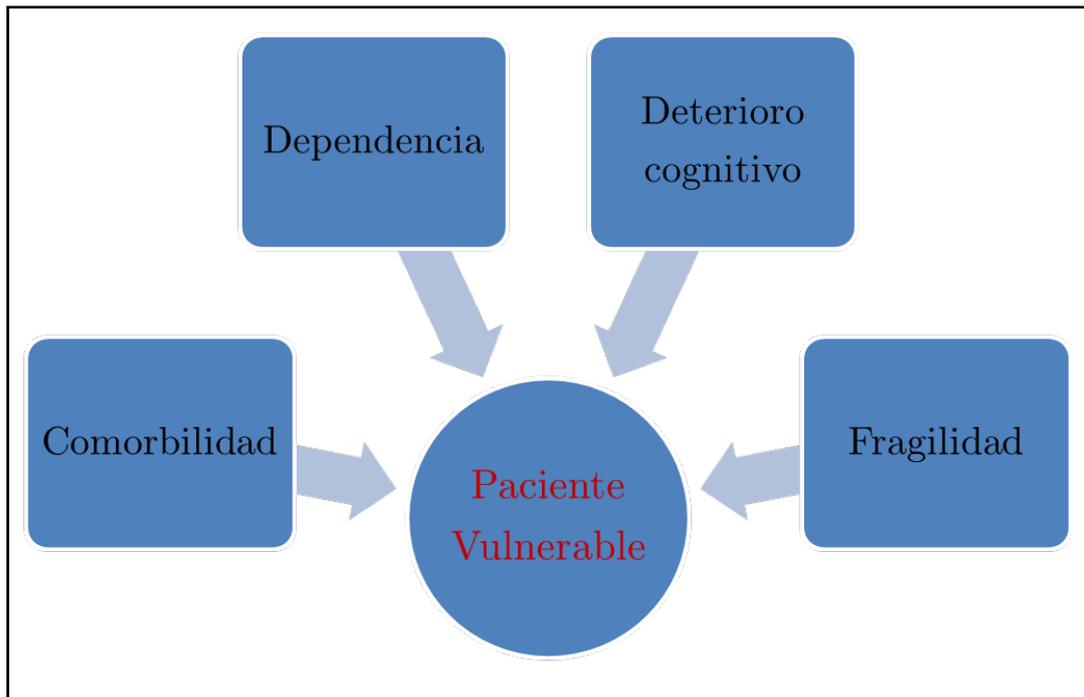


Figura 1.7. Condiciones de vulnerabilidad. Síndromes geriátricos¹⁰⁷

1.6 Síndromes Geriátricos y Enfermedad Cardiovascular

La incidencia de enfermedades cardiovasculares¹⁰⁸ aumenta con la edad y es particularmente alta en el anciano. La edad cronológica es un factor de riesgo independiente para eventos adversos en múltiples condiciones y con frecuencia se incluye en índices de estratificación de riesgo¹⁰⁹⁻¹¹¹. Sin embargo, la evaluación de los síndromes geriátricos y la fragilidad en pacientes ancianos es un predictor potente independiente de la edad cronológica¹⁰⁰. Comparado con cohortes de la misma edad, los individuos frágiles tienen un mayor riesgo de dependencia, institucionalización y muerte. Además, las comorbilidades y la fragilidad son frecuentes en este escenario y se asocian con mayores tasas de complicaciones, estancia hospitalaria prolongada y mayor consumo de recursos sanitarios. Se han llevado a cabo estudios en pacientes ancianos con enfermedad cardiovascular cuyo objetivo ha sido elaborar escalas de medición de la fragilidad en el contexto de la misma, con el fin de predecir el pronóstico y mejorar la estratificación del riesgo en estos pacientes.

1.6.1 Estenosis aórtica severa

En 2012, Green et al.⁹¹, evaluaron a una cohorte prospectiva de 159 pacientes ancianos con estenosis aórtica severa remitidos para implante de válvula aórtica percutánea en un único hospital el “Columbia University Medical Center/New York-Presbyterian Hospital”. La edad media de estos pacientes fue de 86 ± 8 años y tuvieron una estimación de mortalidad según el

Clara Bonanad Lozano

índice de riesgo STS quirúrgico de $12\% \pm 4$. Estos autores elaboraron una escala de fragilidad utilizando 4 ítems previamente expuestos. Este índice se dicotomizó entre frágiles y no frágiles en base a la mediana y demostró tener valor pronóstico independiente en cuanto a tiempo de estancia hospitalaria que fue mayor en los pacientes frágiles (9 ± 6 días frente a 6 ± 5 días, respectivamente, $p=0,004$), y se asoció también de forma independiente con la mortalidad al año (RR=3,5; IC del 95%=1,4-8,5; $p=0,007$). Todo ello a pesar de que no se observó una asociación significativa entre la fragilidad medida con este índice y las complicaciones derivadas del procedimiento. Esto sugiere que es un instrumento útil para una adecuada selección de los pacientes derivados para la realización de este procedimiento percutáneo, prediciendo su evolución independientemente de la aparición de complicaciones del mismo. (*Apartado Anexo Figuras A1.4, A1.5, A1.6, A1.7 y A1.8*)

Además, en este mismo contexto Ewe et al.¹¹², demostraron también en una cohorte de 147 pacientes incluidos en 2 centros con una edad media de 80 ± 7 años, tanto la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) como la fragilidad (medida con criterios de Fried) fueron predictores independientes de supervivencia a corto plazo (mediana de seguimiento de $9,1 \pm 5,1$ meses), tras el implante de prótesis percutánea aórtica. En estos pacientes de alto riesgo con estenosis aórtica severa, el implante de prótesis aórtica resultó en una mejoría significativa en la FEVI así como de la supervivencia, independientemente de la FEVI basal. Los pacientes con una FEVI basal $<50\%$ como es de esperar tenían

un mayor riesgo de eventos cardiovasculares combinados.

1.6.2 Cirugía cardiaca

Cada vez es más difícil de predecir el riesgo del paciente de edad avanzada con indicación clínica para plantear una cirugía cardiaca, ya que las herramientas de evaluación del riesgo quirúrgico, no reflejan algunos aspectos particulares del paciente anciano como son los síndromes geriátricos.

Sündermann et al.¹¹³, llevaron a cabo un estudio para evaluar el valor pronóstico adicional que la fragilidad podía tener respecto a otras herramientas de valoración del riesgo quirúrgico estándar como son el EuroSCORE^{114,115} y la escala de la “*Society of Thoracic Surgery*” (STS) (*Apartado Anexo Figuras A1.9 y A1.10*). Este estudio se llevó a cabo en 400 pacientes ≥ 74 años (206 mujeres y 194 hombres) que ingresaron en un único centro durante un periodo de 2 años en Dallas (2008-2010) que iban a ser sometidos a cirugía cardiaca, o bien implante de válvula aórtica percutánea (n=59) u otros procedimientos combinados (n=123). El objetivo principal fue evaluar la relación entre la fragilidad y la mortalidad a 30 días. Se realizó un abordaje completo de la fragilidad incorporando los criterios de Fried (excepto la pérdida de peso involuntaria) con una evaluación adicional de 5 ítems de rendimiento físico, evaluación de 3 parámetros de laboratorio, así como pruebas de función respiratoria, a lo que se llamó “Escala de evaluación integral de la fragilidad”⁹⁰. En cuanto a la evaluación del rendimiento físico, en primer lugar se valora el

equilibrio de pie (manteniendo y cronometrando determinadas posturas) y con una prueba de equilibrio (girar alrededor de 360° lo más rápido posible, midiéndose el tiempo), que se puntúan según una tabla. Por otro lado, también se evalúa el control del cuerpo y el paciente tiene que subir y bajar de una silla tres veces, coger un bolígrafo del suelo y tiene que poner y quitarse una chaqueta. Respecto a las pruebas de laboratorio, se midió la albúmina como marcador para el estado nutricional función hepática, creatinina y el péptido natriurético cerebral (BNP) como marcador de ICC. Para evaluar la función respiratoria, se midió el volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

A pesar de la complejidad añadida a la aplicación únicamente de los criterios de Fried, los autores reflejan que esta batería de pruebas se llevó a cabo en unos 10-20 min. Los resultados de las puntuaciones de la “Escala de evaluación integral de la fragilidad” fueron estratificados en tres grupos etiquetados 'no frágiles' (1-10 puntos), 'moderadamente frágiles' (11-25 puntos) y 'severamente frágiles' (26 a 35 puntos). Los pacientes más frágiles^{116,117} tenían un marcado aumento de la mortalidad quirúrgica, en comparación con moderadamente frágiles y los no frágiles (22% frente a 8% y 4%, respectivamente). (*Apartado Anexo Figuras A1.11, A1.12, A1.13, A1.14, A1.15 y A1.16*).

Afilalo et al.¹¹⁶, llevaron a cabo un estudio con el objetivo de evaluar el valor pronóstico de la velocidad de la marcha, que es un marcador clínico que se engloba dentro del síndrome de fragilidad con el fin de mejorar la predicción de

1. Introducción

riesgo de morbilidad en 131 pacientes ancianos (edad media de $75,8 \pm 4,4$ años) sometidos a cirugía cardiaca. Este grupo llevó a cabo un estudio multicéntrico en una cohorte prospectiva de pacientes ancianos (mayores de 40 años) sometidos a cirugía cardiaca de bypass aorto-coronario y/o sustitución o reparación valvular. La lentitud de la marcha como se ha comentado previamente es un parámetro sencillo de evaluar que se define como un tiempo necesario para caminar 5 m de ≥ 6 segundos. Sesenta pacientes (46%) presentaron una velocidad de la marcha lenta previa a la cirugía. El objetivo del estudio fue evaluar el objetivo compuesto de mortalidad hospitalaria o morbilidad grave. Treinta pacientes (23%) presentaron el objetivo combinado y la velocidad de la marcha fue un predictor independiente del mismo tras ajustar por el score de riesgo quirúrgico de la STS (OR=3,05; IC del 95%=1,23-7,54), por lo que los autores concluyen que este parámetro no sólo es una prueba sencilla sino también eficaz para identificar a un subgrupo de pacientes de edad avanzada vulnerables a sufrir mayor eventos graves tras una cirugía cardiaca (*Apartado Anexo Figuras A1.17, A1.18 y A1.19*).

1.6.3 Insuficiencia cardiaca congestiva

Los pacientes con ICC¹¹⁸, tienen un alto riesgo de mortalidad y reingreso en el período inicial tras el alta hospitalaria. En el registro americano OPTIMIZE-HF, se analizaron datos de 4402 pacientes con ingreso por ICC, y se recogieron datos de seguimiento prospectivo de 60 a 90 días tras el alta

hospitalaria. Se realizó un análisis multivariado con gran cantidad de parámetros de conocido valor pronóstico para muerte o reingreso en este contexto. Se observó una tasa de mortalidad tras el alta de 60 a 90 días del 8,6% (n=481) y 29,6% (n=1715) de reingreso. Los factores que demostraron predecir la mortalidad precoz tras el alta hospitalaria en pacientes con ICC fueron: edad, creatinina, hepatopatía, enfermedad respiratoria, presión arterial sistólica (PAS) baja, sodio sérico, bajo peso al ingreso y depresión. El uso de betabloqueantes y estatinas como es bien conocido se asoció con menor mortalidad. En cuanto a los predictores del evento combinado de muerte y reingreso se identificaron la creatinina sérica, la PAS, hemoglobina al ingreso, el menor uso de Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)/ (Antagonistas receptores angiotensina)ARA-II y betabloqueantes y la enfermedad pulmonar. A partir de este análisis se seleccionaron 8 factores para crear un sistema de puntuación para predecir el riesgo de muerte a los 60 días del alta hospitalaria con un estadístico C de 0,72.

Sin embargo, aunque el 80% de los pacientes con ICC son mayores de 65 años, no hay gran evidencia sobre el valor pronóstico que los diferentes síndromes geriátricos podrían añadir a estos modelos de predicción de riesgo basados fundamentalmente en parámetros clínicos y analíticos. Chaudhry et al.¹¹⁹, diseñaron un estudio en el que analizaron los datos de una base de datos de Medicare de pacientes hospitalizados por ICC entre abril de 1998 y marzo de 1999 y julio de 2000 y junio de 2001, ambos inclusive con el fin de evaluar el

1. Introducción

impacto pronóstico de los síndromes geriátricos, la discapacidad sobre todo en términos de movilidad y la demencia sobre la mortalidad en este tipo de pacientes con tanto a corto (30 días) como a largo plazo (5 años). Se realizaron 2 periodos de muestreo y los estados incluidos fueron Alaska, Hawaii, Idaho, Utah, Vermont y Wyoming en ambas muestras. Se evaluó una cohorte de 62330 pacientes que ingresaron por ICC y la edad media de los pacientes fue de 80 años. En total, un 10% tenía demencia y un 39% problemas de movilidad. Las tasas de mortalidad fueron del 9,8% a los 30 días y el 74,7% a los 5 años. Tras realizar un análisis multivariado, la demencia y la discapacidad motora, fueron unos de los mejores predictores de mortalidad tanto a corto como a largo plazo. Además, al añadir estos síndromes geriátricos a los factores tradicionales se observó una mejoría neta de la estratificación del riesgo del 5,1% a los 30 días y del 4,2% a los 5 años. Este estudio pone en evidencia que los síndromes geriátricos son de importancia pronóstica en pacientes ancianos con ICC. (*Apartado Anexo Figuras A1.20 y A1.21*).

1.6.4 Síndrome coronario agudo

Hay poca evidencia y pocos estudios sobre el valor pronóstico que tanto los síndromes geriátricos como fragilidad tienen en el contexto del paciente anciano con SCA. Sin embargo, los estudios coinciden en que el anciano vulnerable que ingresa con un SCA, tiene una mayor tasa de comorbilidad,

estancia hospitalaria así como menor uso de procedimientos invasivos, siendo la fragilidad un factor independiente predictor de mortalidad en estos pacientes.

Utilizando la escala de fragilidad de Rockwood¹²⁰, Ekerstad et al.¹²¹, identificaron que, en un estudio multicéntrico de una cohorte de pacientes con edad ≥ 75 años ingresados con IAMSEST aproximadamente la mitad (149; 48,5%) eran frágiles. Se evaluó la comorbilidad con el índice específico de la EAC. Se observó que la fragilidad se asoció de forma independiente con el evento combinado de muerte por todas las causas, reinfarto de miocardio, revascularización por isquemia, hospitalización por cualquier causa, hemorragia grave, ictus y necesidad de diálisis durante el mes tras la inclusión (OR=2,2; IC del 95%=1,3-3,7). Por otro lado, también se asoció de forma potente con la mortalidad hospitalaria (OR=4,6; IC del 95%=1,3-16,8), aumentó hasta 5 veces el riesgo de muerte al mes de seguimiento (OR=4,7; IC del 95%=1,7-13,0). Este estudio ilustra, que el uso combinado de la fragilidad y la comorbilidad podría constituir un nuevo concepto de predicción de riesgo en pacientes ancianos con SCA (*Figura 1.8*). (*Apartado Anexo Figuras A1.22, A1.23 y A1.24*).

The CSHA Clinical Frailty Scale		The coronary artery disease (CAD)-specific index	
1	<i>Very fit</i> —robust, active, energetic, well motivated and fit; these people commonly exercise regularly and are in the most fit group for their age	Current smoker	1
2	<i>Well</i> —without active disease, but less fit than people in category 1	Hypertension	1
3	<i>Well, with treated comorbid disease</i> —disease symptoms are well controlled compared with those in category 4	History of CVA/TIA	1
4	<i>Apparently vulnerable</i> —although not frankly dependent, these people commonly complain of being “slowed up” or have disease symptoms	DM	2
5	<i>Mildly frail</i> —with limited dependence on others for instrumental activities of daily living	DM with sequelae	3
6	<i>Moderately frail</i> —help is needed with both instrumental and non-instrumental activities of daily living	COPD	2
7	<i>Severely frail</i> —completely dependent on others for the activities of daily living, or terminally ill	PVD	2
		Tumour/lympoma/leukemia	2
		Moderate to severe renal disease*	7
		Metastatic cancer	5
		*Defined as creatinine >3 mg/dl (29)	
	<small>Note: CSHA = Canadian Study of Health and Aging.</small> <small>Rockwood et al.⁹⁰</small>		<small>Ekerstad et al.¹²¹</small>

Figura 1.8. *Uso combinado de la fragilidad y la comorbilidad para predicción de riesgo en pacientes ancianos con SCA^{90,121}*

Encontramos una mayor evidencia al respecto en otros estudios como el de Purser et al.¹⁰⁵; que realizaron la evaluación de la fragilidad en una cohorte observacional de 309 pacientes ingresados en único centro de forma consecutiva de edad ≥ 70 años en los que se objetivó en el cateterismo cardiaco EC de al menos 2 vasos. Se evaluaron 2 fenotipos de fragilidad previamente citados (Fried y Rockwood), la velocidad de la marcha, fuerza de prensión, la capacidad para levantarse de la silla, así como variables clínicas de los pacientes. Se analizó la mortalidad a los 6 meses. En esta cohorte, la prevalencia de la fragilidad fue del 27% para el Fenotipo de Fried y del 63% para el Fenotipo de Rockwood. La velocidad lenta de la marcha ($\leq 0,65$ m/s) y la disminución en la fuerza de agarre (≤ 25 kg) tuvieron una mayor capacidad predictiva de mortalidad a los 6 meses que cualquiera de los 2 índices de fragilidad compuestos (OR=3,8; IC del 95%=1,1-13,1; la fuerza de agarre OR=2,7; IC del 95%=0,7-10,0). En este

estudio se enfatiza que la velocidad de la marcha fue el predictor más potente de mortalidad una población de pacientes con EC. (*Apartado Anexo Figura A1.25*).

Como previamente se ha citado al describir las distintas las escalas de medida de la fragilidad, en un estudio llevado a cabo en población¹²², se elaboró una escala sencilla para valorar la fragilidad que es la “Edmonton Frail Scale” (EFS), constituida por múltiples parámetros y con una puntuación desde 0 (ausencia de fragilidad) a 17 (muy frágil). Posteriormente, esta escala se validó en un grupo de 183 pacientes con SCA mayores de 65 años ingresados en un único centro en Edmonton, Canadá. En este estudio, los pacientes con mayor puntuación en el score de fragilidad demostraron ser más mayores, tener más comorbilidad, una mayor estancia hospitalaria así como menor tasa de manejo invasivo (menos cateterismos y revascularizaciones coronarias). La mortalidad al año fue de 1,6% para EFS 0-3; 7,7% para EFS 4-6, y el 12,7% para EFS ≥ 7 ($p=0,05$). Tras ajustar las diferencias de riesgo basales utilizando una puntuación de "carga de enfermedad", la razón de riesgo de mortalidad para una escala EFS ≥ 7 en comparación con EFS de 0-3 fue 3,49 (IC del 95%=1,08-7,61; $p=0,002$). Por lo tanto, una vez más la fragilidad se asoció de forma independiente con la mortalidad en pacientes ancianos con SCA (*Apartado Anexo Figura A1.26*).

En cuanto a otros síndromes geriátricos, la dependencia evaluada mediante la Escala de Barthel³⁶ ha demostrado que posee valor pronóstico

1. Introducción

independiente de la duración de la estancia media hospitalaria en pacientes con SCA que ingresaron en la unidad de cuidados intensivos cardiológicos¹²³. Uno de los estudios que han demostrado su valor pronóstico se llevó a cabo en una cohorte prospectiva de 152 pacientes mayores de 65 años (edad media de 74±6 años) que ingresaron con el diagnóstico de SCA con y sin elevación del segmento ST. En estos pacientes se evaluó la capacidad funcional para las ABVD con la Escala de Barthel basal (4 semanas previas al ingreso), así como la comorbilidad con el Índice de Charlson. Entre los resultados de este estudio es de destacar que este estudio aporta como novedad que una puntuación baja en la Escala de Barthel basal se asocia de forma significativa con un aumento de la mortalidad intrahospitalaria independiente de la edad, género, FEVI y número de vasos coronarios enfermos.

1.6.4.1 Manejo del paciente anciano en el contexto del SCA

Hay poca evidencia clínica sobre el manejo óptimo del SCASEST y el IAMCEST en el anciano^{124,125}. No sólo hay pocos estudios clínicos aleatorizados, sino que además tienen las limitaciones de tener tamaños muestrales pequeños y resultados contradictorios, ya que este tipo de pacientes son los que frecuentemente se excluyen de los mismos, por lo que los resultados son difícilmente extrapolables.

Las recomendaciones actuales^{1,11,12,126} enfatizan la necesidad de individualizar el tratamiento del paciente, teniendo en cuenta su estado clínico y

las comorbilidades. En ellas se recalca la importancia de valorar otras condiciones que nos puedan ayudar a la toma de decisiones en este sector poblacional como son los síndromes geriátricos, dentro de los que englobamos la fragilidad, el deterioro cognitivo, la capacidad funcional y la calidad de vida, aunque existe poca información sobre el impacto pronóstico de los mismos en el pronóstico de los pacientes con SCA. Como previamente se ha descrito en el apartado correspondiente, no existe un consenso absoluto sobre la medición de la fragilidad y el umbral a partir del cual se puede considerar un síndrome geriátrico con alteraciones funcionales significativas y que supone un peor pronóstico, habiéndose creado diferentes escalas en los últimos años. Datos recientes sugieren una alta prevalencia de fragilidad en ancianos con cardiopatía isquémica sometidos a intervencionismo coronario percutáneo (ICP) y en pacientes con y en pacientes con SCA con y sin elevación del segmento ST. Otros síndromes geriátricos como el deterioro cognitivo y la dependencia severa también son comunes entre los pacientes ancianos hospitalizados por enfermedades cardíacas agudas. La fragilidad y los síndromes geriátricos se han asociado a un peor pronóstico en los pacientes de edad avanzada.

1.6.4.2 Intervencionismo coronario percutáneo

Aunque los pacientes de edad avanzada con frecuencia se someten a ICP, la fragilidad, la comorbilidad y la calidad de vida rara vez son parte de métodos de predicción de riesgo. En cuanto a la prevalencia de los síndromes geriátricos

1. Introducción

en pacientes en los que se realiza cateterismo cardiaco, en un estudio de Gharacholou et al.¹²⁷, diseñaron un estudio para evaluar la prevalencia de la fragilidad y su asociación con el estado de salud en 629 pacientes ≥ 65 años en pacientes sometidos a angioplastia coronaria percutánea desde octubre 2005 a septiembre de 2008. La fragilidad se midió con los criterios de Fried, el estado de salud se evaluó mediante el “Short-Form 36”¹²⁸ y el “Seattle Angina Questionnaire” (SAQ)¹²⁹ (*Figura 1.9*) y (*Anexo A.1 Cuestionario SF-36*). Se obtuvieron datos de 545 pacientes que demostraron que 19% eran frágiles (n=117), el 47% (n=298) tenía criterios de fragilidad intermedia, y el 21% (n=130) no cumplían criterios de fragilidad. Los pacientes frágiles tenían más comorbilidades y enfermedad de tronco coronario izquierdo y multivazo más frecuente, tras ajustar por edad y sexo en comparación con los no frágiles (p<0,05 entre los grupos). También tenían peor estado de salud evaluado con el Short-Form 36 y puntuaciones más bajas en el SAQ (p<0,001 para cada dominio de estado de salud). En conclusión, un quinto de los pacientes ancianos en los que se realiza angioplastia coronaria son frágiles en el momento de la intervención y tienen una mayor carga de comorbilidad, mayor gravedad de EC, y peor estado de salud que los adultos no frágiles.

Singh et al.¹³⁰; también realizaron un estudio en este mismo tipo de pacientes: 628 pacientes ≥ 65 años sometidos a intervenciones coronarias percutáneas (ICP) en la Clínica Mayo, con el fin de evaluar el pronóstico incremental de la fragilidad añadido a los factores de riesgo tradicionalmente

validados. Se evaluó la fragilidad con los criterios de Fried, la comorbilidad con el Índice de Charlson y la calidad de vida con el SF-36. Durante una mediana de seguimiento de 35 meses (rango intercuartílico=22,7-42,9)], 78 pacientes murieron y 72 tuvieron un IAM. La mortalidad a los 3 años para los pacientes frágiles fue del 28% y del 6% para los no frágiles, siendo las tasas respectivas de muerte o IAM del 41 y 17%. La fragilidad (HR=4,19; IC del 95%=1,85-9,51), el estado de salud mediante el cuestionario del SF-36 (HR=1,59; IC del 95%=1,24-2,2), y la comorbilidad medida con el Índice de Charlson (HR=1,10; IC del 95%=1,05-1,16) se asociaron con la mortalidad. Además, la fragilidad también se asoció con la mortalidad e IAM de (HR=2,61; IC del 95%=1,52-4,50). Al añadir la fragilidad, la calidad de vida y la mortalidad al modelo clínico la capacidad discriminativa del modelo mejoró significativamente, así como la reclasificación del riesgo para ambos objetivos. Por lo tanto, en pacientes ancianos sometidos a ICP, estos 3 parámetros se asociaron con los eventos adversos a largo plazo y añadidos a los factores de riesgo clásico mejoran el valor pronóstico, por lo que tal vez deberían ser añadidos a la estratificación de riesgo habitual que se realiza en estos pacientes.

Contenido de las escalas del SF-36 ¹²⁸			
Dimensión	N.º de ítems	Significado de las puntuaciones de 0 a 100	
		«Peor» puntuación	«Mejor» puntuación
Función física	10	Muy limitado para llevar a cabo todas las actividades físicas, incluido bañarse o ducharse, debido a la salud	Lleva a cabo todo tipo de actividades físicas incluidas las más vigorosas sin ninguna limitación debido a la salud
Rol físico	4	Problemas con el trabajo u otras actividades diarias debido a la salud física	Ningún problema con el trabajo u otras actividades diarias debido a la salud física
Dolor corporal	2	Dolor muy intenso y extremadamente limitante	Ningún dolor ni limitaciones debidas a él
Salud general	5	Evalúa como mala la propia salud y cree posible que empeore	Evalúa la propia salud como excelente
Vitalidad	4	Se siente cansado y exhausto todo el tiempo	Se siente muy dinámico y lleno de energía todo el tiempo
Función social	2	Interferencia extrema y muy frecuente con las actividades sociales normales, debido a problemas físicos o emocionales	Lleva a cabo actividades sociales normales sin ninguna interferencia debido a problemas físicos o emocionales
Rol emocional	3	Problemas con el trabajo y otras actividades diarias debido a problemas emocionales	Ningún problema con el trabajo y otras actividades diarias debido a problemas emocionales
Salud mental	5	Sentimiento de angustia y depresión durante todo el tiempo	Sentimiento de felicidad, tranquilidad y calma durante todo el tiempo
Ítem de Transición de salud	1	Cree que su salud es mucho peor ahora que hace 1 año	Cree que su salud general es mucho mejor ahora que hace 1 año

Figura 1.9. SF-36 cuestionario¹²⁸

1.6.4.3 Reperusión coronaria en pacientes ancianos con SCA

El papel de la reperusión coronaria en pacientes con SCA varía en función de si se trata de un SCASEST o un IAMCEST. El IAMCEST traduce una oclusión completa de una arteria coronaria y requiere una reperusión coronaria urgente. En el caso del SCASEST, es prioritaria una evaluación exhaustiva que permita una adecuada estratificación de riesgo, cuyas conclusiones serán las que guíen las decisiones terapéuticas^{10-12,126}. Es de destacar que la mayoría de la evidencia disponible para las recomendaciones en cuanto a reperusión coronaria proviene de ensayos clínicos aleatorizados en los que los pacientes mayores de 75 años tan sólo constituyen un 10-15%¹³¹ del total de los pacientes incluidos.

Respecto a los métodos de reperusión disponibles en el contexto del SCA encontramos:

- Reperusión farmacológica mediante fibrinólisis. La administración de agentes fibrinolíticos intravenosos produce una disolución del trombo intracoronario, recuperando la perfusión miocárdica. Como se explicará más adelante, esta modalidad es aplicable en un subgrupo de pacientes con IAMCEST.
- Revascularización percutánea. Implica la realización de una coronariografía y la apertura de la arteria ocluida mediante la realización de procedimientos de ICP a través de un catéter. Incluye la realización de diversas técnicas como la tromboaspiración y la angioplastia para lograr

1. Introducción

la reperfusión, y generalmente se sigue del implante de un Stent para disminuir las probabilidades de reoclusión. Es la técnica más frecuente de reperfusión y se realiza en todo el espectro de SCA. Cuando se aplica de forma urgente en el contexto de IAMCEST se denomina angioplastia primaria.

- Revascularización quirúrgica. Consiste en la realización de una o varias derivaciones aorto-coronarias mediante el implante de injertos arteriales o venosos.

1.6.5 Estratificación del riesgo en el SCA: Scores de riesgo

1.6.5.1 Score TIMI

El score de riesgo TIMI es una escala validada para el SCASEST que estima la probabilidad de aparición de eventos cardiovasculares adversos, mortalidad total y valoración del riesgo global del paciente. Estos datos se extrajeron de un subanálisis de los ensayos TIMI 11 B y ESSENCE en el que se hallaron 7 variables predictoras independientes de una mayor mortalidad a largo plazo en los pacientes con SCASEST.

Se compone de 7 variables: edad ≥ 65 años, presencia de al menos tres factores de riesgo de EC, antecedentes de al menos una estenosis coronaria $>50\%$, presencia de desviación del segmento ST en el ECG al ingreso, al menos dos episodios de angina típicos en las 24 horas previas, elevación de marcadores

de necrosis miocárdica, toma de ácido acetilsalicílico (AAS) en los 7 días previos.

A cada una de ellas se le asignó un punto y la combinación de ellas se denominó score o baremo TIMI^{III} (*Tabla 1.7*). Una mayor puntuación se correlaciona con mayor probabilidad de muerte, reinfarto o isquemia recurrente que requiera revascularización (*Figura 1.10*). Es de destacar que el hecho de que la edad avanzada (>65 años) sea una de las variables a puntuar, implica que los pacientes añosos con IAMCEST tengan una puntuación de riesgo TIMI^{III} de al menos 2, y si hubiera descenso del segmento ST en el ECG de al menos 3.

Esta escala de riesgo ha sido validada en otras poblaciones, tanto en participantes en ensayos clínicos^{132,133} en pacientes no seleccionados o tratados con angioplastia. Además, las puntuaciones más altas¹³⁴ se han relacionado con EC más avanzada, como enfermedad multivaso, enfermedad de tronco coronario izquierdo o trombo angiográfico. En estudios posteriores, se ha comprobado que los pacientes con mayor puntuación en este score, y por ello, mayor riesgo, se benefician de un manejo invasivo, como la angioplastia precoz o la antiagregación plaquetaria potente con inhibidores de los receptores IIb/IIIa.

Tabla 1.7. Score de riesgo TIMI¹¹¹.	
<i>Variables del baremo</i>	<i>Puntos</i>
Edad ≥ 65 años	1
Presencia de al menos tres factores de riesgo de EC -Historia familiar -HTA -Diabetes mellitus -Hipercolesterolemia -Hábito tabáquico	1
Antecedentes de al menos una estenosis coronaria $>50\%$	1
Presencia de desviación del segmento ST en el ECG al ingreso	1
Al menos dos episodios de angina típicos en las 24 horas previas	1
Elevación de marcadores de necrosis miocárdica (CK-MB y Tn)	1
Toma de ácido acetilsalicílico en los 7 días previos	1
Puntuación máxima	7
<i>CK-MB: fracción MB de la creatinasa; EC: enfermedad coronaria; ECG: electrocardiograma; HTA: hipertensión arterial; Tn: troponina</i>	

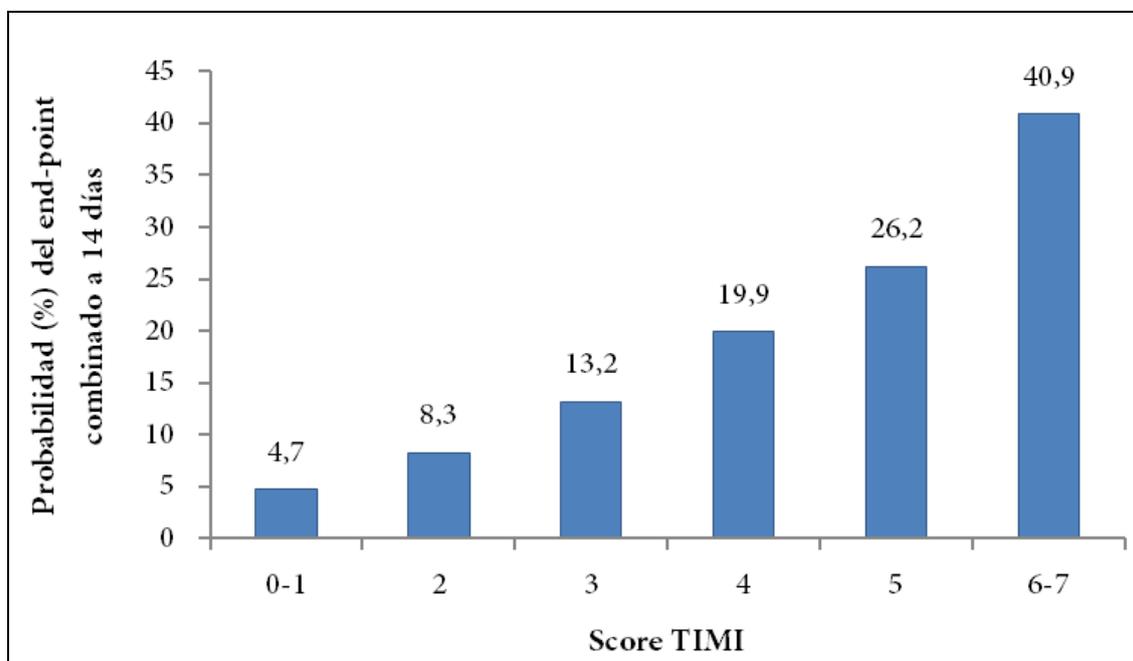


Figura 1.10. Probabilidad de muerte, reinfarto o necesidad de revascularización a los 14 días pos-SCASEST según el TIMI Score¹¹¹

1.6.5.2 Score GRACE

El score GRACE¹¹⁰, se deriva de un registro internacional del mismo nombre (Global Registry of Acute Coronary Events) que incluyó a 11389 pacientes de más de 90 centros en 14 países. Este score¹³⁵ estima el riesgo de muerte intrahospitalaria y a los 6 meses, variable diferente del objetivo combinado del TIMI. Los pacientes incluidos en el ingreso tenían tanto IAMCEST como SCASEST. En este score de riesgo se incluyen ocho parámetros que son: edad, PAS, FC y grado Killip al ingreso, desviación del segmento ST, elevación de marcadores de necrosis miocárdica, creatinina inicial y presentación con parada cardíaca, asignando una puntuación diferente a cada uno de ellos en función del rango en que se encuentren (<http://www.outcomesorg/grace>). Aunque está diseñado para calcular la mortalidad a corto y medio plazo (*Tablas 1.8 y 1.9*), también es una herramienta útil para predecir el riesgo de reinfarto al año de seguimiento (*Tabla 1.10*).

Tabla 1.8. Mortalidad intrahospitalaria y a los 6 meses de seguimiento según la clasificación de la población en terciles en función del baremo de riesgo GRACE.

<i>Categoría del riesgo (terciles)</i>	<i>Puntos GRACE</i>	<i>Mortalidad hospitalaria (%)</i>	<i>Puntos GRACE</i>	<i>Mortalidad 6 meses (%)</i>
Bajo	≤ 108	< 1	≤ 88	< 3
Intermedio	109-140	1-3	89-118	3-8
Alto	> 140	> 3	> 118	> 8

GRACE: Global Registry of Acute Coronary Events

1. Introducción

Este score proporciona la estratificación más precisa tanto al ingreso como al alta gracias a su poder discriminativo, siendo el score recomendado en las guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología^{1,10-12}.

La capacidad del score de GRACE para estimar tanto la mortalidad como la probabilidad del evento combinado de muerte o infarto a los 6 meses del alta hospitalaria en los pacientes con SCA, se ha validado en números estudios. Emad Abu-Assi et al.¹³⁶, evaluaron una cohorte contemporánea de pacientes ingresados con SCA, con el objetivo de validar el score de GRACE como predictor de mortalidad a los 6 meses de seguimiento. Se incluyeron 1183 pacientes consecutivos, 459 (38,8%) por IAMCEST y 724 (61,2%) por SCASEST; 846 (71,5%) de los cuales fueron revascularizados por vía percutánea. La mediana del score GRACE en esta cohorte fue de 121 [96-144] puntos y la mortalidad a 6 meses fue del 4,4%. La calibración del score GRACE fue evaluada mediante el test de Hosmer-Lemeshow y resultó ser aceptable ($p > 0,2$), mientras que la capacidad discriminativa fue excelente con área bajo la curva ROC de 0,86 (IC del 95%=0,807-0,916) de forma global, 0,9 (IC del 95%=0,829-0,975) para el subgrupo con IAMCEST, y 0,86 (IC del 95%=0,783-0,927) para los pacientes con SCASEST. (*Apartado Anexo Figura A1.27*).

Tabla 1.9. Score GRACE.					
<i>Edad (años)</i>		<i>Presión sistólica (mm Hg)</i>		<i>Frecuencia cardíaca (lpm)</i>	
<i>Rango</i>	<i>puntos</i>	<i>rango</i>	<i>puntos</i>	<i>rango</i>	<i>puntos</i>
< 30	0	< 80	58	< 50	0
30-39	8	80-99	53	50-69	3
40-49	25	100-119	43	70-89	9
50-59	41	120-139	34	90-109	15
60-69	58	140-159	21	110-149	24
70-79	75	160-199	10	150-199	38
80-89	91	≥200	0	≥ 200	46
≥ 90	100				
<i>Creatinina (mg/dl)</i>		<i>Clase Killip</i>		<i>Otros factores de riesgo puntos</i>	
<i>Rango</i>	<i>puntos</i>	<i>rango</i>	<i>puntos</i>	Parada cardíaca al ingreso	39
0-0,39	1	I	0	Desviación del segmento ST	28
0,40-0,79	4	II	20	Elevación de enzimas cardíacas	14
0,80-1,19	7	III	39		
1,20-1,59	10	IV	59		
1,60-1,99	13				
2,00-3,99	21				
≥4,00	28				
Suma de los puntos: Mínimo = 1; Máximo = 372.					

Tabla 1.10. Escala de riesgo GRACE.					
<i>Edad (años)</i>		<i>Presión sistólica (mm Hg)</i>		<i>Frecuencia cardíaca (lpm)</i>	
<i>rango</i>	<i>puntos</i>	<i>rango</i>	<i>puntos</i>	<i>rango</i>	<i>puntos</i>
<40	0	< 80	63	< 70	0
40-49	18	80-99	58	70-89	7
50-59	36	100-119	47	90-109	13
60-69	55	120-139	37	110-149	23
70-79	73	140-159	26	150-199	36
≥ 80	91	160-199	11	≥ 200	47
		≥ 200	0		
<i>Creatinina (μmol/L)</i>		<i>Clase Killip</i>		<i>Otros factores de riesgo puntos</i>	
<i>rango</i>	<i>puntos</i>	<i>rango</i>	<i>puntos</i>	Parada cardíaca al ingreso	43
0-34	2	I	0	Desviación del segmento ST	30
35-70	5	II	21	Elevación de enzimas cardíacas	15
71-105	8	III	43		
106-140	11	IV	64		
141-176	14				
177-353	23				
≥ 354	31				
		<96	96-112	113-133	>133
<i>Mortalidad a los 30 días</i>		3,1 %	5,3 %	5,9 %	11,2 %
<i>Mortalidad al año</i>		4,2 %	9,6 %	11,9 %	27,2 %
<i>GRACE: Global Registry of Acute Coronary Events</i>					

Capítulo 2

2. Hipótesis y Objetivos de la Tesis

2.1. Hipótesis

Para la realización del estudio, se plantean las siguientes hipótesis:

- a) Un número no bien conocido de pacientes mayores de 65 años ingresados por SCA presentarán síndromes geriátricos, tales como fragilidad, dependencia física, dependencia instrumental, deterioro cognitivo y comorbilidad. Dichos síndromes geriátricos influirán sobre el pronóstico post-alta independientemente de las variables clínicas de riesgo tradicionales. Además, a pesar de la existencia solapada de estos síndromes, se estudiará cuál de ellos tiene mayor valor pronóstico en este contexto.
- b) Por otro lado, en los últimos años, se han producido avances en la identificación de factores biológicos, físicos y fisiológicos que subyacen en la comprensión de la vulnerabilidad de algunos subgrupos de pacientes ancianos y que se traducen en la alteración de distintos biomarcadores (inflamatorios, de coagulación, hormonales y nutricionales). En el intento

de representar estos mecanismos, postulamos la posibilidad de crear un perfil bioquímico que añadido a datos clínicos, se asocie al estado de fragilidad.

2.2. Objetivos

Los objetivos de la siguiente tesis doctoral son los siguientes:

2.2.1. Objetivo principal

El objetivo principal fue evaluar la influencia de los síndromes geriátricos en la mortalidad por todas las causas durante el seguimiento a largo plazo.

2.2.2. Objetivos secundarios

- a) Evaluar la influencia de los síndromes geriátricos en la aparición del evento mayor (EM) (muerte o infarto) durante el seguimiento.
- b) Comparación en cuanto al manejo de los pacientes (coronariografía, revascularización y tratamiento médico) en función de la presencia o no de síndromes geriátricos.
- c) Elaborar un perfil bioquímico y clínico que se asocie al estado de fragilidad y evaluar el valor pronóstico del mismo para predecir tanto mortalidad total como el EM.

Capítulo 3

3. Métodos

3.1. Diseño del Estudio

Con el objetivo de evaluar los diferentes síndromes geriátricos, y su influencia pronóstica en el SCA, se diseñó un estudio observacional y prospectivo sobre una cohorte de pacientes con edad igual o mayor a 65 años que ingresaron en el Servicio de Cardiología de un único hospital (Hospital Clínico Universitario de Valencia) con el diagnóstico de SCA. En los pacientes incluidos se recogieron de forma sistemática todos los datos clínicos, sociodemográficos, analíticos y de pruebas diagnóstico-terapéuticas realizadas durante el ingreso, así como la valoración integral de cinco síndromes geriátricos en el momento del alta hospitalaria del paciente.

Nuestro estudio cumple con los supuestos de la declaración de Helsinki y el protocolo fue aprobado por el comité ético de investigación clínica del Hospital Clínico Universitario de Valencia. Los pacientes incluidos en el mismo firmaron el consentimiento informado autorizando la inclusión de sus datos en el estudio, preservando la confidencialidad y el anonimato de los datos de carácter

Clara Bonanad Lozano

personal. A todos los pacientes se les entregó una copia firmada del consentimiento informado.

3.2. Población

3.2.1. Características de la población

El estudio se llevó a cabo en un único hospital terciario universitario, en pacientes con edad igual o superior a 65 años que acudieron al servicio de urgencias por dolor torácico e ingresaron en el Servicio de Cardiología con el diagnóstico de SCA entre los meses de Julio de 2010 y Enero de 2012. Todos ellos fueron supervivientes al ingreso hospitalario (fase aguda del SCA), pudiendo ser dados de alta y con la posibilidad de realizar un seguimiento ambulatorio en consulta, telefónico o mediante los datos proporcionados por las diferentes fuentes de información disponibles en nuestro centro.

3.2.2. Criterios de inclusión

Se contemplaron los siguientes criterios de inclusión:

- a) Pacientes con edad ≥ 65 años

Que ingresaron en el hospital con diagnóstico de SCA. El diagnóstico de SCA se estableció por dolor torácico y alguno de los siguientes criterios:

- IAMCEST: Elevación del segmento ST en el ECG: ascenso del segmento ST ≥ 1 mm en al menos 2 derivaciones contiguas de miembros (I, II, III, aVF, aVL) o ≥ 2 mm en derivaciones precordiales (V1-V6), y elevación de troponina.
- IAMSEST: Ausencia de elevación del segmento ST en el ECG junto a elevación de troponina.

- Angina inestable: Troponina normal pero alguno de los siguientes criterios de isquemia aguda:
 - Desviación del ST ($>0,5$ mm) o inversión de la onda T (>2 mm) en ECG iniciales o sucesivos
 - Test de detección de isquemia positivo (ergometría en tapiz rodante o resonancia magnética de estrés con dipiridamol o dobutamina)
 - Estenosis coronaria significativa ($>70\%$ en al menos una arteria coronaria epicárdica)
- b) Que fueran supervivientes al ingreso hospitalario
- c) Que otorgaron su consentimiento informado para participar en el estudio.

3.2.3. Criterios de exclusión

Se aplicaron los siguientes criterios de exclusión:

- a) Pacientes que ingresaron con los diagnósticos previamente descritos pero que fueron subsidiarios de revascularización quirúrgica durante la hospitalización ($n=29$), debido a que el conjunto de síndromes geriátricos se evaluaron al alta, y la cirugía podría influir y sobreestimar por tanto, los síndromes geriátricos en estos pacientes.
- b) Pacientes con valvulopatía o miocardiopatía previamente conocida o diagnosticada durante el ingreso hospitalario.

Se incluyeron un total de 342 pacientes.

3.3. Plan Diagnóstico-Terapéutico Durante el Ingreso

3.3.1. Atención inicial: protocolo de dolor torácico en el servicio de urgencias

Todos los pacientes incluidos fueron ingresados a través del Servicio de Urgencias, habiendo acudido directamente o derivados desde los servicios de atención extra hospitalaria u otros centros sanitarios. Se trata de un estudio observacional, por lo que el manejo de los pacientes tras la llegada a urgencias se realizó conforme al protocolo de práctica clínica habitual de atención del dolor torácico de nuestro centro, y tanto la valoración diagnóstica de los pacientes como los tratamientos aplicados fueron acordes a las recomendaciones de las guías de práctica clínica^{1,11,138}, actualmente vigentes.

El primer paso que se llevó a cabo fue la valoración del dolor torácico en urgencias mediante una anamnesis dirigida, toma de constantes vitales y la realización de un ECG inicial. En el caso de presentar una elevación del segmento ST en el ECG inicial con dolor torácico persistente, se estableció el diagnóstico de IAMCEST, requiriendo una decisión terapéutica inmediata (como se describe en el siguiente apartado).

En el resto de los casos, el paciente se mantuvo en observación clínica y monitorización electrocardiográfica en el Servicio de urgencias durante un periodo mínimo de 6 horas, durante el cual se realizaron además ECG seriados y determinaciones analíticas de marcadores de daño miocárdico. El marcador usado a este fin fue la troponina T, obteniendo al menos dos determinaciones:

una inicial a la llegada del paciente y una segunda entre 3-6 horas después. En el periodo del estudio, se usó una determinación de troponina ultrasensible (TnTUS) “Elecsys hs-cTn-T assay” (Roche Diagnostics, Basel, Switzerland). Tiene un coeficiente de variación $\leq 10\%$ en el percentil 99 de población sana (14 ng/L), que es el punto de corte para el diagnóstico del infarto, siendo el límite de detección de 3 ng/L. La elevación de troponina definió como la determinación de al menos un valor en la seriación realizada por encima del percentil 99 de la población general (que es lo que constituye el límite de la normalidad marcado como referencia en los resultados de laboratorio en función del test usado).

Tras este periodo de evaluación en el Servicio de urgencias, cada paciente fue encuadrado en uno de los siguientes grupos diagnóstico-terapéuticos:

- IAMSEST: Definido por la elevación de troponina.
- Angina inestable (AI): Sin elevación de troponina, pero con cambios ECG diagnósticos o sugerentes de isquemia (negativización de ondas T, descenso del segmento ST)
- Dolor torácico de origen incierto: sin cambios en el ECG seriado ni elevación de troponinas en ninguna determinación

Los dos primeros grupos (IAMSEST y AI) requirieron ingreso hospitalario tras el diagnóstico. En el caso del último grupo, se realizó una prueba de detección de isquemia con fines diagnósticos, siendo de primera elección la ergometría en todos aquellos pacientes que fueran aptos para caminar

3. Métodos

por un tapiz rodante, y en caso contrario una RM de estrés farmacológico. Estas pruebas se llevaron a cabo lo antes posible según la disponibilidad, requiriendo ingreso hospitalario (u observación en urgencias) hasta su realización. Cuando el resultado de la prueba realizada fue positivo para isquemia, se estableció el diagnóstico de AI; en caso contrario, el paciente fue dado de alta excluyendo el diagnóstico de síndrome coronario agudo, este tipo de pacientes por tanto no fueron incluidos en el estudio.

3.3.2. Manejo de los pacientes durante el ingreso hospitalario

El manejo de los pacientes se realizó según el criterio del médico intensivista o cardiólogo responsable, según las recomendaciones actuales, e incluyen las siguientes según el escenario de SCA.

3.3.2.1. IAMCEST

En los pacientes con diagnóstico de IAMCEST se tomó la decisión de llevar a cabo una reperfusión urgente (Trombólisis o Angioplastia Coronaria Transluminal Percutánea(ACTP) primaria) o un manejo inicialmente conservador. El estudio fue llevado a cabo de 2010 a 2012, época en la cual no existía el código infarto (programa de atención al IAMCEST mediante disponibilidad de angioplastia primaria las 24 horas del día 7 días a la semana) y por lo tanto, el método de reperfusión urgente más utilizado era la trombólisis farmacológica. Los pacientes con IAMCEST ingresaron en la Unidad Coronaria

Clara Bonanad Lozano

(salvo decisión de manejo conservador y limitación del esfuerzo terapéutico) para monitorización clínica y ECG durante 24-48 horas. Tras este periodo, si no existía indicación para continuar en una unidad de vigilancia intensiva, el paciente era trasladado a la planta de hospitalización.

3.3.2.2. SCASEST

El manejo conservador o invasivo se dejó en manos del cardiólogo responsable. En líneas generales, en los pacientes con diagnóstico de IAMSEST, la recomendación fue optar por una estrategia invasiva precoz en la mayoría de los casos, con la realización de una coronariografía (y revascularización coronaria en los casos indicados) en las primeras 48-72 horas. En los pacientes con angina inestable, la recomendación general también fue un manejo invasivo, especialmente en casos con datos de alto riesgo clínicos (angina refractaria o recurrente, inestabilidad hemodinámica o arrítmica), ECG (cambios ECG evolutivos) o derivados de una prueba de detección de isquemia. El manejo conservador se reservó a aquellos casos en los que, a juicio del médico responsable, el beneficio-riesgo del manejo invasivo no se consideró favorable.

Durante el ingreso se llevó a cabo un tratamiento médico óptimo siguiendo las recomendaciones indicadas de las guías clínicas y las necesidades del paciente (doble antiagregación, anticoagulación, betabloqueantes, IECA/ARA-II y estatinas). En todos los pacientes se solicitó troponina de control evolutiva así como ECG durante el ingreso hospitalario y el día de alta.

3. Métodos

Se realizó ecocardiograma transtorácico en todos ellos para evaluar la FEVI y la existencia de cardiopatía estructural así como de alteraciones de la contractilidad segmentaria. Previo al alta hospitalaria, se extrajo un análisis completo con perfil lipídico y otros biomarcadores que posteriormente se detallan. El tratamiento al alta también se realizó de acuerdo a las guías de práctica clínica. Antes del alta se evaluaron 5 síndromes geriátricos que fueron fragilidad, dependencia física, dependencia instrumental, deterioro cognitivo y comorbilidad.

3.4. Características Clínicas

De cada uno de los pacientes se recogieron las siguientes variables.

3.4.1. Variables de identificación

De cada uno de los pacientes se recogieron los siguientes datos de identificación (*Figura 3.1*):

- a) Número de caso
- b) Fechas de ingreso y alta
- c) Datos de localización para seguimiento en consultas o telefónico
- d) Sexo
- e) Edad
- f) Fecha de nacimiento

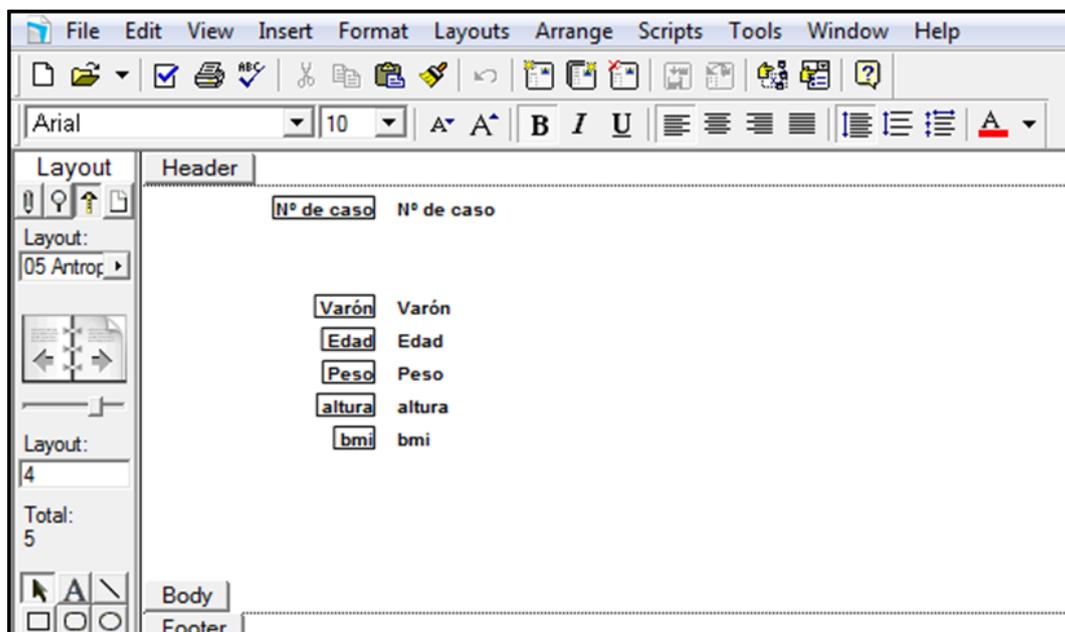


Figura 3.1. Base de datos diseñada en Filemaker Pro para la recogida de los datos de identificación

3.4.2. Evaluación clínica

Se recogieron datos demográficos del paciente, así como factores de riesgo cardiovascular, antecedentes de cardiopatía isquémica o ICC, revascularización percutánea o quirúrgica previa y el tratamiento previo al ingreso.

Se recogieron los datos de presentación clínica al ingreso: PAS y presión arterial diastólica (PAD), frecuencia cardíaca (FC), clase Killip y parada cardíaca. También variables electrocardiográficas (cambios eléctricos sugestivos de isquemia definidos como: elevación del segmento ST ≥ 1 mm en al menos 2 derivaciones contiguas de miembros o ≥ 2 mm en derivaciones precordiales, descenso del segmento ST $> 0,5$ mm o inversión de la onda T > 2 mm) en ECG iniciales o sucesivos; y otros datos en el ECG como son la fibrilación auricular, ritmo de marcapasos y trastorno de la conducción intraventricular.

También variables analíticas al ingreso: hemograma y bioquímica (función renal e iones) y troponina, así como variables analíticas previas al alta hospitalaria.

También se realizó una valoración del riesgo de eventos mediante el cálculo del score de GRACE. Por último, se recopilaron datos del cateterismo: número de vasos con EC significativa, revascularización percutánea con Stent y datos del ecocardiograma transtorácico (fracción de eyección del ventrículo izquierdo).

Score GRACE

El score GRACE^{110,136} (*Figura 3.2*) permite estimar tanto la mortalidad como la probabilidad del evento combinado de muerte o infarto a los 6 meses del alta hospitalaria en los pacientes con SCA y ha sido validado en la estratificación de riesgo en el SCA.

El score GRACE se calculó para cada paciente asignando el número apropiado de puntos para cada una de las 8 variables pronósticas: edad, ICC, FC, PAS al ingreso, descenso del segmento ST, creatinina sérica, elevación de marcadores de necrosis miocárdica y parada cardiaca (*Figura 3.3*).

The image shows a web-based calculator for the GRACE ACS Risk Model. The header features the GRACE logo (Global Registry of Acute Coronary Events) and the title 'ACS Risk Model'. The interface is divided into two main sections: 'At Admission (in-hospital/to 6 months)' and 'At Discharge (to 6 months)'. The 'At Admission' section includes input fields for Age (Years), HR (bpm), SBP (mmHg), Creat. (mg/dL), and CHF (Killip Class), along with a 'SI Units' button. The 'At Discharge' section includes checkboxes for 'Cardiac arrest at admission', 'ST-segment deviation', and 'Elevated cardiac enzymes/markers'. A table displays the 'Probability of' 'Death' and 'Death or MI' for 'In-hospital' and 'To 6 months' periods, with current values shown as '--'. At the bottom, there are 'Reset' and 'Display Score' buttons, and a footer with links for 'Calculator', 'Instructions', 'GRACE Info', 'References', and 'Disclaimer'.

Figura 3.2. Herramienta web para el cálculo del score GRACE¹³⁷ para predecir mortalidad por cualquier causa hospitalaria y a los 6 meses tras el alta

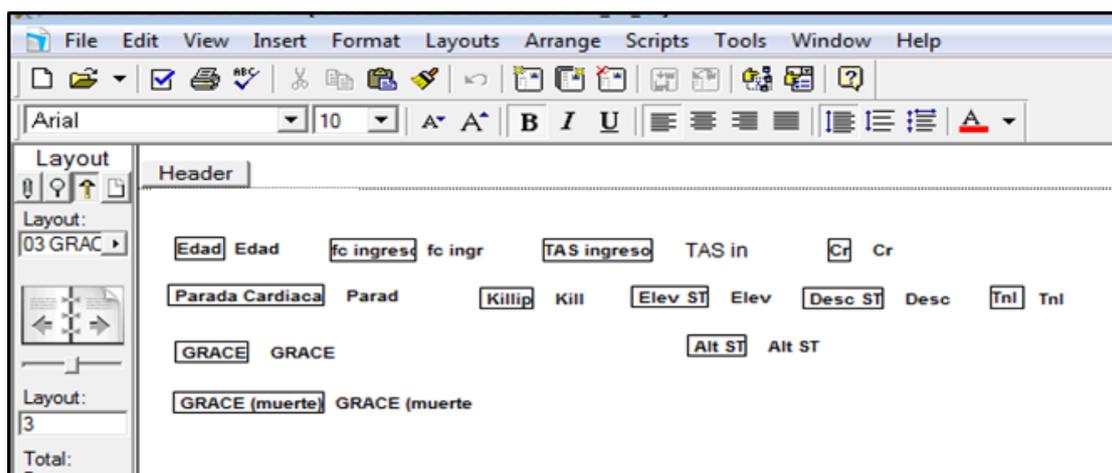


Figura 3.3. Base de datos en Filemaker de nuestro estudio donde se introdujeron las fórmulas determinadas para calcular el score de GRACE para muerte intrahospitalaria y a 6 meses

3.4.3. Variables analíticas: biomarcadores

Se determinaron al alta los siguientes biomarcadores, potencialmente relacionados con los síndromes geriátricos en general y la fragilidad en particular: marcadores de inflamación (proteína C reactiva, procalcitonina), coagulación (fibrinógeno, dímero-D), disregulación hormonal (vitamina D, DHEA-S), insulina, hemoglobina glicosilada), nutricionales (hemoglobina, albúmina, prealbúmina, ferritina, zinc), de función renal (creatinina, filtrado glomerular, cistatina C) y de ICC (NT-proBNP).

The screenshot shows a Filemaker database form with the following sections and fields:

- General Information:** Fecha ingreso, md, Estancia, N° de caso, in2, Varón, Edad, Tabaquismo, Extabaquismo, HTA, Dislipemia, DM, DMID, Obesidad, Alcohol, C. Isquémica, IAM 1, ACTP previa, CABG previo, ICC previa 1, Demencia 1, Antiagreg previo, Bb prev, Estprevia, IECAprevia, Comentario.
- PRESENTACION:** TAS ingreso, TAD, fc ingreso, Killip, Parada Cardíaca, Elev ST, Desc ST, Onda T, BRIHH, TCIV, MP, FA, Cr, Hb, Leucos, Neutrófilos, linfocitos, Monocitos.
- IAMEST:** ACTP PRIM, Trombolisis, ACTP rescate, Comentario presentacion.
- EXPLORACIONES:** Esfuerzo, Esfuerzo posit, Esfuerzo Inconcl, Esfuerzo neg, Eco, FE, RMN, RMN posit, Coronariografía, Días cate, TCI, N°vasos, ACTP, Cirugía, TropRev, CkRev, IAMrev, Comentario ECO.
- LABORATORIO:** Días lab, PCR, Ferritina, IL-6, IL-10, TNFa, Fibrinógeno, Dímero D, FG, HbA1c, glucosa, insulina, HOMA, dhAndrost, Vitamina D, Albumina, Prealbumina, Zinc, NtroBNP, Cystatina, Procalcitonina.
- COMPLICACIONES:** ReIAMh, ICCh, TVh, AngRecurrente, IRenalH, Infección, HemoMay, HemoMen.

Figura 3.4. Base de datos en Filemaker de nuestro estudio donde se introdujeron las variables recogidas

3.5. Síndromes geriátricos

3.5.1. Comorbilidad. Índices de Charlson, ISC

3.5.1.1. Índice de Charlson

El índice de Charlson consiste en un valor resultado de la suma de las puntuaciones de una serie de entidades comórbidas contempladas en el trabajo original de Charlson²⁶, como se ha ilustrado en la introducción. La ponderación inicial en dicho trabajo se basó en la probabilidad de muerte a un año de una población de individuos hospitalizados, como se detalla en la Tabla 1.2.

Son numerosos los estudios publicados que han demostrado la consistencia y validez³⁰ del índice de Charlson y sus adaptaciones como variable de ajuste en modelos pronósticos. En este sentido, es de esperar una prevalencia mayor de comorbilidad en el grupo de los pacientes con síndromes geriátricos, así como una asociación independiente entre la puntuación del índice de Charlson, los síndromes geriátricos y la aparición de eventos adversos durante la evolución postinfarto.

En nuestro estudio se calculó la puntuación en el índice de Charlson, asignando el número de puntos correspondiente como se ilustra en la tabla siguiente (*Figura 3.5, Tabla 3.1*) a las 16 comorbilidades que aglutinan dicho índice.

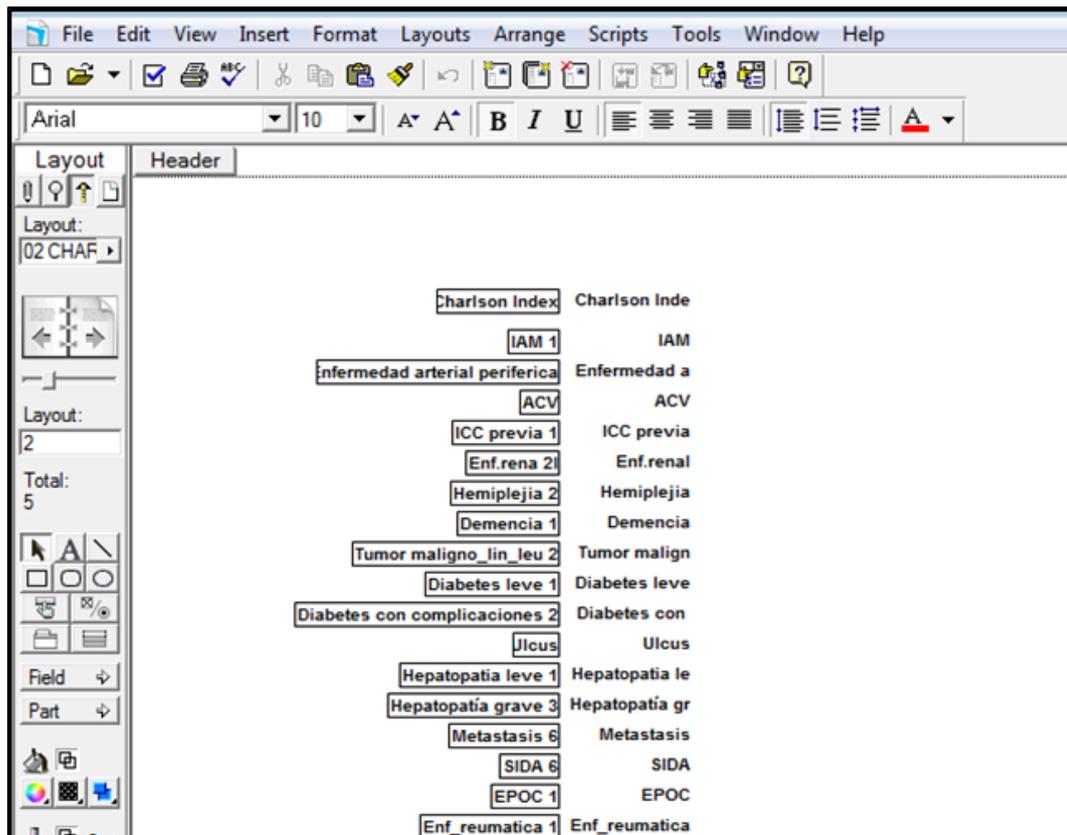


Figura 3.5. Base de datos en Filemaker de nuestro estudio donde se calculó el índice de Charlson

Tabla 3.1. Índice de Charlson adaptado.		
<i>Entidades</i>	<i>Códigos CIE 9-MC</i>	<i>Puntuación</i>
Infarto agudo de miocardio	410,412	1
Insuficiencia cardiaca congestiva	428	1
Enfermedad vascular periférica	441,443.9,785.4,V43.4 procedimiento 38.48	1
Enfermedad cerebrovascular	430-438	1
Demencia	290	1
Enfermedad pulmonar crónica	490-496, 500-505, 506.4	1
Enfermedad reumática	710.0, 710.1, 710.4, 714.0-714.2, 714.81, 725	1
Úlcera péptica	531-534	1
Enfermedad hepática leve	571.2, 571.4-571.6	1
Diabetes leve a moderada	250-250.3, 250.7	1
Diabetes con complicaciones crónicas	250.4-250.6	1
Hemiplejía o paraplejía	342, 344.1	2
Enfermedad renal	582, 583-583.7,585,586,588	2
Tumores malignos	140-172, 174-195.8, 200-208	2
Enfermedad hepática moderada o grave	572.2-572.8, 456.0-456.21	3
Tumor sólido metastásico	196-199.1	6
SIDA	42-44	6

3.5.1.2. Índice sencillo de comorbilidad

Como se ha explicado en la introducción el ISC²⁹ se derivó de un estudio llevado a cabo por nuestro grupo en una cohorte de pacientes con SCASEST, y demostró predecir de forma independiente la mortalidad al año en este contexto. El ISC se calculó asignando el número de puntos determinado a cada una de las

Clara Bonanad Lozano

6 variables que componen el índice que son: IAM previo, ICC previa, enfermedad arterial periférica, demencia, insuficiencia renal moderada (FG=20-50 mL/min/1,73) e insuficiencia renal severa (FG<20 mL/min/1,73 m²), como se refleja en la Tabla 3.2.

Tabla 3.2. Índice sencillo de comorbilidad.	
<i>Variables</i>	<i>Puntuación</i>
Infarto de miocardio previo	1
Insuficiencia cardiaca congestiva previa	2
Enfermedad arterial periférica	2
Demencia	3
Insuficiencia renal moderada	2
Insuficiencia renal severa	3

3.5.2. Índices de Fragilidad

Con el objeto de identificar a los pacientes que cumplieran criterios de fragilidad en el estudio se utilizaron dos indicadores: el Fenotipo de Fragilidad de Fried et al.⁶⁰, y el Índice de Fragilidad de Green et al.^{91,130} (Figura 3.6).

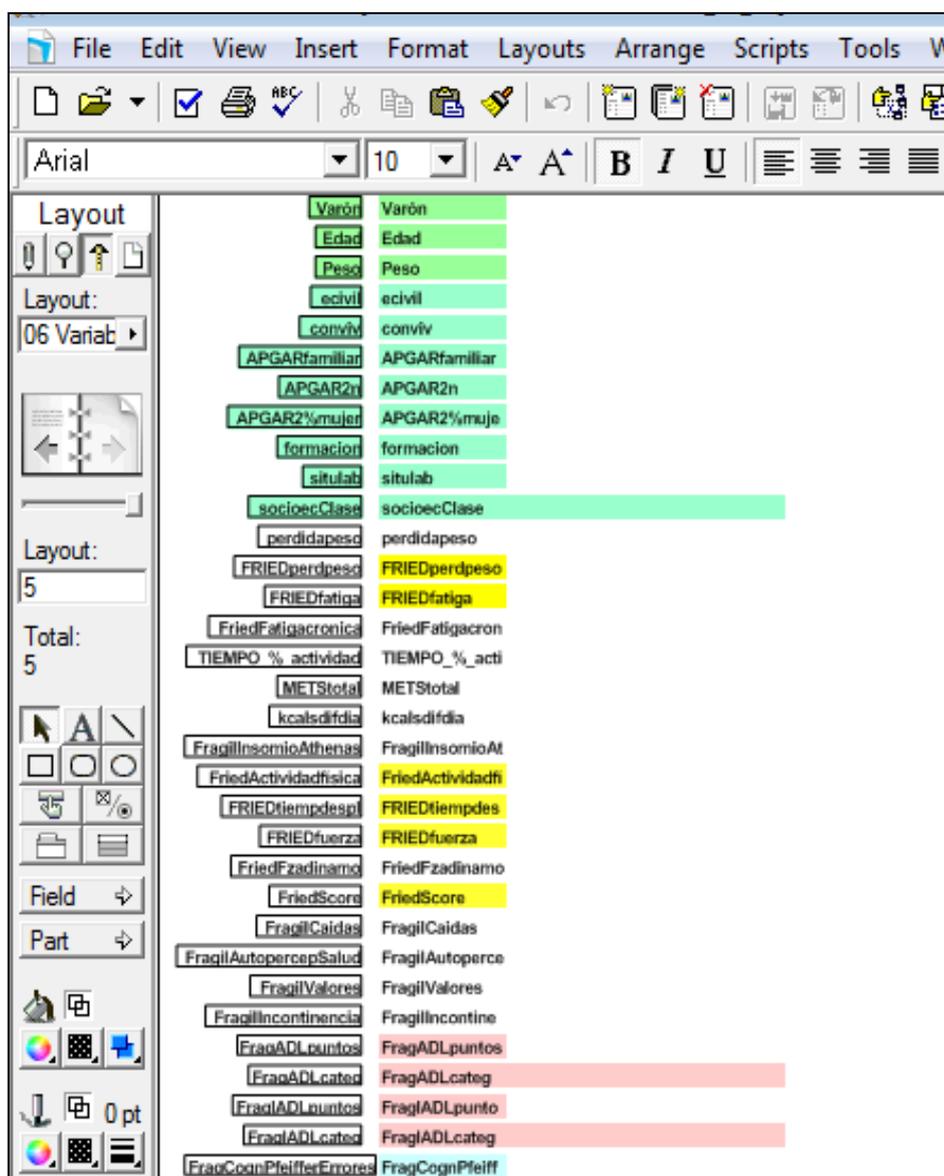


Figura 3.6. Base de datos en Filemaker de nuestro estudio donde se calculó el índice de Fragilidad de Fried

3.5.2.1. Fenotipo de Fragilidad de Fried

El fenotipo de fragilidad de Fried et al.⁶⁰, se compone de 5 ítems que son: a) pérdida de fuerza/debilidad; b) velocidad de marcha lenta; c) pérdida de peso inintencionada (≥ 5 por ciento del peso corporal en el año anterior); d) fatiga crónica autorreferida; e) baja actividad física⁶⁰.

En el presente estudio, cada uno de estos criterios se evaluó mediante medidas estandarizadas según se describe a continuación.

a. Debilidad/Fuerza (fuerza de agarre)

Este parámetro se mide con el dinamómetro de mano o “grip strenght” y cuantifica la fuerza manual que el paciente es capaz de generar, y se calcula estratificada por género e IMC, como se refleja en la Tabla 3.3.

Tabla 3.3. Criterio de debilidad con el dinamómetro de mano.			
<i>Hombres (IMC)</i>	<i>Fuerza máxima (kg)</i>	<i>Mujeres (IMC)</i>	<i>Fuerza máxima (kg)</i>
≤ 24	≤ 29	≤ 23	≤ 17
24,1-26	≤ 30	23,1-26	$\leq 17,3$
26,1-28	≤ 30	26,1-29	≤ 18
> 28	≤ 32	> 29	≤ 21

IMC: índice de masa corporal; kg: kilogramos

b. Velocidad de la marcha (tiempo de desplazamiento)

Se calcula estratificado por género y altura media y se considera criterio de fragilidad si el tiempo de desplazamiento es ≥ 7 segundos (altura ≤ 173 cm en hombres y ≤ 159 cm en mujeres). Para los pacientes encamados y aquellos con

imposibilidad para la deambulaci3n se contempla positivo a partir de 8 segundos.

c. P3rdida de Peso

Se considera criterio de p3rdida de peso cuando se pierden m3s de 10 libras de peso inintencionadamente (es decir, p3rdida de $\geq 5\%$ del peso corporal en el a3o anterior). Se calcula restando el peso hac3a un a3o menos el peso actual dividido por el peso en el a3o previo ($\frac{\text{peso a3o previo} - \text{peso actual}}{\text{peso en el a3o previo}}$). Si este c3lculo es de 0,05 y el sujeto no refiere que ha intentado perder peso, cumple este criterio.

d. Fatiga cr3nica (Agotamiento)

Para calcular esta variable, existe una escala de fatiga cr3nica que se calcula tras realizar una serie de preguntas sencillas con una puntuaci3n determinada, como se muestra en la Tabla 3.4. Usando la escala de depresi3n del Centro de Estudios Epidemiol3gicos, se le pregunta al paciente: “¿cu3ntas veces a la semana sientes que cada cosa que haces te supone un esfuerzo que no vas a poder realizar?”. Seg3n la contestaci3n del paciente y el n3mero de veces que se ha sentido as3, si el paciente contesta 2 o 3 veces, se considera criterio de fragilidad de agotamiento o fatiga cr3nica autorreferida. (*Apartado Anexo Documentaci3n complementaria Tabla A1.1. Componentes de la versi3n abreviada de la escala del Centro de Estudios Epidemiol3gicos en adultos*).

Tabla 3.4. Escala de Agotamiento.	
<i>Puntos</i>	<i>Respuesta</i>
0	Rara vez o nunca (menos de 1 día)
1	Pocas veces (1-2 días)
2	Algunos días (3-4 días)
3	Muchas veces (más de 4 días)

e. Baja actividad física (actividades de la vida diaria)

En la bibliografía que se refiere a la fragilidad existen múltiples transformaciones de la variable “actividad física”. El motivo es la cuestionada validez de los instrumentos indirectos (subjetivos) de medida y más aún en el contexto de poblaciones ancianas y sedentarias. El parámetro de “actividad física” considerado en los criterios de Fried se basa en la versión corta del Cuestionario de Minnesota, en el que se pregunta al paciente sobre caminar y otras tareas moderadamente extenuantes como son: cortar el césped, rastrillar, jardinería, excursionismo, jogging, bicicleta de ejercicio, baile, ejercicio aeróbico, jugar a los bolos y al golf, tenis individual, dobles tenis, squash, gimnasia, natación.

El valor que establece el criterio de fragilidad en el Cuestionario de Minnesota son las kilocalorías consumidas según sexo: para hombres <383 Kcal de actividad física/semana y en mujeres <270 Kcal de actividad física/semana.

Sin embargo, otros autores han desarrollado escalas para la evaluación de la actividad física. Sobejano et al.¹³⁸, midieron la actividad física en el tiempo libre con el cuestionario de Minnesota adaptado al español. (*Apartado Anexo*

3. Métodos

Documentación complementaria A.3 Cuestionario de actividad física de Minnesota). Cada participante marcaba en un listado de actividades físicas las realizadas durante el último año e indicaba la frecuencia de práctica de cada una en el último mes y año. Cada actividad física tiene asignado un código de intensidad obtenido a partir de situaciones experimentales estandarizadas, basado en el cociente entre el gasto energético durante la actividad y el gasto energético basal expresado en equivalentes metabólicos (METS)¹³⁸. Para el promedio de adultos 1 MET es aproximadamente 3,5 ml de oxígeno/kg/minuto o una kilocaloría/kg/hora. Por ejemplo, en un individuo de 60 kg, 1 MET equivale a 1 kilocaloría por minuto. A partir del código de intensidad de cada actividad, el número de ocasiones que la práctica y de la duración de la misma, se obtiene el gasto energético total en tiempo libre.

3.5.2.1.1. Debilidad/Fuerza de agarre

Mediante un dinamómetro de mano (Takei A5401 Digital Hand Grip Dynamometer) se determinó en Kg la fuerza de agarre (“grip strenght”) manual que el paciente era capaz de generar. Se registró el valor máximo en tres determinaciones en cada una de las manos y para determinar la presencia de este criterio se comparó la fuerza máxima registrada con los límites establecidos por Fried et al., estratificados por género e IMC (*Tabla 3.5*).

Tabla 3.5. Fuerza de agarre (Grip Strenght).			
<i>Hombres</i>	<i>Fragilidad Fuerza máxima (kg)</i>	<i>Mujeres</i>	<i>Fragilidad Fuerza máxima (kg)</i>
IMC ≤ 24	≤ 29	IMC ≤ 23	≤ 17
IMC 24,1-26	≤ 30	IMC 23,1-26	≤ 17,3
IMC 26,1-28	≤ 30	IMC 26,1-29	≤ 18
IMC > 28	≤ 32	IMC > 29	≤ 21

IMC: índice de masa corporal.

3.5.2.1.2. Velocidad de marcha lenta

Para calcular el valor que determina este criterio se registró el tiempo en segundos empleado para caminar un trayecto de 4,57 metros (15pies). Todos los pacientes recibieron instrucciones de "caminar a un ritmo cómodo" hasta unos pasos más allá de la línea que marcaba el final de un trayecto. El cronómetro e inició con la primera pisada al comienzo de la prueba y se detuvo en la primera pisada después de la línea de 4,57 metros.

El tiempo de desplazamiento registrado en cada caso, estratificado por género y altura estableció el criterio de fragilidad para este componente con los siguientes límites:

- ≥ 7 segundos para una altura ≤ 173 cm en hombres o ≤ 159 cm en mujeres
- ≥ 6 segundos para una altura > 173 cm en hombres y > 159 cm en mujeres

3.5.2.1.3. Pérdida de peso involuntaria

La pérdida de peso involuntaria se considera un criterio de fragilidad cuando se ha producido una reducción no intencionada del peso corporal superior a 4,54 Kg (10 libras) o la disminución de peso es igual o superior al 5% del peso corporal en el último año.

Este parámetro se obtuvo calculando, en los casos en que no se habían seguido programas de reducción de peso, la modificación del peso corporal en el último año mediante la siguiente fórmula: $\frac{(\text{peso habitual año anterior} - \text{peso actual})}{(\text{peso habitual año anterior})} \times$

100. La pérdida de peso involuntaria igual o superior al 5% se registró como indicador de fragilidad para este criterio.

3.5.2.1.4. Fatiga, agotamiento

El criterio de fatiga o agotamiento incluido en el Fenotipo de Fried se basa en la escala Centro de Estudios Epidemiológicos de Orme et al.¹³⁹. La percepción subjetiva de agotamiento se identifica por medio de dos cuestiones incluidas en dicha escala y que se recogen en la siguiente pregunta (*Tabla 3.6*):

Tabla 3.6. Pregunta realizada para percepción subjetiva de agotamiento.	
<i>¿Con qué frecuencia en la última semana siente que “todo lo que hace” le supone un gran esfuerzo o “no puede ponerse en marcha?”</i>	
<i>(0) Rara vez o nunca (0-1 día)</i>	<i>(1) Pocas veces (2 días)</i>
<i>(2) Algunos días (3-4 días)</i>	<i>(3) Muchas veces (>4 días)</i>

Los pacientes que seleccionaron las respuestas 2 o 3, que se corresponden con autopercepción de agotamiento tres o más días a la semana, se clasificaron como frágil por el criterio de agotamiento.

3.5.2.1.5. Baja actividad física

Se han diseñado diferentes instrumentos para medir la medida de la actividad física, en muchos casos de validez cuestionada, sobre todo cuando se aplican a población mayor y sedentaria.

En el cálculo del Fenotipo de fragilidad de Fried, la detección de baja actividad física se calcula mediante la versión corta del *Cuestionario Minnesota de Actividad de Tiempo Libre* que incluye cuestiones acerca de actividades de tiempo libre¹⁴¹o tareas moderadamente extenuantes, como mantenimiento del hogar, pasear, jardinería, ciclismo, bailar, tenis, natación etc. En el estudio se ha utilizado la versión adaptada al español de este cuestionario. Aplicando un algoritmo estandarizado se calculan las Kcals/semana consumidas y este resultado, estratificado por sexo, establece como criterio de fragilidad para hombres el consumo de ≤ 383 Kcals/semana y de ≤ 270 Kcals/semana para mujeres.

3.5.2.1.6. Cálculo del Fenotipo de Fried

La condición que establece ausencia de fragilidad implica no cumplir ninguno de los criterios, mientras que uno o dos criterios son indicadores de pre-fragilidad y tres o más criterios establecen un fenotipo de fragilidad.

3.5.2.2. Índice de Fragilidad de Green

El Índice de fragilidad de Green et al.⁹¹, incluye 4 parámetros: a) velocidad de la marcha, b) fuerza de agarre, b) niveles de albúmina sérica y c) nivel de dependencia para la realización de las ABVD determinadas mediante el índice de Katz³⁵.

Cada uno de los criterios se determinó de la siguiente forma.

3.5.2.2.1. Velocidad de la marcha (gait speed)

La velocidad de marcha se determinó registrando el tiempo en segundos empleado por el paciente para recorrer 4,57 metros, caminando a un paso cómodo habitual y si era necesario ayudándose con un bastón o andador si lo utilizaba habitualmente. La velocidad de marcha, expresada en m/sg se calculó dividiendo dicha distancia entre los segundos empleados para recorrerla. Si los pacientes eran incapaces de completar el recorrido, se considera que la velocidad era de 0 m/sg.

Se asignó una puntuación en función de los cuartiles de referencia, asignando puntuaciones de 0 a 3 en orden descendente (a mayor puntuación, menor velocidad de marcha) según el tiempo empleado en cada caso (*Tabla 3.7*).

Tabla 3.7. Cuartiles velocidad de la marcha.		
<i>Percentiles</i>	<i>Velocidad de la marcha</i>	<i>Puntuación</i>
		3
25	0,571	2
50	0,6635	1
75	0,893	0

3.5.2.2.2. Fuerza de agarre

Al igual que en el Fenotipo de Fried, este parámetro se determinó registrando mediante un dinamómetro de mano (Takei A5401 Digital Hand Grip Dynamometer) la fuerza de agarre máxima en Kg, que resultó de tres medidas sucesivas en cada mano. De la misma forma que en el parámetro anterior se calcularon los cuartiles en hombres y mujeres, asignando en orden descendente puntuaciones entre 0 y 3 (*Tabla 3.8*), lo que se interpreta que a mayor puntuación, menos fuerza de agarre.

Tabla 3.8. Cuartiles de fuerza de agarre estratificados por sexo.				
<i>Percentiles</i>	<i>Fuerza de agarre Mujeres</i>	<i>Puntuación</i>	<i>Fuerza de agarre Hombres</i>	<i>Puntuación</i>
		3		3
25	7,15	2	18,975	2
50	11,2	1	25,65	1
75	15,75	0	30,325	0

3.5.2.2.3. Niveles de albúmina sérica

Siguiendo el mismo procedimiento de calificación los resultados correspondientes a los niveles de albúmina sérica en g/dL, como marcadores de malnutrición se clasificaron en cuartiles a los que se asignaron puntuaciones de 0 a 3 también en orden descendente, correspondiendo una mayor puntuación a cifras inferiores.

Tabla 3.9. Cuartiles de albúmina sérica.		
<i>Percentiles</i>	<i>Albúmina</i>	<i>Puntuación</i>
		3
25	3,4	2
50	3,7	1
75	4	0

3.5.2.2.4. Independencia para la realización de actividades de la vida diaria (escala de Katz)

El último componente incluido en el Índice de Green es el nivel de dependencia para desenvolverse en las ABVD fue evaluado mediante la escala de Katz³⁵ como se muestra en la Tabla 3.10. La necesidad de asistencia para alguna de las ABVD, indicaba que el sujeto era dependiente, y se le asignó una puntuación de 3, mientras que si era capaz de llevar a cabo de forma independiente todas las actividades evaluadas se asignó una puntuación de 0 (*Tabla 3.11*).

Tabla 3.10. Índice de Katz³⁵.	
<i>Actividad</i>	<i>Descripción de la Dependencia</i>
Bañarse	Independiente: Necesita ayuda para lavarse una parte del cuerpo, o lo hace solo. Dependiente: Incluye la necesidad de ayuda para entrar o salir de la bañera.
Vestirse	Independiente: Se viste totalmente (incluye coger las prendas del armario) sin ayuda. Excluye el atado de los cordones de los zapatos. Dependiente: No se viste solo.
Usar el retrete	Independiente: No precisa ningún tipo de ayuda (incluye la entrada y salida del baño). Dependiente: Incluye usar orinal o cuña.
Movilidad	Independiente: No requiere ayuda para sentarse o acceder a la cama. Dependiente:-
Continencia	Independiente: Control completo de la micción y defecación. Dependiente: Incluye control total o parcial mediante enemas, sondas o el empleo reglado del orinal y/o cuña.
Alimentación	Independiente: Lleva la comida del plato, o equivalente, a la boca sin ayuda. Dependiente: Incluye no comer y la nutrición parental o enteral por sonda.
Por ayuda se entiende la supervisión, dirección o ayuda personal activa. La evaluación debes realizarse según lo que el enfermo realice y no sobre lo que sería capaz de realizar.	
Clasificación: A. Independiente en todas las actividades B. Independiente en todas las actividades, salvo una C. Independiente en todas las actividades, excepto bañarse y otra función adicional D. Independiente en todas las actividades, excepto bañarse, vestirse y otra función adicional E. Independiente en todas las actividades, excepto bañarse, vestirse, uso del retrete y otra función adicional F. Independiente en todas las actividades, excepto bañarse, vestirse, uso del retrete, movilidad y otra función adicional G. Dependiente en las seis funciones H. Dependiente en al menos dos actividades, pero no clasificable como C, D, E o F	

Tabla 3.11. Independencia para ABVD calculada con el Índice de Katz³⁵.

<i>Variable</i>	<i>Puntuación</i>
Independiente	0
Dependiente	3

3.5.2.2.5. Cálculo del Índice de Green

Evaluados cada uno de los componentes, el índice de fragilidad propuesto por Green et al.⁹¹ se obtuvo sumando los valores asignados a cada uno de ellos. Con un rango de valores comprendido entre 0 y 12, la puntuación más alta es indicador de mayor fragilidad y la puntuación más baja de menor fragilidad (*Tabla 3.12*).

Tabla 3.12. Componentes del Índice de Green⁹¹.

<i>Variable</i>	<i>Puntuación</i>
Velocidad de marcha 15 ft (m/s)	• Cuartiles (0-3)
Debilidad en la fuerza de agarre (kg)	• Cuartiles según el sexo (0-3)
Albúmina sérica (g/dl)	• Cuartiles (0-3)
Dependencia para las actividades de la vida diaria	• Cualquier dependencia = 3 • Independiente para todas las actividades = 0

3.5.2.2.6. Criterios de Green

a. Velocidad de la marcha (tiempo de desplazamiento)

La velocidad de la marcha se determina a partir del tiempo en segundos que tarda el paciente en recorrer 4,57 metros (15 pies), caminando a un paso cómodo habitual (si es necesario ayudado por bastón o andador si lo usa

habitualmente). La velocidad se calcula dividiendo los segundos empleados entre los 4,57 metros recorridos y se expresa en m/sg. En los pacientes incapaces de completar el recorrido, se considera que la velocidad es de 0 m/sg. Finalmente, se asigna una puntuación de 0 a 3 según los cuartiles de referencia.

b. Debilidad/Fuerza (fuerza de agarre)

La fuerza de agarre o presión se determina mediante el uso de un dinamómetro apropiado, que calcula la máxima fuerza de agarre isométrico de la mano dominante. Se realiza un total de 3 determinaciones y se determina la media. La puntuación se asigna de 0 a 3 según los cuartiles.

c. Niveles de albúmina sérica

Los niveles de albúmina sérica se usan como marcador de malnutrición, y se les asigna una puntuación del 0 al 3 según cuartiles.

d. Independencia para las actividades de la vida diaria

La última variable del Índice de Green es la independencia para las actividades de la vida diaria, determinado mediante el Índice de Katz (*Tabla 3.10*). La necesidad para asistencia en alguna de las 6 actividades básicas de la vida diaria, determina que el sujeto es dependiente, y se le asigna una puntuación de 3, mientras que se asigna 0 si es capaz de llevar a cabo de forma independiente todas las actividades evaluadas. Para obtener el valor global de la escala, estos componentes se suman, obteniendo un valor entre 0 y 12, con la puntuación más alta correspondiendo a los individuos más frágiles.

3.5.3. Desempeño de actividades de la vida diaria.

En la población geriátrica, esta evaluación se realiza determinando la capacidad para llevar a cabo las actividades de la vida diaria, entendiendo como tales aquellas actividades dirigidas al autocuidado y movilidad, que dotan de autonomía e independencia elementales a los individuos y le permiten vivir sin precisar ayuda continua de otros.

Existen numerosas escalas para evaluar la situación funcional, aunque no todas cuentan con la validación y fiabilidad suficiente como para ser consideradas instrumentos útiles. En este estudio se han aplicado la Escala de Barthel para evaluar el grado de independencia del paciente para la realización de algunas ABVD y la Escala de Lawton y Brody para evaluar la capacidad para el desarrollo de tareas que implican el manejo de utensilios habituales y actividades que precisan objetos de uso cotidiano y por tanto AIVD.

3.5.3.1. Desempeño de actividades básicas de la vida diaria. Escala de Barthel o de discapacidad de Maryland

Para cuantificar la dependencia para ABVC, se utilizó una de las medidas más estandarizadas que es la escala de Barthel³⁶. Es un instrumento que permite obtener un índice simple de la independencia de los pacientes para autocuidados en las ABVD y evaluar su evolución mediante la repetición de la prueba de forma periódica.

La Escala de Barthel es una medida de discapacidad que no ha requerido una adaptación lingüística¹⁴⁰, ya que se basa en la evaluación observable de las actividades específicas para el desempeño de las ABVD. El rango de posibles valores de la Escala de Barthel está comprendido entre 0 y 100, con intervalos de 5 puntos. Cuanto mayor la puntuación más independencia y se ha sugerido una interpretación de la puntuación en los siguientes niveles: 0-20: dependencia total; 21-60: dependencia severa; 61-90: dependencia moderada; 91-99: dependencia escasa y 100: Independencia. No obstante, una puntuación igual o superior a 60 parece representar un límite, de modo que la mayoría de personas que lo superan se consideran independientes para realizar las ABVD.

Podemos encontrar tanto la versión más completa como la versión modificada, que es la que utilizamos en el presente estudio (*Tablas 3.13 y 3.14*). Los valores asignados a cada ítem se basaron en el tiempo y la cantidad de ayuda física necesaria si el paciente es incapaz de realizarla actividad. En esta escala no se le da la puntuación máxima a una actividad si el paciente necesita ayuda y/o supervisión mínima (es decir, si no puede realizarla con seguridad de forma totalmente autónoma) (*Tabla 3.13*).

Tabla 3.13. Escala de Barthel (actividades básicas de la vida diaria) (versión original).

<p style="text-align: center;"><u>Alimentación</u></p> <p>10 Independiente: capaz de utilizar cualquier instrumento necesario; come en un tiempo razonable; capaz de desmenuzar la comida, usar condimentos, extender la mantequilla, etc., por sí solo.</p> <p>5 Necesita ayuda: por ejemplo, para cortar, extender la mantequilla, etc.</p> <p>0 Dependiente: necesita ser alimentado.</p>	<p style="text-align: center;"><u>Retrete</u></p> <p>10 Independiente: entra y sale solo. Es capaz de quitarse y ponerse la ropa, limpiarse, prevenir el manchado de la ropa, vaciar y limpiar la cuña. Capaz de sentarse y levantarse sin ayuda. Puede utilizar barras de soporte.</p> <p>5 Necesita ayuda: necesita ayuda para mantener el equilibrio, quitarse o ponerse la ropa o limpiarse.</p> <p>0 Dependiente: incapaz de manejarse sin asistencia mayor.</p>
<p style="text-align: center;"><u>Lavado (baño)</u></p> <p>5 Independiente: capaz de lavarse entero; puede ser usando la ducha, la bañera o permaneciendo de pie y aplicando la esponja por todo el cuerpo. Incluye entrar y salir de la bañera sin estar una persona presente.</p> <p>0 Dependiente: necesita alguna ayuda.</p>	<p style="text-align: center;"><u>Traslado sillón-cama</u></p> <p>15 Independiente: no necesita ayuda. Si utiliza silla de ruedas, lo hace independientemente.</p> <p>10 Mínima ayuda: incluye supervisión verbal o pequeña ayuda física (p. ej., la ofrecida por el cónyuge).</p> <p>5 Gran ayuda: capaz de estar sentado sin ayuda, pero necesita mucha asistencia para entrar o salir de la cama.</p> <p>0 Dependiente: necesita grúa o alzamiento completo por dos personas. Incapaz de permanecer sentado.</p>
<p style="text-align: center;"><u>Vestido</u></p> <p>10 Independiente: capaz de ponerse, quitarse y fijar la ropa. Se ata los zapatos, abrocha los botones, etc. Se coloca el braguero o el corsé si lo precisa.</p> <p>5 Necesita ayuda: pero hace al menos la mitad de las tareas en un tiempo razonable.</p> <p>0 Dependiente: incapaz de manejarse sin asistencia mayor.</p>	<p style="text-align: center;"><u>Deambulación</u></p> <p>15 Independiente: puede usar cualquier ayuda (prótesis, bastones, muletas, etc.), excepto andador. La velocidad no es importante. Puede caminar al menos 50 m o equivalente sin ayuda o supervisión.</p> <p>10 Necesita ayuda: supervisión física o verbal, incluyendo instrumentos u otras ayudas para permanecer de pie. Deambula 50 m.</p> <p>5 Independiente en silla de ruedas: propulsa su silla de ruedas al menos 50 m. Gira esquinas solo.</p> <p>0 Dependiente: requiere ayuda mayor.</p>
<p style="text-align: center;"><u>Aseo</u></p> <p>5 Independiente: realiza todas las tareas personales (lavarse las manos, la cara, peinarse, etc.). Incluye afeitarse y lavarse los dientes. No necesita ninguna ayuda. Incluye manejar el enchufe si la maquinilla es eléctrica.</p> <p>0 Dependiente: necesita alguna ayuda.</p>	<p style="text-align: center;"><u>Escalones</u></p> <p>10 Independiente: capaz de subir y bajar un piso de escaleras sin ayuda o supervisión, aunque utilice barandilla o instrumentos de apoyo.</p> <p>5 Necesita ayuda: supervisión física o verbal.</p> <p>0 Dependiente: necesita alzamiento (ascensor) o no puede salvar escalones.</p>
<p style="text-align: center;"><u>Deposición</u></p> <p>10 Continente, ningún accidente: si necesita enema o supositorios se arregla por sí solo.</p> <p>5 Accidente ocasional: raro (menos de una vez por semana), o necesita ayuda para el enema o los supositorios.</p> <p>0 Incontinente.</p>	<p style="text-align: center;"><u>Micción</u></p> <p>10 Continente, ningún accidente: seco día y noche. Capaz de usar cualquier dispositivo (catéter). Si es necesario, es capaz de cambiar la bolsa.</p> <p>5 Accidente ocasional: menos de una vez por semana. Necesita ayuda con los instrumentos.</p> <p>0 Incontinente.</p>

Tabla 3.14. Escala de Barthel versión modificada ^{140,141} .			
Actividad	Sin ayuda	Con ayuda	No realiza
Beber de un vaso	4	0	0
Comer	6	0	0
Vestirse parte superior del cuerpo	5	3	0
Vestirse parte inferior del cuerpo	7	4	0
Ponerse ortesis o prótesis	0	-2	No aplicable
Actividades de aseo	5	0	0
Lavarse o bañarse	6	0	0
Control de orina	10	5 accidental	0
Control intestinal	10	5 accidental	0
Sentarse/levantarse cama/silla	15	7	0
Utilización del WC	6	3	0
Entrar/salir bañera o ducha	1	0	0
Caminar 50 m en llano	15	10	0
Subir/bajar trozo de escalera	10	5	0
Si no camina, impulsa silla ruedas	5	0	No aplicable
Puntuación total = (0 – 100)			
Dependencia leve (61-99). Dependencia moderada (41-60). Dependencia severa (21-40).			
Dependencia total (0-20).			

3.5.4. Desempeño de actividades instrumentales de la vida diaria.

Escala de Lawton y Brody

La evaluación de las AIVD de los pacientes se determinó mediante la Escala de Lawton y Brody³⁸, que valora la capacidad de la persona para llevar a cabo AIVD básicas necesarias para vivir de manera independiente en la comunidad, tales como hacer la comprar, preparar la comida, manejar los asuntos económicos, utilizar el teléfono, tomar medicamentos, etc. (*Tabla 3.15*).

Tabla 3.15. Escala de Lawton & Brody (actividades instrumentales de la vida diaria).

	<i>Puntuación</i>
Teléfono	
Utilizar el teléfono por propia iniciativa, buscar y marcar los números	1
Sabe marcar números conocidos	1
Contesta al teléfono, pero no sabe marcar	1
No utiliza el teléfono en absoluto	0
Compras	
Realiza todas las compras necesarias de manera independiente	1
Sólo sabe hacer pequeñas compras	0
Ha de ir acompañado para cualquier compra	0
Completamente incapaz de hacer la compra	0
Preparación de la comida	
Organiza, prepara y sirve cualquier comida por sí solo/a	1
Prepara la comida sólo si se le proporcionan los ingredientes	0
Prepara, calienta y sirve la comida, pero no sigue una dieta adecuada	0
Necesita que le preparen y le sirvan la comida	0
Tareas domésticas	
Realiza las tareas de la casa por sí sola, sólo ayuda ocasional	1
Realiza tareas ligeras (fregar platos, camas...)	1
Realiza tareas ligeras, pero no mantiene un nivel de limpieza adecuado	1
Necesita ayuda, pero realiza todas las tareas domésticas	1
No participa ni hace ninguna tarea	0
Lavar la ropa	
Lava sola toda la ropa	1
Lava sólo prendas pequeñas (calcetines, medias, etc.)	1
La ropa la tiene que lavar otra persona	0
Transporte	
Viaja por sí solo/a, utiliza transporte público/conduce coche	1
Puede ir sólo en taxi, no utiliza otro transporte público	1
Sólo viaja en transporte público si va acompañado	1
Viajes limitados en taxi o coche con ayuda de otros (adaptado)	0
No viaja en absoluto	0
Responsabilidad respecto a la medicación	
Es capaz de tomar la medicación a la hora y en la dosis correcta, solo/a	1
Toma la medicación sólo si se la preparan previamente	0
No es capaz de tomar la medicación solo/a	0
Capacidad de utilizar el dinero	
Se responsabiliza de asuntos económicos solo/a	1
Se encarga de compras diarias, pero necesita ayuda para ir al banco	1
Incapaz de utilizar el dinero	0

A diferencia de la Escala de Barthel, evalúa actividades más elaboradas y que, por tanto, se pierden antes que las actividades básicas de la vida diaria. No obstante se considera que es una escala más apropiada para las mujeres que para los hombres ya que muchas de las actividades que mide han sido realizadas tradicionalmente por ellas.

La valoración global se realiza según puntuación en una escala de 0 a 8 (dependencia máxima e independencia, respectivamente) según la siguiente estratificación:

- 0-1: Dependencia total
- 2-3: Dependencia severa
- 4-5: Dependencia moderada
- 6-7: Dependencia escasa
- 8: Independencia

3.5.5. Estado cognitivo. Cuestionario de Pfeiffer (Short Portable Mental Status Questionnaire)

La situación cognitiva de los pacientes se cuantificó mediante la aplicación del Cuestionario de Pfeiffer⁴², adaptado al castellano por Martínez de la Iglesia et al.¹⁴². El Cuestionario de Pfeiffer (*Tabla 3.16*) es uno de los instrumentos de cribado más recomendado por sus propiedades métricas y fácil administración para la evaluación de la función cognitiva en la población geriátrica. Este test está compuesto por 10 ítems que evalúan la memoria a

corto y largo plazo, orientación, información sobre hechos cotidianos y capacidad para realizar un trabajo matemático seriado.

Para interpretar los resultados de este test se puntúan los errores a razón de 1 punto por error, siendo la puntuación máxima de 10 errores. Una puntuación igual o superior a tres indica deterioro cognitivo y se califica en los siguientes niveles

- 0-2 errores: sin deterioro cognitivo
- 3-4 errores: deterioro cognitivo leve
- 5-7 errores: deterioro cognitivo moderado
- 8-10 errores: deterioro cognitivo severo

Si el nivel educativo es bajo (estudios elementales) se admite un error más para cada categoría, mientras que si el nivel educativo es alto (universitario), se admite un error menos.

Se trata de un cuestionario con 10 ítems o preguntas donde sólo se registran los errores cometidos en las respuestas. Estas preguntas abordan cuestiones básicas e incluyen algunas de las siguientes: ¿Qué día es hoy?; ¿Dónde estamos ahora?; ¿Cuántos años tiene?; ¿Quién es ahora el presidente del gobierno?; ¿Cuáles son los dos apellidos de su madre? etc., como se refleja en la Tabla 3.17. La existencia de 3 o más errores indica la sospecha de deterioro cognitivo. A partir de 4 se confirma la existencia del mismo, y un valor superior a 7 manifiesta la severidad del problema.

Tabla 3.16. Cuestionario corto del estado mental de Pfeiffer.		
	<i>Acierto</i>	<i>Error</i>
1. ¿Cuál es la fecha de hoy? (mes, día y año)	()	()
2. ¿Qué día de la semana es hoy?	()	()
3. ¿Cuál es el nombre de este lugar?	()	()
4. ¿Cuál es su número de teléfono?	()	()
¿Cuál es su dirección? (si no tiene teléfono)		
5. ¿Qué edad tiene usted?	()	()
6. ¿Cuál es la fecha de su nacimiento?	()	()
7. ¿Cómo se llama el presidente de este país?	()	()
8. ¿Quién mandaba en este país antes del actual presidente?	()	()
9. ¿Diga el nombre y los apellidos de su madre?	()	()
10. ¿Restar de 3 en 3 a partir de 20?	()	()

Tabla 3.17. Cuestionario corto del estado mental de Pfeiffer ⁴² .		
	<i>Acierto</i>	<i>Error</i>
1. ¿Cuál es la fecha de hoy? (mes, día y año)	()	()
2. ¿Qué día de la semana es hoy?	()	()
3. ¿Cuál es el nombre de este lugar?	()	()
4. ¿Cuál es su número de teléfono?	()	()
¿Cuál es su dirección? (si no tiene teléfono)		
5. ¿Qué edad tiene usted?	()	()
6. ¿Cuál es la fecha de su nacimiento?	()	()
7. ¿Cómo se llama el presidente de este país?	()	()
8. ¿Quién mandaba en este país antes del actual presidente?	()	()
9. ¿Diga el nombre y los apellidos de su madre?	()	()
10. ¿Restar de 3 en 3 a partir de 20?	()	()
0-2 errores: normal.		
3-7 errores: deterioro mental leve-moderado.		
8-10 errores: deterioro mental severo.		
Con baja escolarización se permite un error más.		
Con estudios superiores se contabiliza con un error menos.		

3.6. Variables de Seguimiento. Eventos. Tiempo.

El seguimiento se realizó en consultas externas, por contacto telefónico con el paciente o con su médico de atención primaria, en caso de que el paciente no volviera a consultas externas, así como mediante el registro de la historia electrónica hospitalaria y ambulatoria durante el periodo de seguimiento.

Se registró la Mortalidad Total y el Evento Mayor (EM) (muerte o infarto). El seguimiento finalizó en Noviembre de 2014. La mediana de seguimiento de la población total fue de 40 meses (rango intercuartílico 25-75% fue de 21 a 32 meses) para la cohorte entera y de 43 meses rango intercuartílico 25-75% fue de 38 a 48 meses) para los pacientes supervivientes.

- a) El IAM² se definió como un nuevo episodio de dolor torácico con elevación de troponina, como ya se ha descrito previamente.
- b) El EM se definió como muerte o IAM no fatal durante el seguimiento.

The image shows a Filemaker database form with the following sections and variables:

- COMPLICACIONES**
 - RelIAMh
 - ICCh
 - TVh
 - AngRecurrente
 - IRenalH
 - Infección
 - HemoMay
 - HemoMen
- TRATAMIENTO**
 - AAS
 - Clopidogrel
 - ACO
 - Estatina
 - Bbloq
 - IECA
 - Comentario tto
- EVENTOS**
 - ExitusEv
 - Exitus semana
 - Muerte no cardiaca
 - ReIAM
 - ReIAM sem
 - ReingAng
 - ReingAng Sem
 - ReingIC
 - ReingIC Sem
 - RevEv
 - RevEv Sem
 - ReingOtros
 - ReingOtros Sem
 - Reing
 - Reing semana
 - Reing2
 - ReIAM2
 - ReIC2
 - ReOtros2
 - Reing2sem
 - ReIAM2sem
 - ReIC2sem
 - ReOtros2sem
 - Reing3
 - ReIAM3
 - ReIC3
 - ReOtros3
 - Reing3sem
 - ReIAM3sem
 - ReIC3sem
 - ReOtros3sem
 - Reing4
 - Reing4sem

Figura 3.7. Base de datos en Filemaker de nuestro estudio donde se introdujeron las variables de seguimiento

3.7. Cálculo del Tamaño Muestral

Desde 2001 se dispone de una base de datos de pacientes ingresados por SCA en nuestro hospital. La frecuencia anual de pacientes ≥ 65 años supervivientes a la fase aguda de un SCA es de 130 SCASEST (IAMSEST o angina inestable) y 70 IAMCEST, siendo la frecuencia de eventos al año de seguimiento de 11% mortalidad por todas las causas y 20% eventos mayores (9% infarto no mortal y 8% de reingreso por angina inestable o ICC). Por consiguiente, en un periodo 2 años calculamos un tamaño muestral de unos 200 pacientes con el objetivo de alcanzar aproximadamente 100 eventos. Se incluyeron todos los pacientes consecutivos que ingresaron en el Hospital desde el 09 de septiembre de 2010 hasta el 31 de enero de 2012.

Capítulo 4

4. Análisis Estadístico

4.1. Estadística descriptiva

Las variables cuantitativas se expresaron como media \pm desviación estándar y en ausencia de distribución Gaussiana, como mediana (rango intercuartílico). Para la comparación de medias y medianas entre dos grupos se utilizó el test de la t de student y el test de U Mann Whitney, respectivamente. Para tres o más grupos, se utilizaron los test ANOVA o Kruskal-Wallis Rank test, respectivamente. Las variables cualitativas se expresaron como valor absoluto y porcentaje, y se compararon mediante el test de Chi cuadrado.

4.1.1. Características de la población

Inicialmente tras completar la base de datos se llevó a cabo un análisis descriptivo de los mismos para detallar las características basales que definen a la población estudiada en nuestro trabajo en cuanto a características clínicas, electrocardiográficas, bioquímicas, síndromes geriátricos (comorbilidad,

fragilidad, deterioro cognitivo y dependencia) , así como el manejo terapéutico: estrategia invasiva o conservadora y tratamiento médico recibido.

Las variables contempladas para cada una de estas categorías se detallan en el apartado de métodos.

4.1.2. Eventos adversos

Consideramos por un lado, la mortalidad total durante el seguimiento tras el alta hospitalaria. Por otro lado, se definió evento mayor (EM) como la aparición del evento combinado de muerte o IAM durante el seguimiento. Se calculó la mediana de seguimiento con el rango intercuartílico (intervalo del 25 al 75%).

4.2. Modelo predictivo clínico básico

Se evaluó la relación entre cada una de las variables anteriormente enumeradas y los eventos adversos clínicos contemplados. Se realizó un análisis univariado utilizando el test de la t de student y el test de U Mann Whitney, para variables cuantitativas de distribución paramétrica y no-paramétrica, respectivamente. Las variables dicotómicas se compararon mediante el test de Chi cuadrado.

Posteriormente, se llevó a cabo un análisis multivariable mediante regresión de Cox para cada uno de los eventos considerados (muerte y EM), utilizando aquellas variables clínicas y analíticas que en el análisis univariable fueron estadísticamente significativas (considerado como tal una $p < 0,05$). Con este análisis, se elaboraron los modelos clínicos para predecir mortalidad total y el EM.

4.3. Relación entre síndromes geriátricos y eventos.

4.3.1. Análisis univariable

Se consideró cada síndrome geriátrico como tanto variable continua como dicotómica. Como variable continua se calculó el área bajo la curva ROC (estadístico C) de cada síndrome geriátrico para los eventos definidos.

Como variable dicotómica se utilizaron los puntos de corte establecidos, tras realizar un análisis por cuartiles de cada una de ellas que nos permitió elegir el mejor valor para predecir el objetivo principal (mortalidad total). Los valores elegidos para cada síndrome geriátrico fueron los siguientes: una puntuación ≥ 4 para el Índice de Charlson, ≥ 2 para el ISC, ≥ 3 para el Fenotipo de Fried, ≥ 5 para el Índice de Green, ≥ 3 para el Cuestionario de Pfeiffer, < 4 para la Escala de Lawton y Brody, y < 100 para la Escala de Barthel. Posteriormente se calculó el Riesgo Relativo (RR) de cada síndrome geriátrico para cada uno de los eventos utilizando el test de Chi cuadrado.

4.3.2. Análisis Multivariable

Posteriormente, se realizó el mismo análisis (regresión de Cox), pero tras añadir a cada modelo clínico (mortalidad total, EM) los síndromes geriátricos que se asociaron de forma significativa al evento evaluado en el análisis univariado, para determinar aquellos que tuvieron un valor pronóstico

4. Análisis Estadístico

independiente y con el fin de crear un modelo clínico y de síndromes geriátricos para cada evento considerado.

Una vez establecidos los modelos clínicos y los modelos clínicos asociados a los síndromes geriátricos, se procedió a su simplificación mediante la estrategia de exclusión secuencial por pasos hacia atrás. Los coeficientes estimados fueron expresados como HR con sus respectivos IC del 95%. La capacidad discriminativa y la calibración de los modelos finales se evaluó mediante el estadístico C de Harrell y el test de Hosmer-Lemeshow, respectivamente. En todos los casos se consideró significativa un valor de $p < 0,05$.

En resumen, se utilizó el siguiente algoritmo para evaluar la asociación independiente entre los diferentes síndromes geriátricos y el riesgo de eventos adversos clínicos.

1. Una vez obtenido el modelo multivariante básico para cada uno de los criterios de valoración (mortalidad total y EM), añadimos los 5 síndromes geriátricos a cada uno de los modelos, y analizamos el grado de asociación de cada uno de éstos con los eventos adversos.
2. Posteriormente se estudió si la adición de dichos síndromes mejoraba el rendimiento pronóstico del modelo, se evaluó la capacidad discriminativa incremental mediante el estadístico C (y área bajo la curva ROC) y la calibración mediante el test Hosmer-Lemeshow.

4.4. Score de Grace

Se realizó un análisis univariado para valorar la capacidad predictiva del score de Grace en nuestra muestra, tanto para mortalidad total como para EM, Posteriormente, se llevó a cabo un análisis multivariado con el score de Grace y los síndromes geriátricos que se habían asociado de forma significativa al evento evaluado en el análisis univariado, y con el fin de crear un modelo conjunto de Grace de síndromes geriátricos para cada evento considerado. Finalmente, se analizó si los síndromes geriátricos de forma individual añadían valor pronóstico a la puntuación de carácter pronóstico GRACE mediante la comparación de los estadísticos C entre los modelos elaborados para mortalidad total y el EM.

4.5. Variables clínicas y bioquímicas para predecir fragilidad

4.5.1. Relación con fragilidad

Entre los objetivos secundarios, nos propusimos analizar los biomarcadores determinados, con el objetivo de crear un perfil bioquímico asociado a la presencia de fragilidad al alta, medida con el Fenotipo Fried (Fried score ≥ 3 puntos como variable dependiente), al ser la medida más comúnmente utilizada para evaluar la fragilidad. Posteriormente, analizamos el valor pronóstico de este perfil bioquímico para predecir tanto mortalidad total como el EM a 30 meses de seguimiento.

Se llevó a cabo un análisis univariado utilizando el test de chi-cuadrado para las variables categóricas. Para las variables continuas, utilizamos el test de la t de student no apareado (para variables con distribución normal) o el test de Mann-Whitney (para variables con distribución que no sea normal). Las variables continuas se dicotomizaron de acuerdo con la distribución por cuartiles de la fragilidad.

4.5.2. Predicción de eventos

Posteriormente se elaboró un modelo predictivo utilizando los datos clínicos y los biomarcadores tras llevar a cabo un análisis de regresión logística multivariada (pasos hacia atrás), incluyendo aquellas variables relacionadas con la fragilidad en el análisis univariado (tras dicotomizar las variables continuas

según lo previamente expuesto). También se calcularon la OR con el respectivo IC del 95% y el poder de discriminación (estadístico-C).

Comparamos el modelo de Fried con el modelo basado en las variables clínicas y biomarcadores, respecto a la capacidad de predecir EM (Muerte o IAM no fatal) durante el seguimiento, calculando los respectivos estadísticos-C.

Finalmente, los datos clínicos y el modelo con biomarcadores se transformaron en una escala y se llevó cabo un análisis univariado de Cox para el fenotipo de Fried como para el score basal en datos clínicos y biomarcadores, utilizando los eventos como variables dependientes, y todos los modelos de regresión se ajustaron por ICP durante el ingreso.

4.6. Obtención y Procesado de los Datos

En el momento del ingreso y durante el mismo se obtuvieron los datos demográficos, analíticos y de las exploraciones realizadas (datos analíticos, datos del cateterismo, fracción de eyección). Los datos de fragilidad se obtuvieron al alta del paciente tras realizar la valoración correspondiente. Posteriormente dichos datos se introdujeron en la base de datos creada con el programa FileMaker versión 12.

Los datos crudos de la evaluación de los síndromes geriátricos se introdujeron a una base de datos en línea diseñada "ad hoc":

<<http://salpub.uv.es/SALPUB/fragilidad/inicio.php>>.

Concluida la inclusión de pacientes, los datos se exportaron a la base de datos FileMaker versión 12 que sirvió de aplicación para calcular los índices y para incorporar los datos relativos al seguimiento.

Una vez completados y comprobados los datos del estudio se exportaron a una base de datos SPSS 18.0 (SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA) que constituyó el soporte definitivo para los correspondientes análisis estadísticos.

Capítulo 5

5. Resultados

5.1. Características basales de la población

Se incluyeron en el estudio 342 pacientes mayores de 65 años con SCA, cuyas características basales se resumen en la Tabla 5.1. El 43% (146) fueron mujeres y la edad media de la población fue $77,5 \pm 7,1$ años. Con respecto a los factores de riesgo cardiovascular, 82,7% eran hipertensos, 61,4% dislipémicos y 42,1% diabéticos, de los cuales un 9,1% estaba en tratamiento con insulina. La prevalencia de cardiopatía isquémica previa fue del 34,8%, con antecedente de revascularización coronaria percutánea en un 19,3% y quirúrgica en un 8%. En cuanto al tratamiento previo al ingreso, un 50,3% tomaba previamente antiagregantes, un 32,7% betabloqueantes, 58,5% estatinas y 63,5% IECA o ARA-II.

Tabla 5.1. Características basales de la población estudiada (n=342).	
	<i>Grupo de estudio</i>
<u>Características</u>	
• Sexo (mujeres)	146 (43)
• Edad (años)	77,5 ±7,1
• Peso (Kg)	73,4 ± 12,2
• Talla (cm)	164,3 ± 7
• IMC	27,1 ± 4
<u>Antecedentes</u>	
• Hipertensión arterial	283 (82,7)
• Dislipemia	210 (61,4)
• Diabetes	144 (42,1)
• DMID	31 (9,1)
• Obesidad	63 (18,4)
• Tabaquismo	34 (10)
• Cardiopatía isquémica previa	119 (34,8)
• Angioplastia coronaria previa	66 (19,3)
• Cirugía coronaria previa	27 (8)
• Ictus	44 (13)
• Arteriopatía periférica	33 (9,6)
<u>Tratamiento previo</u>	
• Antiagregantes	172 (50,3)
• Betabloqueantes	112 (32,7)
• Estatinas previa	200 (58,5)
• IECA/ARA II	217 (63,5)
<i>ARA-II: antagonistas receptores angiotensina; DMID: diabetes mellitus insulín dependiente; IECA: inhibidores de la enzima convertora angiotensina.</i>	

Las variables continuas se expresan como media ± desviación estándar. Las variables dicotómicas, como valor absoluto y porcentaje con respecto a la población de estudio.

En la Tabla 5.2 se resume la presentación clínica al ingreso. La PAS media fue 142,1±32 y la PAD 73,7±15 mmHg, con una FC media de 81,2±21 lpm. Se observó elevación de troponina en 314 pacientes (92%). Un 54% de los

5. Resultados

pacientes presentaron alteración en el segmento ST en el momento del ingreso. En 72 pacientes (21%) la presentación inicial fue IAMCEST, 25 de ellos fueron tratados con ACTP primaria, mientras que 24 recibieron tratamiento fibrinolítico, en 6 de los cuales se realizó angioplastia de rescate. Respecto a las alteraciones electrocardiográficas, en un 33% (112 pacientes) se objetivó descenso del segmento ST, en un 22% onda T negativa, en un 7,6% bloqueo completo de rama izquierda del haz de His (BCRIHH) y una prevalencia de fibrilación auricular de 12,6%. 15 (4,4%) pacientes presentaron edema agudo de pulmón (clase Killip III), y 82 (24%) signos de ICC (clase Killip II) al ingreso. El score GRACE medio para la mortalidad intrahospitalaria y muerte o IAM a 6 meses, fue de 137 ± 25 y 187 ± 38 puntos, respectivamente.

Los valores obtenidos en la analítica realizada en urgencias a la llegada del paciente se recogen en la Tabla 5.3. El valor medio de TnTUS fue de 1459 pg/dl, siendo el de creatinina de $1,2\pm 0,87$ mg/dl, con una media de filtrado glomerular de $51,6\pm 14$ ml/min y las cifras medias de hemoglobina fueron de $12,5\pm 1,9$ g/dl.

También se cuantificaron diversos biomarcadores en un análisis previo al alta del paciente, que se resumen en la Tabla 5.4.

Tabla 5.2. Presentación clínica al ingreso (n=342).	
	<i>Grupo de estudio</i>
Características	
• PAS (mmHg)	142,1 ± 32,6
• PAD (mmHg)	73,7 ± 15,8
• FC (lpm)	81,2± 21,5
• Elevación de troponina	314(92)
• Alteración ST	185 (54)
• Ascenso ST	72 (21)
• Descenso ST	112 (33)
• Onda T negativa	72 (21,1)
• BCRIHH	26 (7,6)
• TCIV	36 (10,5)
• Marcapasos	16 (4,7)
• Fibrilación auricular	43(12,6)
• Parada cardiaca	4 (1,2)
• Grace mortalidad 6 meses	137±25
• Grace muerte/infarto	187±38
• Clase Killip	
○ I	241 (70,5)
○ II	82 (24)
○ III	15 (4,4)
○ IV	4 (1,2)
<i>BCRIHH: bloqueo completo de rama izquierda del haz de His; FC: frecuencia cardiaca; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica (mmHg); TCIV: trastorno de conducción intraventricular.</i>	

Las variables continuas se expresan como media ± desviación estándar. Las variables dicotómicas, como valor absoluto y porcentaje con respecto a la población de estudio.

Tabla 5.3. Datos analíticos al ingreso (laboratorio de urgencias).

	<i>Grupo de estudio</i>	<i>Valores de referencia</i>
TnTUS (pg/dl)	1459 ± 4525	>14
Creatinina (mg/dl)	1,2 ± 0,87	0.65-1,35
Filtrado glomerular (ml/min)	51,6 ± 14,4	<60
Hemoglobina (g/dl)	12,5 ± 1,9	12-16
Leucocitos (x 109/L)	8724 ± 2946	4000-10800
Neutrófilos (x 109/L)	6137 ± 2672	2500-7500
Linfocitos (x 109/L)	1790 ± 1122	550-4550
Monocitos (x 109/L)	611 ± 267	150-750

TnTUS: Troponina T Ultrasensible

Las variables continuas se expresan como media ± desviación estándar. Las variables dicotómicas, como valor absoluto y porcentaje con respecto a la población de estudio.

Tabla 5.4. Biomarcadores.

	<i>Grupo de estudio</i>	<i>Valores de referencia</i>
PCR (mg/L)	32,9 ± 44	>1
Ferritina (ng/mL)	203,1 ± 196,8	12-300
Fibrinógeno (g/L)	5,8 ± 1,4	2,33 - 4,96
Dímero D (ng/mL)	561,3 ± 717,6	220 - 740
HbA1c (%)	6,6 ± 1,2	4,0 - 5,6
Glucosa (mg/dL)	128,5 ± 53,4	65 - 95
Insulina (µg/dL)	14,1 ± 20,1	2 - 20
Índice HOMA	8,8 ± 27,3	<3,20
DHEA (µg/dL)	68,6 ± 66,8	10 - 619
Vitamina D (ng/mL)	17 ± 15,4	>30
Albúmina (g/dL)	3,7 ± 0,5	4,0 - 5,0
Prealbumina (mg/dL)	20,4 ± 6,4	17 - 34
Zinc (µg/dL)	68,7 ± 15,5	66-150
NT-proBNP (pg/mL)	3726,2 ± 6412,6	<450
Cystatina (mg/L)	1,3 ± 0,7	0,53-0,95
Procalcitonina	0,08 ± 0,13	< 0,1

DHEA: sulfato de dehidroepiandrosterona; HbA1c: hemoglobina glicosilada; HOMA: homeostasis model assessment, índice de insulinoresistencia; NT-proBNP: péptido natriurético cerebral; PCR: proteína C reactiva.

Las variables continuas se expresan como media ± desviación estándar.

5.2. Síndromes geriátricos

A continuación, se resumen la puntuación media y la desviación estándar de los 5 síndromes geriátricos evaluados en nuestra población, así como el número y porcentaje de pacientes que obtuvieron una puntuación determinada.

En la Tabla 5.5 se ilustran los resultados correspondientes a los índices de comorbilidad analizados. La puntuación media obtenida fue de $1,78 \pm 1,4$ y $1,37 \pm 1,6$ con el índice de Charlson y el ISC, respectivamente. Como podemos observar, en el 73% de los pacientes el índice de Charlson fue inferior a 3 y en el ISC en un 77% de los pacientes fue igual o inferior a 2.

Tabla 5.5. Prevalencia de comorbilidad.		
	<i>Índice de Charlson (0-37)</i>	<i>Índice Sencillo de Comorbilidad (0-10)</i>
media \pm ds	1,78 \pm 1,4	1,37 \pm 1,6
	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>
0	68 (20)	133 (39)
1	95 (28)	86 (25)
2	86 (25)	46 (14)
3	51 (15)	44 (13)
4	25 (7)	16 (5)
5	13 (4)	9 (3)
6	3 (1)	7 (2)
7	1 (0,3)	0
8	0	1 (0,3)

Las variables continuas se expresan como media \pm desviación estándar. Las variables dicotómicas, como valor absoluto y porcentaje con respecto a la población de estudio.

5. Resultados

Respecto a la fragilidad, en la Tabla 5.6 se resumen los resultados correspondientes a los índices de fragilidad según los criterios de Fried et al.⁶⁰. La prevalencia de la fragilidad (≥ 3 criterios) fue del 34% (116), prefragilidad (1-2 criterios) del 58,7% (201) y tan sólo un 7,3% de los pacientes no cumplían ningún criterio de Fried. Si se analizan los componentes del Fenotipo de Fried de forma aislada, la prevalencia de cada uno de ellos fue: en un 53% fatiga crónica autorreferida, en un 8% pérdida de peso no intencionada en el último año, en un 51% lentitud en la marcha, en un 82% fuerza de aprehensión reducida y en un 3,7% baja actividad física en el tiempo libre.

En la Tabla 5.7 se recoge el número y porcentaje de pacientes según la puntuación obtenida en el índice de fragilidad propuesto por Green et al.⁹¹.

En cuanto a la dependencia para ABVD, por un lado analizamos los grados de dependencia para ABVD cuantificando las puntuaciones obtenidas en la escala de Barthel (*Tabla 5.8*) y por otro, acorde a la literatura, se consideró la existencia de independencia para ABVD si el Barthel era igual a 100 puntos como se ilustra en la Tabla 5.9, siendo la prevalencia de la dependencia para ABVD en nuestra población del 25% (85 pacientes).

Tabla 5.6. Prevalencia de componentes del fenotipo de fragilidad (Fried et al.⁶⁰).

	<i>Grupo de estudio</i>
<u>Score de fragilidad</u>	
1. No frágiles (0 criterios)	25 (7,3)
2. Prefrágiles (1-2 criterios)	201 (58,8)
• 1 criterio	97 (28,4)
• 2 criterios	104 (30,4)
3. Frágiles (≥ 3 criterios)	116 (35)
• 3 criterios	100 (30,4)
• 4 criterios	14 (4,1)
• 5 criterios	2 (0,6)
<u>Componentes</u>	
1. Fatiga crónica	175 (53)
2. Pérdida de peso no intencionada	26 (8)
3. Lentitud en la marcha	168 (51)
Velocidad marcha (m/s)	7,8 \pm 0,8
• Hombres	7,7 \pm 0,1
• Mujeres	7,8 \pm 0,1
4. Fuerza de aprehensión reducida.	272 (82)
Fuerza aprehensión (Kg)	15,2 \pm 9
• Hombres	20,8 \pm 1,1
• Mujeres	10,7 \pm 0,6
5. Baja AFTL	12 (3,7)
Kcals/semana	173 \pm 160
• Hombres	196 \pm 70
• Mujeres	140 \pm 57

AFTL: actividad física en tiempo libre; Kcals: kilocalorías.

Las variables continuas se expresan como media \pm desviación estándar. Las variables dicotómicas, como valor absoluto y porcentaje con respecto a la población de estudio.

Tabla 5.7. Marcadores de fragilidad (Green et al. ⁹¹).	
	<i>Grupo de estudio</i>
Score de fragilidad	4 ± 5
○ 0	22 (6)
○ 1	28 (8)
○ 2	43 (13)
○ 3	45 (13)
○ 4	41 (12)
○ 5	32 (9)
○ 6	31 (9)
○ 7	23 (7)
○ 8	21 (6)
○ 9	17 (5)
○ 10	26 (8)
○ 11	11 (3)
○ 12	2 (0,6)
Albúmina (g/dL)	3,7 ± 0,6
Velocidad de marcha	
• Sujetos que realizan la prueba	0,72 ± 0,34
• Sujetos que intentan realizar la prueba	0,67 ± 0,32
Fuerza aprehensión	
• Hombres (Kg)	25,6 ± 11,7
• Mujeres (Kg)	11,3 ± 8,5
Nº ABVD dependientes	
• 0	257 (75)
• 1	75 (22)
• 2-3	6 (2)
• 4-5	3 (1)
• 6	1 (0,3)
Cualquier dependencia en ABVD	85 (25)
<i>ABVD: actividades básicas de la vida diaria.</i>	

Las variables continuas se expresan como media ± desviación estándar. Las variables dicotómicas, como valor absoluto y porcentaje con respecto a la población de estudio.

Tabla 5.8. Dependencia para ABVD (Escala de Barthel variable cuantitativa).

	<i>Grupo de estudio</i>
<u>Grados de dependencia para ABVD</u>	
• 10	1 (0,3)
• 30	3 (0,9)
• 40	1 (0,3)
• 45	1 (0,3)
• 50	2 (0,6)
• 55	2 (0,6)
• 60	7 (2,0)
• 65	5 (1,5)
• 70	6 (1,8)
• 75	7 (2,0)
• 80	8 (2,3)
• 85	12 (3,5)
• 90	8 (2,3)
• 95	22 (6,4)
• 100	257 (75)

ABVD: actividades básicas de la vida diaria.

Las variables dicotómicas se expresan como valor absoluto y porcentaje con respecto a la población de estudio.

Tabla 5.9. Dependencia para ABVD (Escala de Barthel variable dicotómica).

	<i>Sin dependencia</i>	<i>Con dependencia</i>
Escala de Barthel < 100	257 (75)	85 (25)

Las variables dicotómicas se expresan como valor absoluto y porcentaje con respecto a la población de estudio.

Para cuantificar el grado de dependencia para AIVD, se calculó la puntuación obtenida por cada paciente en la Escala de Lawton y Brody, siendo el rango de 0 a 8. Como se ilustra en la Tabla 5.10, vemos el porcentaje de dependencia en función de la puntuación obtenida.

Tabla 5.10. Escala de Lawton y Brody (puntuación de 0 a 8).

	<i>Grupo de estudio</i>
<u>Grados de dependencia para AIVD</u>	
• 0	7(2,0)
• 1	17(5,0)
• 2	23(6,7)
• 3	24(7,0)
• 4	33(9,6)
• 5	53(15,5)
• 6	70(20,5)
• 7	32(9,4)
• 8	83(24,3)
<i>AIVD: actividades instrumentales de la vida diaria.</i>	

Las variables dicotómicas se expresan como valor absoluto y porcentaje con respecto a la población de estudio.

En la Tabla 5.11, se ilustra el deterioro cognitivo evaluado con el cuestionario de Pfeiffer. En nuestra población tan sólo en un 12,3% (42) pacientes se observó deterioro cognitivo definido por una puntuación igual o superior a 3 errores. Un 72,5% (248) de los pacientes contestaron a las preguntas sin ningún error (*Tabla 5.12*).

Tabla 5.11. Cuestionario de Pfeiffer cualitativa.

	Sin deterioro cognitivo	Con deterioro cognitivo
Pfeiffer<3	300 (87,7)	42 (12,3)

Las variables dicotómicas se expresan como valor absoluto y porcentaje con respecto a la población de estudio.

Tabla 5.12. Cuestionario de Pfeiffer cuantitativa.	
	<i>Grupo de estudio</i>
<u>Número de errores</u>	
• 0	248 (72,5)
• 1	29 (8,5)
• 2	23 (6,7)
• 3	17 (5,0)
• 4	7 (2,0)
• 5	4 (,2)
• 6	2 (0,6)
• 7	6 (1,8)
• 8	1 (0,3)
• 9	3 (0,9)
• 10	2 (0,6)

5.3. Manejo de los Pacientes

En la Tabla 5.13 se resumen los resultados correspondientes al manejo de los pacientes durante la permanencia en el hospital. Del total de pacientes, 275 (80%) se sometieron a cateterismo cardiaco durante el ingreso y 144 (42%) angioplastia coronaria percutánea.

Dentro de nuestra población de estudio, 89 pacientes presentaron un IAMCEST y 253 un SCASEST. Dentro de este último grupo, se realizó cateterismo cardiaco a 197 (78%) y ACTP a 88 (35%) de los pacientes. De los 89 pacientes con IAMCEST se realizó ACTP primaria a 25 (28%), trombólisis en 24 (26%) (de los cuales 6 requirieron ACTP de rescate), y en 40 (45%) de ellos se llevó a cabo un manejo inicialmente conservador. En total, a los pacientes que se presentaron con IAMCEST, se realizó coronariografía durante el ingreso a 78 (87%), y de ellos a 56 (62%) revascularización percutánea.

Respecto a la anatomía coronaria, de los 78 pacientes con IAMCEST a los que se realizó cateterismo cardiaco, 1 (1%) de ellos tenía enfermedad de TCI, y en los pacientes con SCASEST 17 (9%) de ellos tenían afectación del mismo.

Respecto al número de vasos, de los 197 pacientes con SCASEST en 66 (33%) pacientes había afectación de 1 vaso, 53 (27%) de 2 vasos y 33 (17%) de 3 vasos. En los pacientes con IAMCEST, de los 78 a los que se realizó cateterismo, en 42 (54%) se observó enfermedad de 1 vaso, en 24 (30%) y 6 (8%) de 3 vasos.

Respecto al tratamiento médico al alta de los pacientes, como vemos en la Tabla 5.14, el 89% (305) se fue de alta con aspirina, 75% (256) con clopidogrel, 72% (246) con doble antiagregación, 12% (42) con anticoagulación con acenocumarol, 94% (321) con estatinas, 87% (297) con betabloqueantes y 83% (293) con IECA.

Tabla 5.13. Manejo de los pacientes.	
	<i>Grupo de estudio</i>
<u>Variables angiográficas</u>	
• Coronariografía	275 (80%)
• ACTP	144 (42)
• Trombólisis	24 (7)
• ACTP rescate	6 (2)
SCASEST	253 (74)
• Coronariografía	197 (78)
• ACTP	88 (35)
• TCI	17 (9)
• Afectación 1 vaso	66 (33)
• Afectación 2 vasos	53 (27)
• Afectación 3 vasos	33 (17)
IAMCEST	89 (26)
• Coronariografía	78 (87)
• ACTP primaria	25 (28)
• Manejo conservador	40 (45)
• Revascularización percutánea	56 (62)
• TCI	1 (1)
• Afectación 1 vaso	42 (54)
• Afectación 2 vaso	24 (30)
• Afectación 3 vaso	6 (8)
<i>ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea; IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; SCASEST: síndrome coronario sin elevación del segmento ST; TCI: tronco común de la coronaria izquierda.</i>	

Las variables dicotómicas se expresan como valor absoluto y porcentaje con respecto a la población de estudio.

Tabla 5.14. Tratamientos al alta.	
	<i>n (%)</i>
Aspirina	305 (89)
Clopidogrel	256 (75)
Doble antiagregación	246 (72)
Anticoagulación	42 (12)
Estatinas	321 (94)
Betabloqueantes	297 (87)
IECA/ARA-II	293 (86)
<i>ARA II: antagonistas receptores angiotensina; IECA: inhibidores de la enzima convertora angiotensina.</i>	

Las variables dicotómicas se expresan como valor absoluto y porcentaje con respecto a la población de estudio.

5.3.1. Diferencias de manejo según la presencia de síndromes geriátricos

Posteriormente, analizamos las diferencias de manejo en los pacientes con y sin síndromes geriátricos. Se observó que los pacientes a los que se realizó coronariografía presentaron una puntuación significativamente más favorable en todas las escalas valoradas de los distintos síndromes geriátricos, como se recoge en la Tabla 5.15.

Tabla 5.15. Evaluación de los Síndromes Geriátricos según el manejo.

<i><u>Síndromes geriátricos</u></i>	<i>Puntuación según manejo terapéutico</i>		
	<i>Invasivo (coronariografía)</i>	<i>Conservador</i>	<i>p</i>
Comorbilidad: Índice de Charlson	1,6 ± 1,3	2,54 ± 1,6	<0,001
Comorbilidad: ISC	1,19 ± 1,4	2,13 ± 1,9	<0,001
Fragilidad: Fried	1,84 ± 1	2,48 ± 1	<0,001
Fragilidad: Green	4,41 ± 2,9	6,46 ± 3,3	<0,001
Dependencia ABVD: Barthel	96 ± 10,1	87,8 ± 19,9	<0,001
Dependencia AIVD: Lawton y Brody	5,6 ± 2,1	4,48 ± 2,5	<0,001
Deterioro cognitivo: Pfeiffer	0,66 ± 1,5	1,52 ± 2,6	<0,001

ABVD: actividades básicas de la vida diaria; AIVD: actividades instrumentales de la vida diaria; ISC: Índice sencillo de comorbilidad.

Las variables continuas se expresan como media ± desviación estándar con respecto a la población de estudio.

5.4. Eventos

En la Tabla 5.16 se resumen los eventos que se presentaron durante el tiempo de seguimiento del estudio. La mediana de seguimiento de la población total con intervalos 25-75% fue de 40 meses (29 a 46meses), siendo la mediana de seguimiento de los supervivientes con intervalos 25-75% de 43 meses (38 a 48meses).

Durante el seguimiento 105 pacientes murieron (31%), en 71 de ellos la muerte fue de causa cardiovascular (21%), 44 pacientes (13%) tuvieron un IAM y 137 pacientes (40%) presentaron un EM (muerte/infarto no fatal).

Tabla 5.16. Descripción de eventos.		
	<i>n (%)</i>	<i>Meses seguimiento Mediana (IC 95%)</i>
EVENTOS		
• Mortalidad total	105(31)	40(29-46)
• Muerte cardiovascular	71(21)	40 (29-46)
• Reingreso por IAM	44 (13)	43 (38-48)
• EM	137(40)	43 (38-48)
<i>IAM: infarto agudo de miocardio; ICC: insuficiencia cardiaca congestiva; EM: evento mayor.</i>		

Las variables dicotómicas se expresan como valor absoluto y porcentaje con respecto a la población de estudio.

5.5. Modelo Predictivo Básico

5.5.1. Análisis Univariado

Se realizó un análisis univariado con las características clínicas y cada uno de los eventos (Mortalidad Total y EM), como se refleja en la Tabla 5.17 (variables continuas) y Tabla 5.18 (variables dicotómicas).

Tabla 5.17. Análisis univariado: eventos según características basales: Variables continuas.

<i>(n=342)</i>	<i>Mortalidad Total</i>			<i>Evento Mayor</i>		
	<i>si</i>	<i>no</i>	<i>p</i>	<i>si</i>	<i>no</i>	<i>p</i>
Edad	79,9±6,64	76,4±7,1	<0,001	79,2±6,9	76,3±7	<0,001
PAS	134,8±28,8	145,3±33,7	0,006	139,3±29,9	143,9±34,2	0,189
PAD	69,9±15,6	75,4±15,7	0,003	72,2±15,9	74,7±15,7	0,147
FC al ingreso	86,2±22,7	79,8±20,7	0,011	84,5±21,7	79,9±21,3	0,051
Troponina	966±2062	1180±2111	0,386	874±1934	1275±2187	0,083
Creatinina	1,46±1,1	1,2±0,7	0,002	1,5±1,2	1,1±0,6	<0,001
FG	46,9±15,5	53,7±13,5	<0,001	45,8±15,5	54,1±13,2	<0,001
Leucocitos	9358±3164	8443±2806	0,008	9103±3135	8471±2792	0,052
Hemoglobina	11,8±1,9	12,8±1,7	<0,001	12,0±1,8	12,8±1,8	<0,001
FEVI	48,5±14,6	56,2±11,9	<0,001	50,4±15,1	56,1±11,3	<0,001

FC: frecuencia cardiaca; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; FG: filtrado glomerular; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

Las variables continuas se expresan como media ± desviación estándar.

Tabla 5.18. Análisis univariado: eventos según características basales. Variables dicotómicas.

<i>n</i> (%)	<i>Mortalidad Total</i>			<i>Evento Mayor</i>		
	<i>si</i>	<i>no</i>	<i>p</i>	<i>si</i>	<i>no</i>	<i>p</i>
Tabaquismo	8 (8)	97 (92)	0,227	11 (8)	126 (92)	0,219
HTA	87 (83)	18 (17)	0,553	116 (85)	21 (15)	0,268
Dislipemia	69 (66)	36 (34)	0,166	91 (66)	46 (34)	0,074
DM	50 (48)	55 (52)	0,105	64 (47)	73 (53)	0,097
IAM previo	48 (46)	57 (54)	0,004	65 (55)	54 (45)	<0,001
ACTP previa	23 (22)	82 (78)	0,251	35 (26)	102 (74)	0,013
CBPC previa	9 (9)	96 (91)	0,454	14 (10)	123 (90)	0,136
Antiagregación	64 (61)	41 (39)	0,006	83 (61)	54 (39)	0,001
Betabloqueantes	31 (30)	74 (70)	0,236	48 (35)	89 (65)	0,267
Estatinas	65 (62)	40 (38)	0,231	85 (62)	52 (38)	0,163
IECA/ARA2	67 (64)	38 (36)	0,514	87 (64)	50 (36)	0,54
Killip >2	51 (49)	54 (51)	<0,001	56 (41)	81 (59)	<0,001
Alteración ST	57 (54)	48 (46)	0,528	70 (51)	67 (49)	0,212
Elevación ST	21 (20)	84 (80)	0,58	21 (15)	116 (85)	0,022
Descenso ST	37 (34)	68 (66)	0,297	48 (35)	89 (65)	0,267
BRIHH	2 (8)	24 (92)	0,139	6 (23)	20 (77)	0,579
FA	14 (33)	29 (67)	0,007	19 (44)	24 (56)	0,001
Coronariografía	36 (13)	239 (87)	<0,001	55 (20)	220 (80)	0,001
ACTP	16 (11)	128 (89)	0,001	24 (17)	120 (83)	<0,001
TCI	3 (17)	15 (83)	0,427	5 (28)	13 (72)	0,279

ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea; CBPC: cirugía de by-pass coronario; DM: diabetes mellitus; FA: fibrilación auricular; HTA: hipertensión arterial; IAM: infarto agudo de miocardio; IECA/ARA2: inhibidor del enzima convertidor de angiotensina/antagonistas de los receptores de aldosterona; TCI: tronco coronario izquierdo.

Las variables dicotómicas se expresan como valor absoluto y porcentaje con respecto a la población de estudio.

5.5.2. Análisis Multivariante

Posteriormente, se realizó un análisis multivariado con aquellas variables que resultaron estadísticamente significativas ($p < 0,05$) en el análisis univariado, para cada uno de los eventos (Mortalidad Total y EM).

Para Mortalidad Total las variables incluidas en el modelo clínico final fueron las siguientes: coronariografía, clase Killip ≥ 2 , FA, hemoglobina, FEVI, PAS y FG. Para el EM, las variables incluidas fueron: coronariografía, clase Killip ≥ 2 , creatinina, FEVI y hemoglobina (*Tabla 5.19*).

Tabla 5.19. Modelos multivariantes para Mortalidad Total y Evento Mayor.			
	<i>HR</i>	<i>IC del 95%</i>	<i>p</i>
<u>Modelo clínico para Mortalidad total</u>			
• Coronariografía	0,341	0,223-0,522	<0,001
• Killip ≥ 2	1,401	1,097-1,790	<0,001
• FA	1,612	1,05-2,66	0,005
• Hemoglobina	0,868	0,783-0,964	0,008
• FEVI (%)	0,961	0,947-0,945	<0,001
• PAS	0,990	0,984-0,975	0,001
• FG	0,984	0,97-0,996	0,007
<u>Modelo clínico para Evento Mayor</u>			
• Killip ≥ 2	1,347	1,06-1,71	0,014
• Coronariografía	0,532	0,37-0,77	0,001
• Creatinina	1,202	1,04-1,38	0,01
• FEVI (%)	0,972	0,96-0,98	<0,001
• Hemoglobina	0,875	0,8-0,95	0,003

FA: fibrilación auricular; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; PAS: Presión arterial sistólica; FG: Filtrado glomerular. HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza.

5. Resultados

Posteriormente se llevó a cabo el modelo de regresión de COX, para analizar la capacidad predictiva y la calibración de cada modelo clínico (tanto el elaborado para Mortalidad Total como para EM) como se representa en la Tabla 5.20. Como vemos, los 2 modelos clínicos tenían una buena capacidad predictiva, sobretodo el creado para Mortalidad Total con un ABC de 0,792.

Tabla 5.20. Capacidad discriminativa y calibración de los modelos clínicos.		
	ABC	Hosmer-Lemeshow
Mortalidad total	0,792 (0,767-0,863) $p < 0,001$	$p = 0,6$
Evento Mayor	0,742 (0,704-0,812) $p < 0,001$	$p = 0,3$

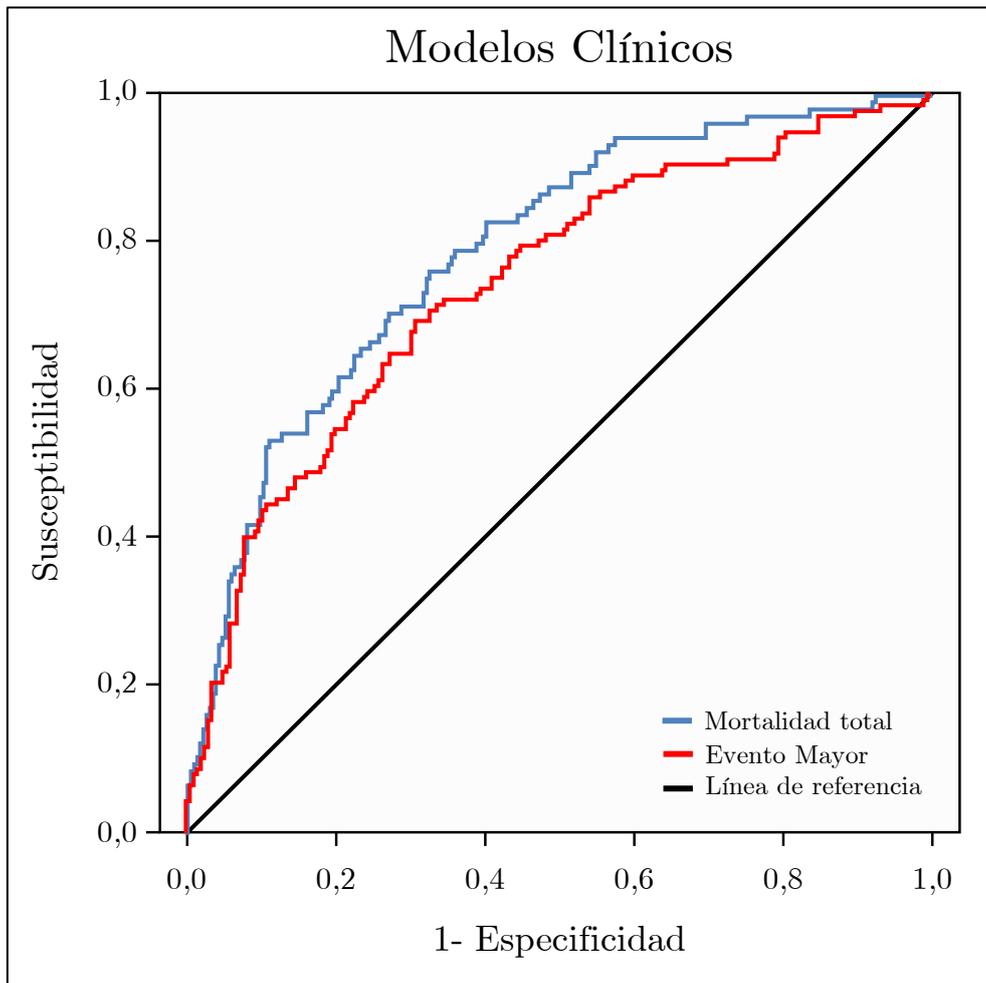


Figura 5.1. Curva ROC, capacidad discriminativa del modelo clínico de mortalidad total (azul) y de evento mayor (rojo).

5.6. Síndromes geriátricos

5.6.1. Análisis univariado entre síndromes geriátricos y eventos

Se realizó un análisis de la relación entre los síndromes geriátricos y eventos, valorando los primeros tanto como variables continuas, como dicotómicas. En el análisis univariado como variables continuas, todos los síndromes geriátricos evaluados se asociaron de forma significativa tanto a la Mortalidad Total como al EM (Tabla 5.21 y 5.22)

Tabla 5.21. Análisis univariable para cada uno de los síndromes geriátricos para Mortalidad total como variables continuas.

	<i>Mortalidad total</i>		
	<i>Exitus, n= 105</i> <i>(media y ds)</i>	<i>No exitus, n=237</i> <i>(media y ds)</i>	<i>P</i>
Comorbilidad			
• Charlson	2,48±1,42	1,48±1,32	<0,001
• ISC	2,21±1,7	1±1,3	<0,001
Fragilidad			
• Fried	2,42±0,94	1,76±1,02	<0,001
• Green	6,45±3,15	4,09±2,82	<0,001
Dependencia ABVD			
• Barthel	88,57±19,08	96,96±9,03	<0,001
Dependencia AIVD			
• Lawton y Brody	4,47±2,3	5,78±1,96	<0,001
Deterioro cognitivo			
• Pfeiffer	1,37±2,49	0,59±1,35	<0,001

ABVD: actividades básicas de la vida diaria; AIVD: actividades instrumentales de la vida diaria; ISC: Índice sencillo de comorbilidad.

Los síndromes geriátricos se analizaron como variables continuas. Las variables continuas se expresan como media ± desviación estándar.

Tabla 5.22. Análisis univariable para cada uno de los síndromes geriátricos para Evento Mayor como variables continuas.

	<i>Evento Mayor</i>		
	<i>Si, n= 137</i> <i>(media y ds)</i>	<i>No, n=205</i> <i>(media y ds)</i>	<i>P</i>
Comorbilidad			
• Charlson	2,33±1,39	1,42±1,33	<0,001
• ISC	1,99±1,62	0,96±1,35	<0,001
Fragilidad			
• Fried	2,31±0,98	1,73±1,01	<0,001
• Green	5,93±3,26	4,06±2,82	<0,001
Dependencia ABVD			
• Barthel	90,51±17,73	96,98±8,8	<0,001
Dependencia AIVD			
• Lawton y Brody	4,73±2,43	5,81±1,95	<0,001
Deterioro cognitivo			
• Pfeiffer	1,15±2,27	0,61±1,39	<0,001

ABVD: actividades básicas de la vida diaria; AIVD: actividades instrumentales de la vida diaria; ISC: Índice sencillo de comorbilidad.

Los síndromes geriátricos se analizaron como variables continuas. Las variables continuas se expresan como media ± desviación estándar.

Para la dicotomización se llevó a cabo un análisis por cuartiles mediante tablas de contingencia para cada síndrome geriátrico, con el objetivo de establecer el mejor punto de corte para predecir el objetivo principal de Mortalidad Total. Posteriormente se calculó el RR de cada síndrome geriátrico para cada uno de los eventos utilizando el test de Chi cuadrado. Los síndromes geriátricos que aglutinaron el mayor riesgo de presentar el objetivo principal de Mortalidad Total fueron la comorbilidad y la fragilidad. Es de destacar que el RR de muerte por cualquier causa con un Índice de Charlson mayor de 4 fue de

5,382, con un ISC mayor de 3 es de 4,346 y con un Índice de Green ≥ 5 de 4,233, como se ilustra en la Tabla 5.23.

Tabla 5.23. Análisis por cuartiles para los síndromes geriátricos.				
<i>Síndromes geriátricos</i> (mejor punto de corte)	<i>Mortalidad total</i>		<i>Evento Mayor</i>	
	<i>RR, IC 95%</i>	<i>p</i>	<i>RR, IC 95%</i>	<i>p</i>
Índice de Charlson (≥ 4)	5,382 (2,73-10,61)	<0,001	4,141 (2,07-8,276)	<0,001
ISC (> 2)	4,346 (2,61-7,24)	<0,001	3,583 (2,17-5,91)	<0,001
Fenotipo de Fried (> 3)	3,174 (1,96-5,14)	<0,001	2,726 (1,72-4,32)	<0,001
Índice de Green (≥ 5)	4,233 (2,57-6,97)	<0,001	2,953 (1,89-4,63)	<0,001
Escala de Barthel (< 100)	2,81 (1,69-4,68)	<0,001	2,152 (1,31-3,54)	<0,001
Escala de Lawton y Brody (< 4)	3,786 (2,19-6,52)	<0,001	3,367 (1,95-5,80)	<0,001
Cuestionario de Pfeiffer (> 3)	3,174 (1,96-5,14)	<0,001	2,47 (1,27-4,77)	<0,001

IC: intervalo de confianza; ISC: índice sencillo de comorbilidad; RR: riesgo relativo.

5.6.1.1. Curva ROC para Mortalidad Total y Evento Mayor

Posteriormente como se refleja a continuación, analizamos cada síndrome geriátrico como variable continua mediante una curva ROC, y se calculó el valor del área bajo la curva (ABC), la significación estadística y el intervalo de confianza para cada uno de los eventos considerados.

Como podemos observar en la Tabla 5.24 y en la Figura 5.2, los síndromes geriátricos que tuvieron una mayor capacidad discriminativa para Mortalidad Total fueron la comorbilidad y la fragilidad sobretodo evaluada con el índice de Green. El ABC de estos síndromes geriátricos fue: para el ISC

(0,717) y el Índice de Charlson (0,701) para la comorbilidad, y el índice de Green (0,711) para la fragilidad.

Tabla 5.24. Capacidad discriminativa de los síndromes geriátricos para Mortalidad Total analizados como variable continua.

	<i>ABC</i>	<i>IC del 95%</i>	<i>p</i>
Comorbilidad			
• Índice de Charlson	0,701	0,642-0,760	<0,001
• ISC	0,717	0,658-0,777	<0,001
Fragilidad			
• Fenotipo de Fried	0,676	0,616-0,736	<0,001
• Índice de Green	0,711	0,651-0,771	<0,001
Dependencia ABVD			
• Escala de Barthel	0,621	0,311-0,447	<0,001
Dependencia AIVD			
• Escala de Lawton y Brody	0,649	0,285-0,417	<0,001
Deterioro cognitive			
• Cuestionario de Pfeiffer (continua)	0,578	0,510-0,646	0,022

ABVD: actividades básicas de la vida diaria; AIVD: actividades instrumentales de la vida diaria; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; ISC: índice sencillo de comorbilidad; ns: no significativo.

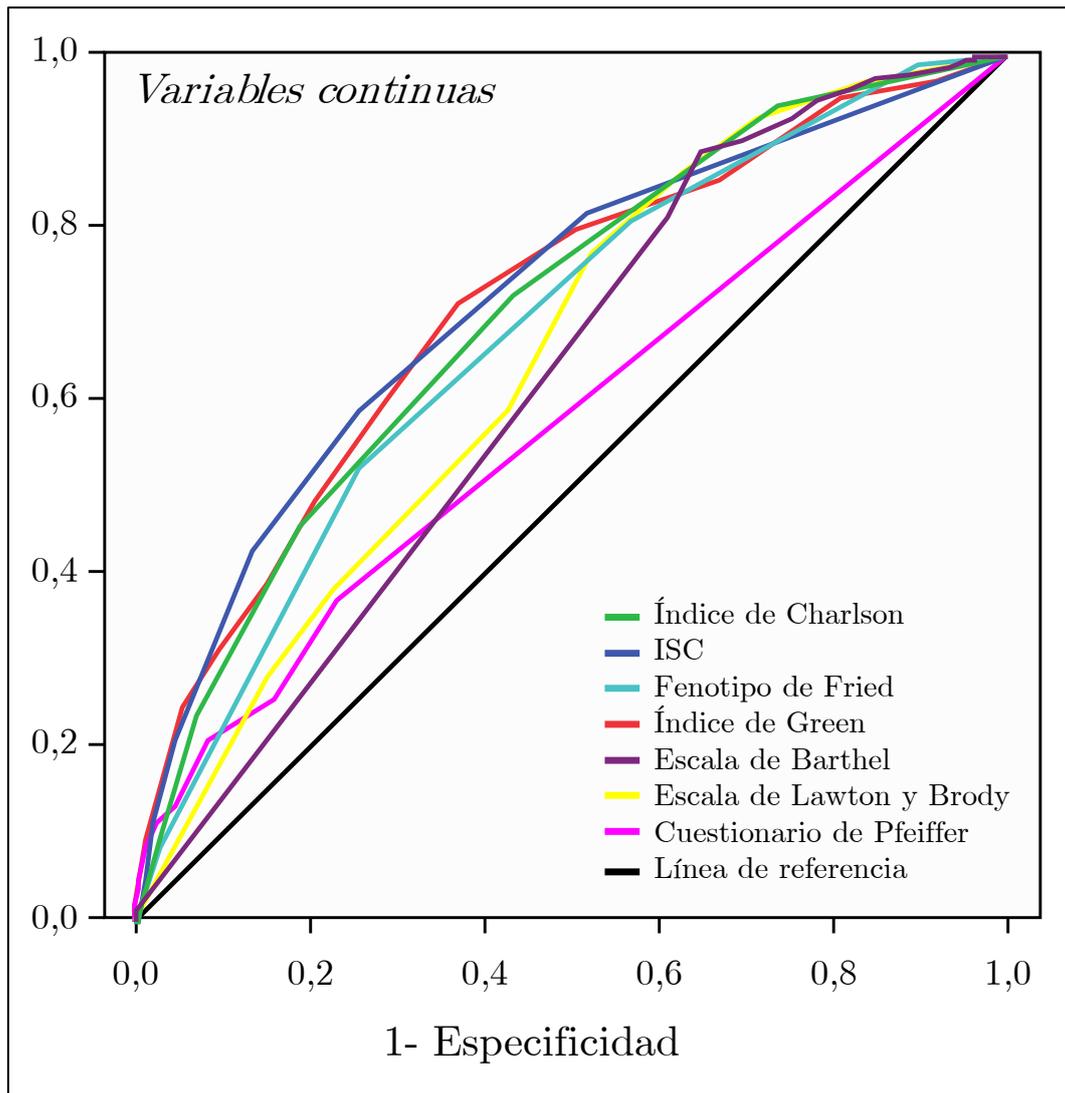


Figura 5.2. Curva ROC, capacidad discriminativa de los síndromes geriátricos para mortalidad total analizados como variables continuas

Como podemos observar en la Figura 5.3 y en la Tabla 5.25, los síndromes geriátricos que tuvieron una mayor capacidad discriminativa para el EM fueron de forma concordante, la comorbilidad y la fragilidad.

Tabla 5.25. Capacidad discriminativa de los síndromes geriátricos para Evento Mayor analizados como variable continua.

	<i>ABC</i>	<i>IC del 95%</i>	<i>p</i>
Comorbilidad			
• Índice de Charlson	0,691	0,635-0,748	<0,001
• ISC	0,701	0,644-0,758	<0,001
Fragilidad			
• Fenotipo de Fried	0,650	0,591-0,708	<0,001
• Índice de Green	0,669	0,610-0,728	<0,001
Dependencia ABVD			
• Escala de Barthel	0,590	0,348-0,473	0,005
Dependencia AIVD			
• Escala de Lawton y Brody	0,625	0,351-0,477	<0,001
Deterioro cognitivo			
• Cuestionario de Pfeiffer	0,551	0,488-0,614	0,108

ABVD: actividades básicas de la vida diaria; AIVD: actividades instrumentales de la vida diaria; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; ISC: índice sencillo de comorbilidad; ns: no significativo.

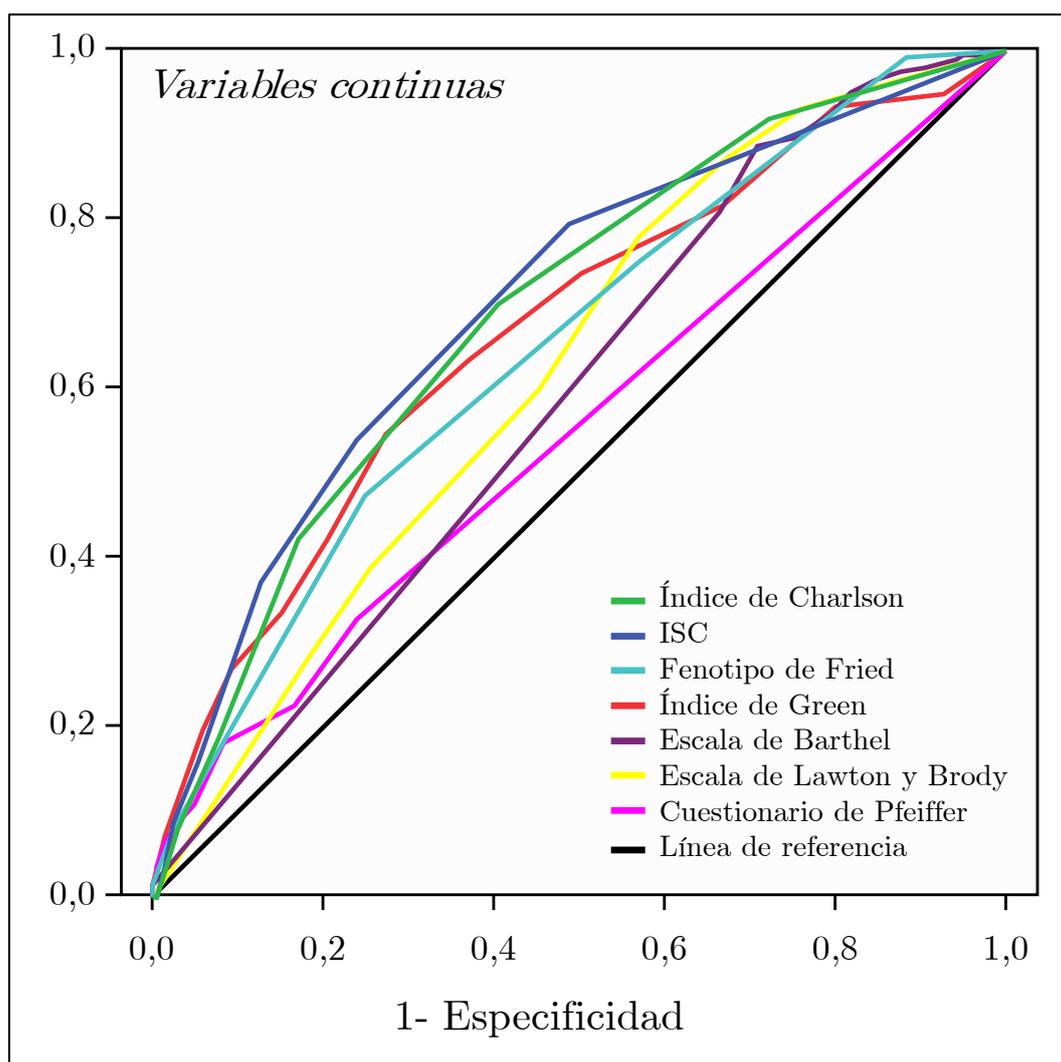


Figura 5.3. Curva ROC, capacidad discriminativa de los síndromes geriátricos para evento mayor analizados como variables continuas

5.6.2. Análisis multivariado entre síndromes geriátricos y eventos

Posteriormente, se realizó un análisis multivariado para determinar aquellos síndromes geriátricos que mantuvieron una asociación independiente con los eventos considerados, y se calcularon los HR con sus respectivos IC del 95%. Los síndromes geriátricos que permanecieron asociados de forma estadísticamente significativa y consistente tanto con la Mortalidad Total como

con el EM fueron la comorbilidad medida con el ISC y la fragilidad evaluada con el Índice de Green, como se ilustra en la Tabla 5.26 y 5.27.

Tabla 5.26. Análisis multivariable para cada uno de los síndromes geriátricos (analizados como variables continuas) y los eventos considerados.		
<i>Síndromes Geriátricos (puntos)</i>	<i>Análisis multivariado HR (IC del 95%)</i>	
	<i>Mortalidad total</i>	<i>EM</i>
Comorbilidad		
• Índice de Charlson	ns	ns
• ISC	1,259 (1,129-1,403)	1,223 (1,112-1,346)
Fragilidad		
• Fenotipo de Fried	ns	ns
• Índice de Green	1,192 (1,116-1,273)	1,137 (1,074-1,20)
Dependencia ABVD		
• Escala de Barthel	ns	ns
Dependencia AIVD		
• Escala de Lawton y Brody	ns	ns
Deterioro cognitivo		
• Cuestionario de Pfeiffer	ns	ns
<i>ABVD: actividades básicas de la vida diaria; AIVD: actividades instrumentales de la vida diaria; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; ISC: índice sencillo de comorbilidad; ns: no significativo.</i>		

Tabla 5.27. Análisis multivariable para cada uno de los síndromes geriátricos (analizados como variables dicotómicas) y los eventos considerados.

<i>Síndromes Geriátricos (puntos)</i>	<i>Análisis multivariado HR (IC del 95%)</i>	
	<i>Mortalidad total</i>	<i>EM</i>
Comorbilidad		
• Índice de Charlson 4	ns	ns
• ISC	1,694 (1,029-2,789)	2,206 (1,519-3,202)
Fragilidad		
• Fenotipo de Fried	ns	ns
• Índice de Green	2,357 (1,462-3,801)	1,829 (1,260-2,656)
Dependencia ABVD		
• Escala de Barthel	ns	ns
Dependencia AIVD		
• Escala de Lawton y Brody	ns	ns
Deterioro cognitivo		
• Cuestionario de Pfeiffer	ns	ns
<i>ABVD: actividades básicas de la vida diaria; AIVD: actividades instrumentales de la vida diaria; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; ISC: índice sencillo de comorbilidad; ns: no significativo.</i>		

5.6.3. Análisis multivariable tras introducir los síndromes geriátricos

Finalmente, se realizó un análisis multivariable y se introdujeron los síndromes geriátricos que resultaron estadísticamente significativos junto a las variables que componían cada modelo clínico (Mortalidad total y EM respectivamente), con el fin de evaluar si mejoraban la capacidad discriminativa y la calibración de los modelos.

Los modelos finales multivariantes para cada uno de los eventos tras añadir a los modelos clínicos, los síndromes geriátricos analizados tanto de

forma continua como dicotómica, estuvieron formados por las siguientes variables para mortalidad total: coronariografía, FEVI, PAS, hemoglobina, ISC e índice de Green tanto al incluir los síndromes geriátricos tanto de forma continua como dicotómica.

Para el EM las variables componentes del modelo conjunto (clínico más síndromes geriátricos) fueron coronariografía, FEVI,FA, creatinina, hemoglobina, el ISC y el índice de Green al analizarlos de forma continua. Al realizar el modelo con los síndromes geriátricos como variable dicotómica, se añadió al modelo la variable Killip ≥ 2 , y los síndromes geriátricos que añadieron valor predictivo fueron también el ISC y el Índice de Green. Estos resultados se ilustran en la Tabla 5.28, con sus HR y sus respectivos IC del 95%.

Posteriormente, calculamos la capacidad discriminativa de estos modelos tras añadir los síndromes geriátricos (ABC sobre la curva ROC) y la calibración de los mismos (Test de Hosmer-Lemeshow). Las Figuras 5,4 y 5,5 ilustran, la capacidad discriminativa de los modelos predictivos tras añadir los síndromes geriátricos. Tras añadir los síndromes geriátricos tanto como variables continuas como dicotómicas al modelo clínico para Mortalidad Total, mejoró la capacidad discriminativa del modelo en ambos casos pasado de ABC =0,792 a un ABC=0,815 y 0,817 respectivamente. Para el EM, la adición de la comorbilidad medida con el ISC mejoró discretamente la capacidad discriminativa del modelo sobre todo al analizarlo como variable continua (ABC=0,762). La calibración evaluada con el test de Hosmer-Lemeshow fue adecuada para todos los modelos.

Tabla 5.28. Modelos multivariantes para Mortalidad Total y Evento Mayor.

	<i>HR</i>	<i>IC del 95%</i>	<i>p</i>
<u>Modelo clínico para Mortalidad Total + Síndromes</u>			
<u>Geriátricos (continuas)</u>			
• Coronariografía	0,342	0,176-0,665	0,002
• FEVI (%)	0,968	0,951-0,981	0,003
• PAS	0,837	0,712-0,984	0,004
• Hemoglobina	0,987	1,21-1,629	0,82
• ISC	1,351	1,071-1,346	0,002
• Índice de Green	1,140	1,053-1,228	0,009
<u>Modelo clínico para Mortalidad Total + Síndromes</u>			
<u>Geriátricos (dicotómicas)</u>			
• Coronariografía	0,337	0,175-0,647	0,001
• FEVI (%)	0,981	0,969-0,992	0,001
• PAS	0,988	0,980-0,997	0,019
• Hemoglobina	0,826	0,704-0,970	0,036
• ISC ≥ 3	2,771	1,471-5,197	0,001
• Índice de Green ≥ 5	2,415	1,352-4,308	0,003
<u>Modelo clínico para Evento Mayor + Síndromes</u>			
<u>Geriátricos (continuas)</u>			
• Coronariografía	0,569	0,38-0,83	0,004
• FEVI (%)	0,977	0,96-0,99	<0,001
• Fibrilación Auricular	1,67	1,03-2,53	0,035
• Creatinina	1,161	0,99-1,35	0,035
• Hemoglobina	0,901	0,82-0,98	0,022
• ISC	1,161	1,04-1,29	0,006
• Green	1,121	1,057-1,189	<0,001
<u>Modelo clínico para Evento Mayor + Síndromes</u>			
<u>Geriátricos (dicotómicas)</u>			
• Killip ≥ 2	1,297	1,02-1,65	0,033
• Coronariografía	0,589	0,40-0,87	0,007
• FEVI (%)	0,976	0,96-0,98	<0,001
• Fibrilación Auricular	1,629	1,04-2,54	0,032
• Creatinina	1,172	1,01-1,35	0,031
• Hemoglobina	0,898	0,82-0,98	0,018
• ISC ≥ 3	1,774	1,20-2,63	0,004
• Green ≥ 5	1,891	1,314-2,72	<0,001

ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; PAS: presión arterial sistólica; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; ISC: índice sencillo de comorbilidad.

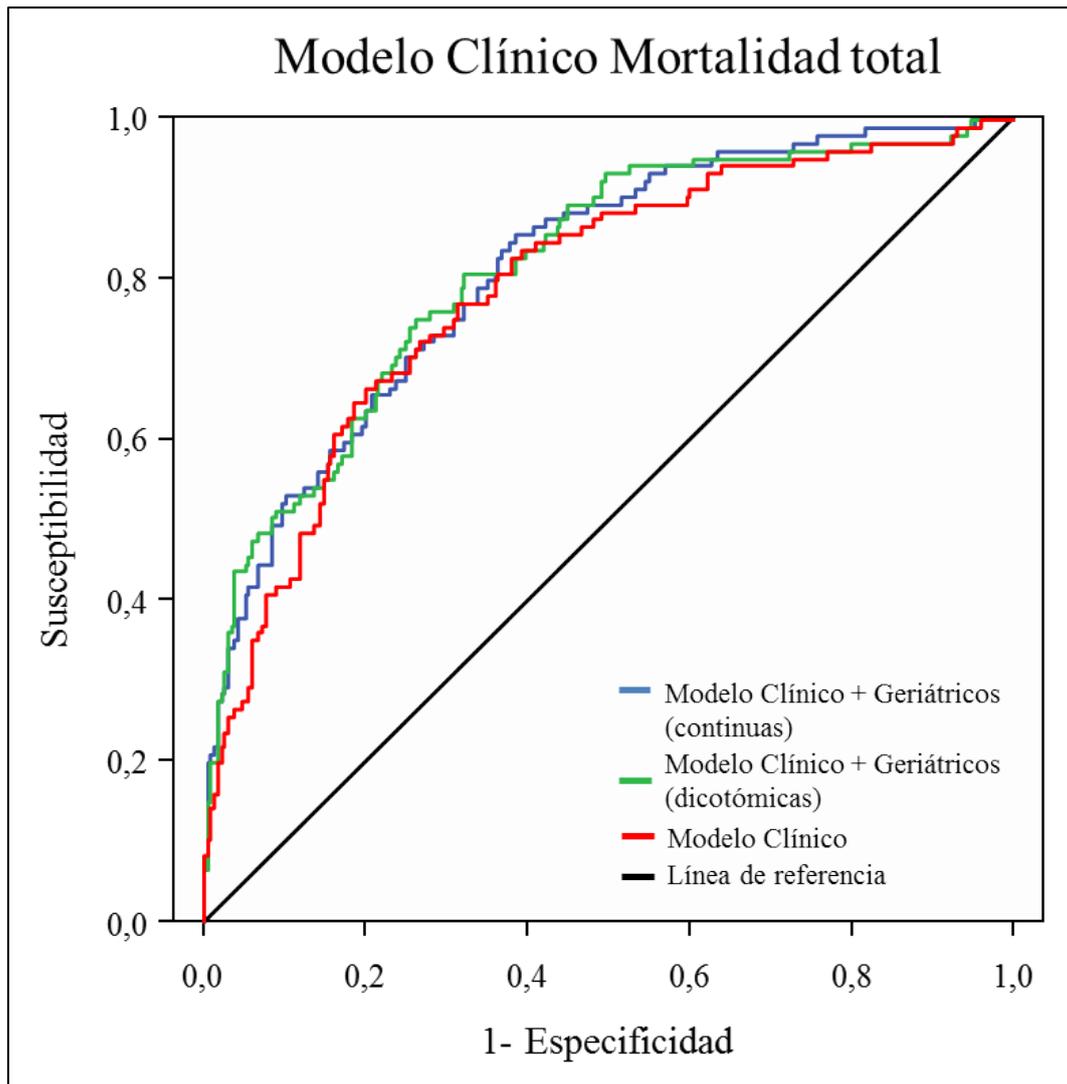


Figura 5.4. Curva ROC modelo clínico Mortalidad total y tras añadir los síndromes geriátricos analizados como variables continuas y dicotómicas

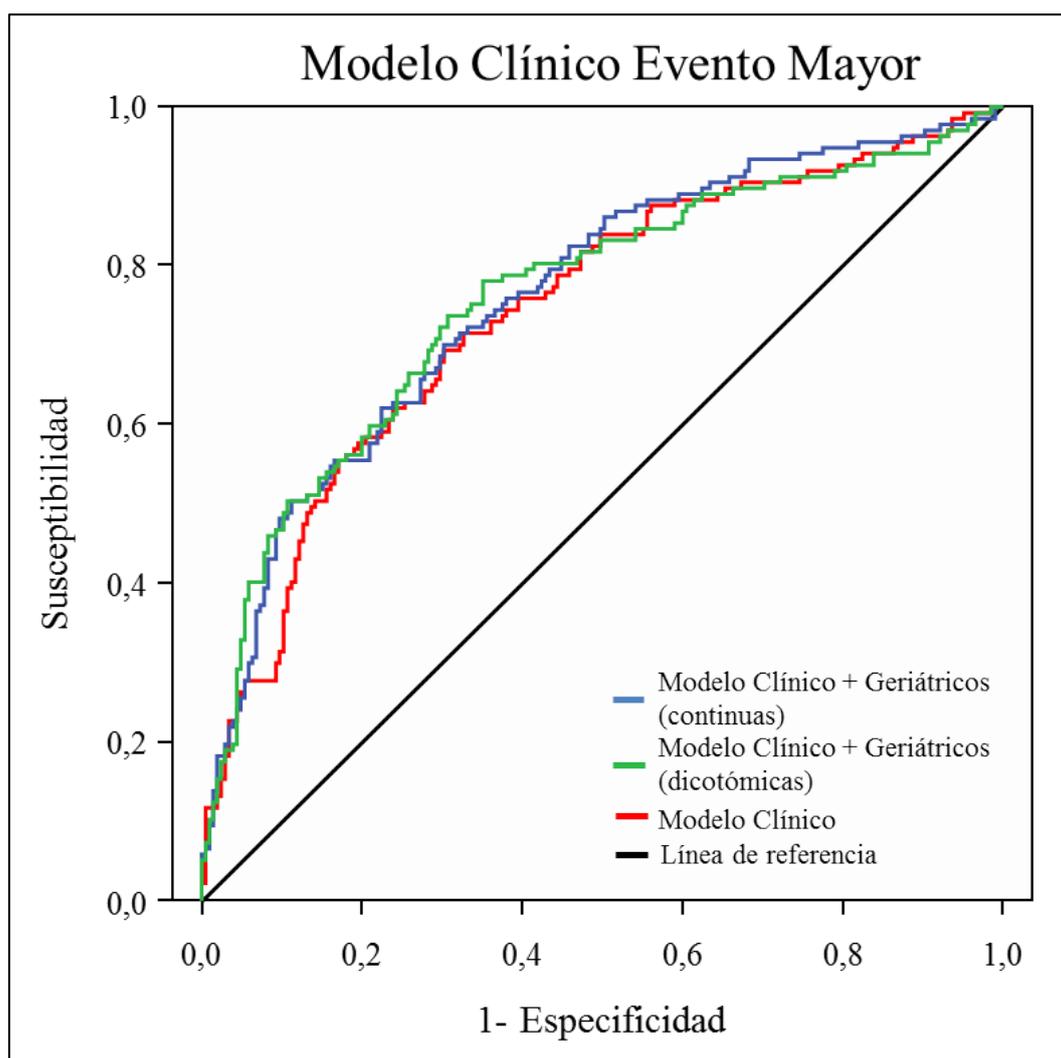


Figura 5.5. Curva ROC modelo clínico EM y tras añadir los síndromes geriátricos analizados como variables continuas y dicotómicas

Tabla 5.29. Capacidad discriminativa y calibración de los modelos clínicos tras añadir los síndromes geriátricos.		
	<i>ABC (IC del 95%)</i>	<i>Hosmer-Lemeshow</i>
<u>Mortalidad total</u>		
<i>Modelo Clínico</i>	0,792 (0,740-0,844) p<0,001	p=0,6
<i>Modelo Clínico + Síndromes geriátricos (continuas) *</i>	0,815 (0,768-0,866) p<0,001	p=0,966
<i>Modelo Clínico + Síndromes geriátricos (dicotómica) *</i>	0,817 (0,768-0,863) p<0,001	p=0,8
<u>Evento Mayor</u>		
<i>Modelo Clínico</i>	0,742 (0,704-0,812) p<0,001	p=0,3
<i>Modelo Clínico + Síndromes geriátricos (continuas) *</i>	0,761 (0,709-0,813) p<0,001	p=0,8
<i>Modelo Clínico+ Síndromes geriátricos (dicotómica) *</i>	0,758(0,688-0,796) p<0,001	p=0,6
<i>IC: intervalo de confianza. *Los síndromes geriátricos que se incluyeron fueron el ISC y el Índice de Green</i>		

5.7. Score Grace

Se realizó el mismo proceso estadístico con el score de Grace para mortalidad y para muerte/infarto y los eventos considerados de Mortalidad Total y EM respectivamente.

Las Tablas 5.30, y 5.31 muestran los modelos multivariantes para Mortalidad Total tras añadir los síndromes geriátricos sobre el GRACE para muerte.

Tabla 5.30. Modelos multivariantes con GRACE muerte y Mortalidad Total (variables continuas y dicotómicas).

	<i>HR</i>	<i>IC del 95%</i>	<i>p</i>
<u>Mortalidad Total (continua)</u>			
• Score GRACE	1,144	1,067-1,226	<0,001
• ISC	1,250	1,127-1,386	<0,001
• Índice de Green	1,114	1,067-1,226	<0,001
<u>Mortalidad Total (dicotómica)</u>			
• Score GRACE	1,021	1,013-1,029	<0,001
• ISC	2,960	1,992-4,399	<0,001
• Índice de Green	2,163	1,385-3,379	0,001

HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; ISC: índice sencillo de comorbilidad.

El score GRACE predijo de forma independiente y significativa la Mortalidad Total (el valor medio fue 137,2) con una $p=0,001$. En términos de discriminación, la mejoría del ABC del score Grace para Mortalidad Total fue 0,771, mejorando hasta 0,786 tras añadir los síndromes geriátricos (analizados

como variables continuas) que predijeron de forma independiente los eventos considerados (ISC y Green), como se ilustra en la Tabla 5.33 y Figura 5.6.

Tabla 5.31. Modelos multivariantes con Score GRACE.		
	<i>ABC (IC del 95%)</i>	Hosmer-Lemeshow
Score Grace	0,711 (0,653-0,769) p<0,001	p<0,2
Score Grace + Síndromes Geriátricos (continua)	0,786 (0,723-0,830) p<0,001	p<0,2
Score Grace + Síndromes Geriátricos (dicotómica)	0,777 (0,723-0,830) p<0,001	p<0,2
<i>ABC: área bajo la curva; IC: intervalo de confianza.</i>		

En las Tablas 5.32 y 5.33 se observa en análisis multivariado tras añadir al score Grace para muerte/infarto, el ISC y el índice de Green analizados de forma continua y dicotómica para valorar si mejoraba la capacidad discriminativa del modelo. Como vemos en la Tabla 5.32 y la figura 5.7, tras añadir el ISC al Grace para muerte/infarto, mejoró el ABC sobre todo al analizar el ISC como variable continua pasando de un ABC de 0,6 a 0,724.

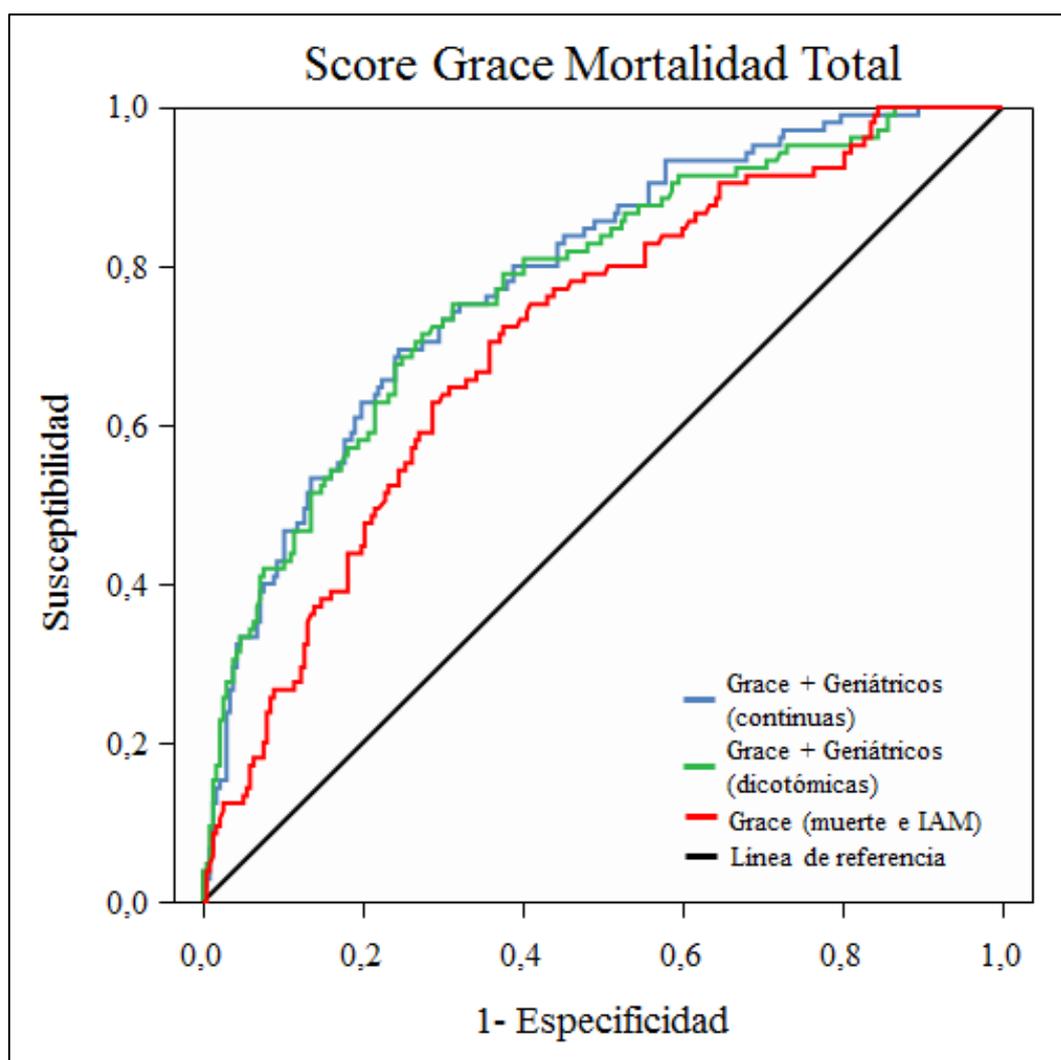


Figura 5.6. Curva ROC, Score Grace para Mortalidad total y tras añadir los síndromes geriátricos analizados como variable continua y dicotómica

Tabla 5.32. Modelos multivariantes con GRACE muerte/infarto y EM (variables continuas y dicotómicas).			
	<i>HR</i>	<i>IC del 95%</i>	<i>p</i>
<u>Mortalidad Total (continua)</u>			
• Score GRACE	1,144	1,067-1,226	0,04
• ISC	1,250	1,127-1,386	<0,001
• Green	1,121	1,056-1,189	<0,001
<u>Mortalidad Total (dicotómica)</u>			
• Score GRACE	1,021	1,013-1,029	0,009
• ISC ≥ 3	2,545	1,992-4,399	<0,001
• Green ≥ 3	1,839	1,270-3,633	<0,001
<i>HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; ISC: índice sencillo de comorbilidad.</i>			

Tabla 5.33. Modelos multivariantes con Score GRACE y EM.		
	<i>ABC (IC del 95%)</i>	Hosmer-Lemeshow
Score Grace (muerte/infarto)	0,6(0,539-0,661) p=0,002	p=0,2
Score Grace + Síndromes Geriátricos (ISC continua)	0,724(0,657-0,778) p<0,001	p=0,2
Score Grace + Síndromes Geriátricos (ISC ≥ 3)	0,698(0,611-0,755) p<0,001	p=0,7
<i>ABC: área bajo la curva; IC: intervalo de confianza.</i>		

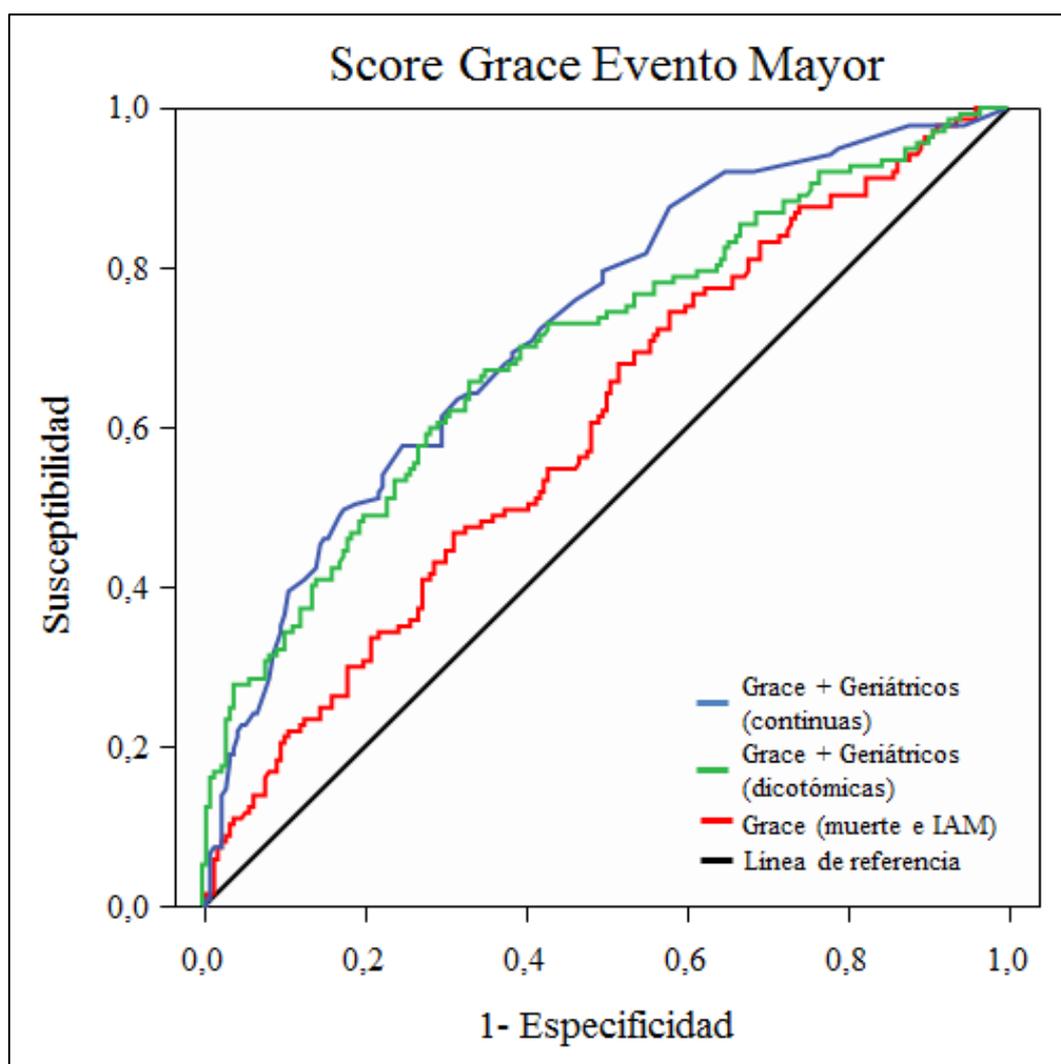


Figura 5.7. Curva ROC, Score Grace para Evento Mayor y tras añadir los síndromes geriátricos analizados como variable continua y dicotómica

5.8. Variables bioquímicas relacionadas con la Fragilidad

Nos propusimos analizar los biomarcadores determinados, con el objetivo de crear un perfil bioquímico asociado a la presencia de fragilidad. En este caso utilizamos la fragilidad medida con el Fenotipo Fried, al ser la medida mayormente estandarizada para evaluar la fragilidad. Posteriormente, analizamos el valor pronóstico de este perfil bioquímico para predecir el los eventos considerados (Mortalidad Total y EM) a 30 meses de seguimiento.

En la Tablas 5.34 y 5.35 observamos las características basales y el valor de los biomarcadores determinados en nuestro estudio, tanto en el grupo de pacientes que cumplieron criterios de fragilidad medidos con el Fenotipo de Fried (n=116) así como en los individuos no frágiles (n=226) y la comparación entre ambos grupos.

Como podemos observar, las variables clínicas relacionadas con la fragilidad fueron la edad, el sexo femenino, la ausencia de tabaquismo, hipertensión, ictus previo, ingreso previo por IC, ictus previo e IC al ingreso. Además, los pacientes frágiles tuvieron una menor hemoglobina al ingreso, menores niveles de DHEA y Zinc, así como niveles mayores de creatinina, dímero-D, y Nt-proBNP.

Tabla 5.34. Perfil bioquímico en pacientes frágiles (n=116) y no frágiles(n=226).

Variable	<i>Frágiles</i>	<i>No Frágiles</i>	<i>p</i>
Edad	81±7	77±7	0,0001
Sexo (Mujeres)	69(60)	77(34)	0,0001
Peso (Kg)	72,3±14	74±11	0,2
IMC	27,3±5	27,1±4	0,8
Fumador	6(5)	28(12)	0,04
Hipertensión	103(88)	180(80)	0,04
Hipercolesterolemia	79(68)	131(58)	0,08
Diabetes	53(46)	91(40)	0,4
Cardiopatía isquémica previa	57(49)	75(33)	0,005
Insuficiencia cardíaca previa	27(23)	25(11)	0,004
ICTUS previo	24(21)	20(9)	0,003
Enfermedad arterial periférica	15(13)	8(18)	0,2
PAS durante el ingreso	139	144	0,1
PAD durante el ingreso	72	75	0,2
FC durante el ingreso	85	80	0,1
Insuficiencia cardíaca durante el ingreso	53(46)	48(21)	0,0001
Elevación segmento-ST	20(17)	52(23)	0,2
Fibrilación auricular durante el ingreso	19(16)	24(11)	0,2
Elevación de troponina	106(91)	208(92)	0,9
Angiografía coronaria durante el ingreso	80(69)	195(86)	0,0001
ICP	40(35)	112(50)	0,008
FEVI (%)	52±14	55±13	0,1

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; FC: Frecuencia cardíaca; ICP: intervencionismo coronario percutáneo; IMC: índice de masa corporal; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

Tabla 5.35. Biomarcadores en pacientes frágiles (n=116) y no frágiles(n= 226).			
	<i>Frágiles</i>	<i>No Frágiles</i>	<i>P</i>
	Mediana (25%-75%)	Mediana (25%-75%)	
Hemoglobina al ingreso (g/dl)	12(10,7-13)	12,9(11,9-14,2)	0,0001
Leucocitos al ingreso (células/ml)	8760(6870-11180)	7985(6552-9925)	0,07
Creatinina (mg/dl)	1,17(0,89-1,45)	0,97(0,80-1,28)	0,001
Proteína C reactiva	15,8(5,6-50,5)	11,8(5,0-37,1)	0,2
Ferritina (ng/ml)	127(66-240)	149(88-247)	0,2
Fibrinógeno (g/L)	5,6(4,8-6,5)	5,8(4,8-6,6)	0,6
Dímero-D (ng/ml)	418(302-702)	285(214-474)	0,001
HbA1c (%)	6,3(5,8-7,2)	6,1(5,8-7,1)	0,3
Insulina (mU/ml)	9,8(7,0-16,8)	10,6(7,2-15,1)	0,7
HOMA	2,9(1,8-6,5)	3,4(2,0-5,2)	0,6
DHEA (ng/ml)	48,9(30,1-70,6)	60,6(35,3-90,2)	0,006
Vitamina D (ng/ml)	12(7,3-18,9)	15(10,2-20,1)	0,004
Albumin (g/dl)	3,6(3,4-3,9)	3,8(3,5-4,0)	0,007
Prealbúmina(mg/dl)	20(16-24)	21(17,0-24,7)	0,3
Zinc (mcg/dl)	63(57-73)	68(61-75)	0,03
Nt-proBNP (pg/ml)	2173(783-6563)	1058(352-2986)	0,0001
Cistatina-C (mg/L)	1,34(1,08-1,74)	1,02(0,85-1,27)	0,0001
Procalcitonina (ng/ml)	0,05(0,05-0,061)	0,05(0,05-0,056)	0,3
DHEA= sulfato de dehidroepiandrosterona; HOMA= Homeostasis model assessment; HbA1c= Hemoglobina glicosilada; Nt-proBNP= N-terminal pro péptido natriurético cerebral			

Tras realizar un análisis multivariado (*Tabla 5.36*), observamos 7 variables independientes relacionadas con la fragilidad medida con el fenotipo de Fried: edad >75 años, sexo femenino, cardiopatía isquémica previa, IC al ingreso, hemoglobina <12,5 g/dl, vitamina D <9 ng/ml y cistatina-C >1,2 mg/L.

Tabla 5.36. Modelo de regresión logística multivariado para predecir fragilidad definido por un score de Fried ≥ 3 puntos (n=116).

	<i>OR</i>	<i>IC 95%</i>	<i>p</i>
Edad >75 años	3,1	1,7-5,5	0,0001
Sexo femenino	2,4	1,4-4,1	0,002
Cardiopatía isquémica previa	2,4	1,4-4,3	0,002
ICC al ingreso	2,2	1,3-3,9	0,006
Hemoglobina <12,5 g/dl	2,0	1,1-3,4	0,02
Vitamina D <9 ng/ml	2,2	1,2-4,0	0,008
Cistatina-C >1,2 mg/L	2,4	1,7-5,0	0,0001

IC: intervalo de confianza; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva.

Además, el modelo mostró una excelente capacidad discriminativa para la fragilidad definida con una puntuación en el score de Fried 3 puntos (estadístico-C=0,818, *Figura 5.8*). Posteriormente, convertimos los datos clínicos y los biomarcadores en una escala, asignando 1 punto a cada variable. La correlación con el Fenotipo de Fried fue buena (coeficiente de Spearman=0,59, $p=0,0001$). El mejor punto de corte para el diagnóstico de fragilidad fue 4 puntos, y se escogió a partir de la proporción de diagnósticos de fragilidad a partir de ese número de puntos (*Figura 5.9*). Asumiendo que el “gold estándar” para la clasificación de fragilidad es un fenotipo de Fried puntos, se evaluó la capacidad predictiva del nuevo modelo en términos de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo como se muestra en la Tabla 5.37.

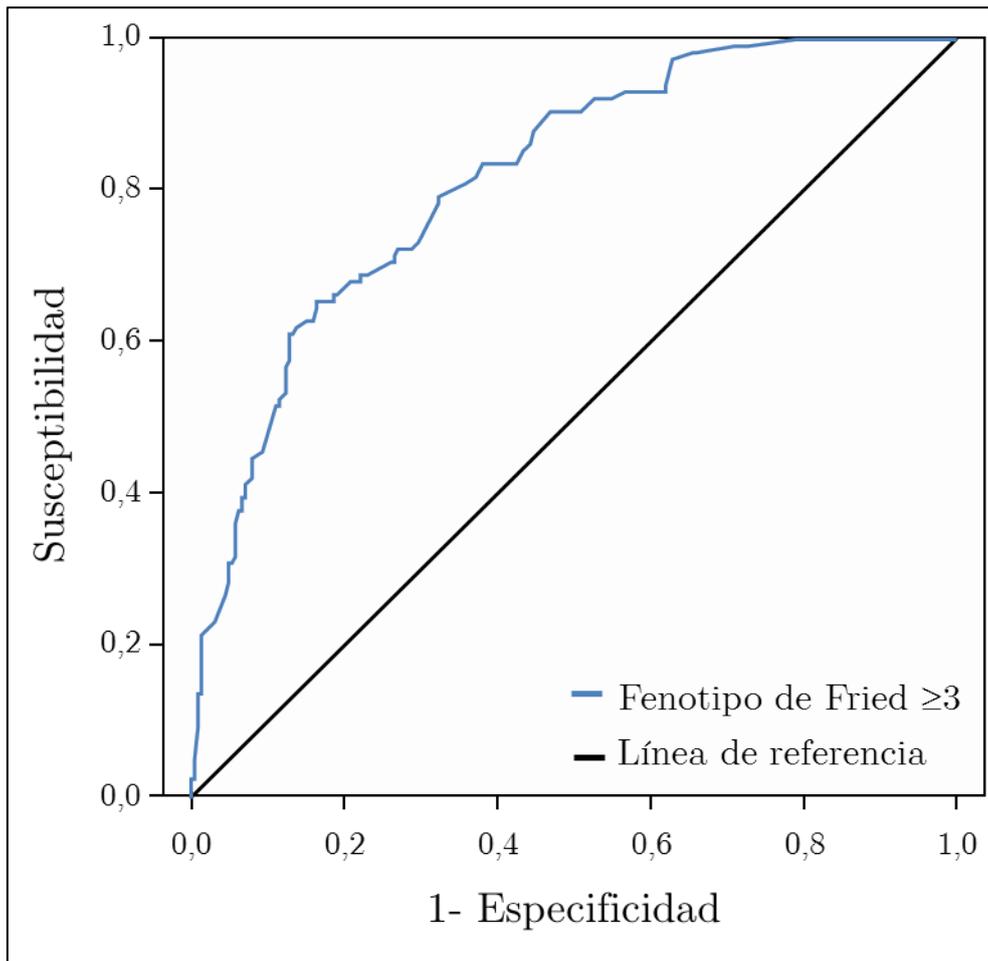


Figura 5.8. Curva ROC que muestra la capacidad discriminativa del modelo basado en datos clínicos y biomarcadores para predecir fragilidad medida con un fenotipo de Fried ≥ 3 puntos

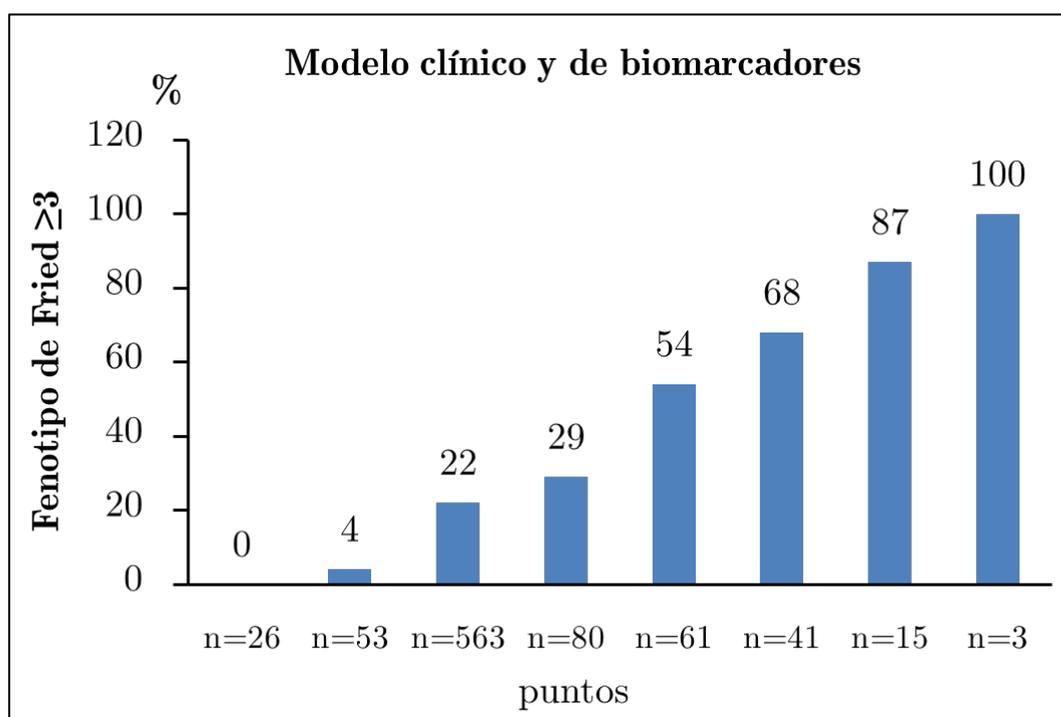


Figura 5.9. Proporción de pacientes con fragilidad que sobrepasan el número de puntos del modelo basado en datos clínicos y de biomarcadores

Tabla 5.37. Evaluación del rendimiento del score basado en variables clínicas y biomarcadores (valor de corte ≥ 4 puntos) para el diagnóstico de fragilidad. El diagnóstico real de fragilidad se define con un Fenotipo de Fried ≥ 3 puntos).

		<i>IC del 95%</i>
Prevalencia	34%	29-39%
Sensibilidad	66%	57-75%
Especificidad	81%	75-86%
Área bajo la curva ROC	0,74	0,69-0,79
Valor predictivo positivo	64%	55-73%
Valor predictivo negativo	82%	77-87%
Odds ratio	8,4	5,1-14,0

IC= Intervalo de confianza; ROC= características operativas del receptor.

Posteriormente, se analizó la capacidad discriminativa de los modelos para predecir Mortalidad Total y el EM. Es de destacar que el modelo basado

Clara Bonanad Lozano

en datos clínicos y biomarcadores (estadísticos-C de 0,730 y 0,691 respectivamente), tuvo un mejor rendimiento que el Fenotipo de Fried (estadístico C de 0,676 y 0,650) para los eventos considerados, respectivamente (*Figuras 5.10*). Dado que la edad es un factor de riesgo bien conocido y la fragilidad se considera un factor de riesgo más allá de la edad, también evaluamos el modelo sin incluir la edad como variable. Su rendimiento para predecir muerte o el EM, siendo su capacidad discriminativa para la muerte o el EM de 0,709 y 0,675 respectivamente (*Figura 5.11*).

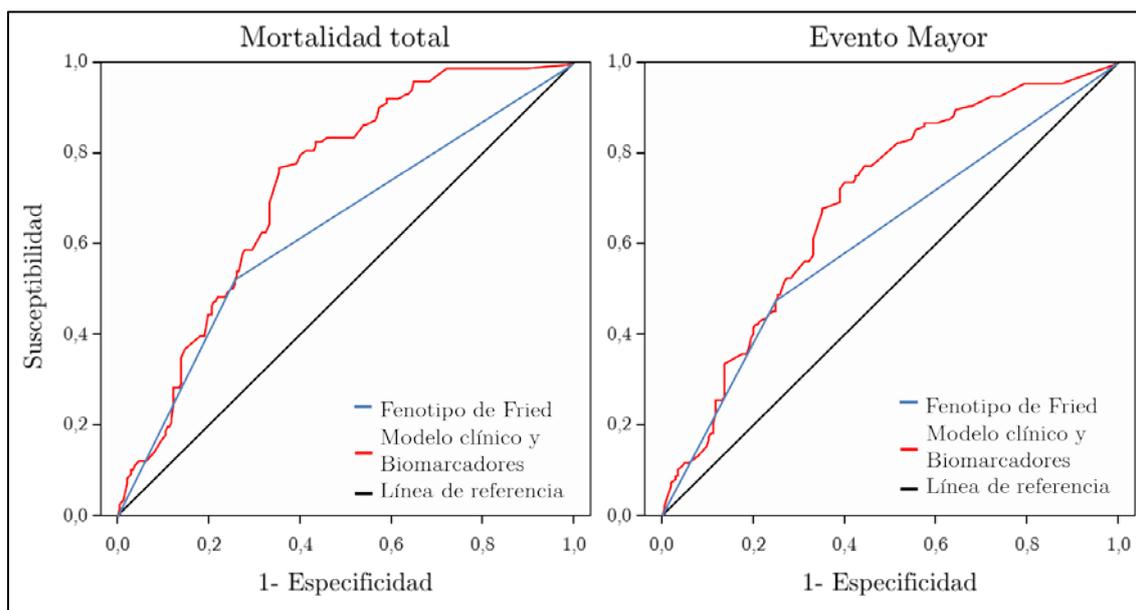


Figura 5.10. Curvas ROC Fried y modelo clínico y biomarcadores para Mortalidad total y EM

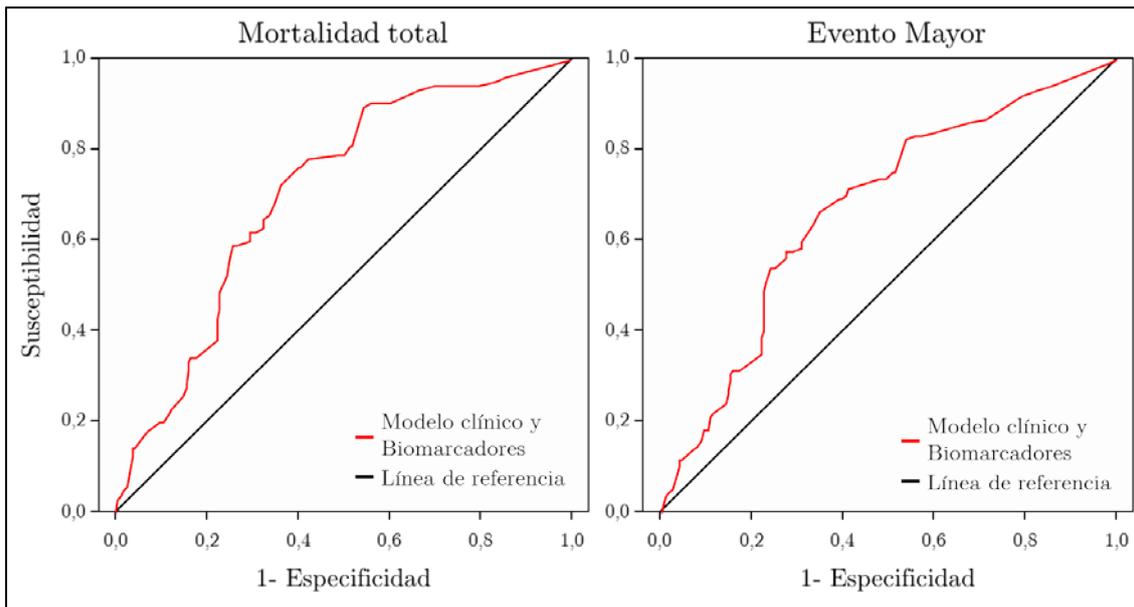


Figura 5.11. Curva ROC modelo clínico y biomarcadores sin incluir la edad como variable para Mortalidad Total y EM

Por último, se realizó la conversión de las variables clínicas y biomarcadores del modelo en una escala, asignando 1 punto a cada variable. Ambos, el score de Fried y el score creados, predijeron los eventos considerados, tanto como variables continuas como dicotomizadas, sin cambios significativos tras ajustar por ICP, como se ilustra en la Tabla 5.38.

Tabla 5.38. Regresión de Cox Para el score de Fried y el score basado en datos clínicos y biomarcadores, para mortalidad total y muerte/infarto, univariado y ajustado por ICP durante el ingreso.

	<i>Univariable</i>		<i>Ajustado por ICP</i>	
	<i>HR</i> <i>(IC del 95%)</i>	<i>p</i>	<i>HR</i> <i>(IC del 95%)</i>	<i>p</i>
<i>Muerte</i>				
Fried (por puntos)	1,6 (1,4-2,0)	0,0001	1,6 (1,3-1,9)	0,0001
Fried 3 puntos	2,5 (1,7-3,7)	0,0001	2,4 (1,6-3,5)	0,0001
Modelo clínico y de biomarcadores (por punto)	1,5 (1,3-1,7)	0,0001	1,5 (1,3-1,7)	0,0001
Modelo clínico y de biomarcadores ≥4 puntos	2,6 (1,8-3,9)	0,0001	2,5 (1,7-3,6)	0,0001
<i>Muerte/IAM</i>				
Fried (por puntos)	1,5 (1,3-1,8)	0,0001	1,5 (1,3-1,7)	0,0001
Fried 3 puntos	2,1 (1,5-3,0)	0,0001	2,0 (1,4-2,8)	0,0001
Modelo clínico y de biomarcadores (por punto)	1,4 (1,2-1,5)	0,0001	1,3 (1,2-1,5)	0,0001
Modelo clínico y de biomarcadores ≥4 puntos	2,2 (1,6-3,0)	0,0001	2,0 (1,5-2,9)	0,0001
<p><i>*Se asignó un punto a cada variable del modelo basado en datos clínicos y biomarcadores (edad ≥75 años, sexo femenino, cardiopatía isquémica previa, ingreso previo por ICC, hemoglobina ≤12,5 g/dl, vitamina D ≤9 ng/ml y cistatina-C ≥1,2; puntuación total de 0-7 puntos). El punto de corte de 4 puntos se eligió a partir de la proporción de diagnósticos de fragilidad a partir de ese número de puntos.</i></p>				
<p><i>IC: intervalo de confianza; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; ICP: intervenciones coronarias percutáneas.</i></p>				

Capítulo 6

6. Discusión

Los resultados de este estudio muestran que los síndromes geriátricos presentan una prevalencia relevante dentro del grupo de pacientes mayores de 65 años ingresados por SCA, y tienen un impacto significativo sobre el manejo y pronóstico de estos pacientes.

El aumento de la esperanza de vida supone un crecimiento de la población anciana que enferma. Este hecho ha motivado a los profesionales de la salud así como a las administraciones sanitarias a investigar, con el fin de mejorar el manejo clínico de este segmento poblacional y además, ha creado la necesidad de promocionar métodos para identificar aquellos ancianos con mayor riesgo de dependencia que puedan suponer un problema social a largo plazo.

Nos propusimos estudiar una cohorte de pacientes con SCA y edad avanzada ya que a pesar de que esta población supone un porcentaje cada vez mayor de los ingresos hospitalarios por SCA, la realidad es que está infrarrepresentada en los grandes ensayos clínicos y registros. Según el registro GRACE¹⁴³, se estima que en torno al 20% de los pacientes que sufren un SCA

Clara Bonanad Lozano

tienen más de 75 años y un 6% son mayores de 85, sin embargo, sólo un 9% de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos¹⁴⁴ realizados entre los años 1991 y 2000 tenían más de 75 años. Esto es debido a que los pacientes que se incluyen suelen estar estrictamente seleccionados debido a los restrictivos criterios¹⁴⁵ de inclusión y exclusión de los mismos. Por otro lado, en los registros también se observa esta tendencia de seleccionar pacientes de menor riesgo y con menor comorbilidad¹⁴⁶ que los que se manejan en la vida real. Por lo tanto, la aplicabilidad de los resultados de los ensayos clínicos e incluso de los registros en los que basamos nuestra práctica clínica, es relativamente escasa en los pacientes ancianos, comórbidos y vulnerables.

La hipótesis inicial que planteamos para la realización del presente trabajo se basó en el hecho de que entre los pacientes mayores de 65 años ingresados por SCA existe una prevalencia relevante de síndromes geriátricos, y que su presencia diferencia subgrupos de pacientes sustancialmente distintos en cuanto a sus características clínicas basales, su presentación al ingreso y el curso hospitalario, incluida la estratificación del riesgo al ingreso y la actitud terapéutica durante el mismo.

6.1. Síndromes geriátricos en la población del estudio

Lo primero a destacar a este respecto sobre nuestros resultados es que, efectivamente, los síndromes geriátricos son frecuentes en este grupo poblacional. La mayoría de los pacientes presentaban algún grado de expresión de al menos uno de los síndromes estudiados: fragilidad, deterioro cognitivo, comorbilidad y dependencia (básica o instrumental).

El 35% de los pacientes de nuestra muestra presentaban fragilidad definida mediante un score de Fried ≥ 3 , y hasta el 59% eran prefrágiles (1 o 2 criterios). Respecto a la prevalencia que se describe en la literatura, en la población general con edad ≥ 65 años, la fragilidad medida con el fenotipo de Fried oscila entre el 7 al 28% (según diferentes series)^{6,63}, aumentado con la edad, llegando a sobrepasar el 30% en mayores de 80 años²⁴. En una cohorte de 309 pacientes mayores de 70 años con enfermedad coronaria, el 27% de los pacientes eran frágiles según el Fenotipo de Fried¹⁰⁵. Observamos una prevalencia de fragilidad ligeramente superior en nuestra serie con respecto a estos datos, posiblemente debido a que los pacientes con SCA representen una población de mayor riesgo. Ekerstad et al. en un estudio multicéntrico de una cohorte de pacientes con edad ≥ 75 años ingresados con diagnóstico de IAMSEST encontraron que aproximadamente la mitad (149; 48,5%) eran frágiles utilizando la escala de fragilidad de Rockwood⁹⁰. No obstante, los datos sobre la prevalencia de síndromes geriátricos en el contexto específico del SCA son

escasos, lo que supone que la presente tesis doctoral aporta datos novedosos sobre la prevalencia de fragilidad en el SCA.

En cuanto al Índice de Green, también destinado a la evaluación de la fragilidad, fue obtenido de una cohorte de 159 pacientes ancianos que fueron evaluados para implante de prótesis aórtica percutánea, y no hay estudios que validen dicho score en otras poblaciones. Por tanto, tampoco disponemos de datos de prevalencia en población general o en otros contextos clínicos. En el estudio de Green et al.⁹¹, establecieron como punto de corte para definir fragilidad un score mayor o igual a 5. Este valor no ha sido validado, por lo que no se ha usado en este estudio para definir la fragilidad como variable dicotómica. Aun así, es interesante destacar que en nuestra muestra encontramos una proporción de pacientes con una puntuación ≥ 5 muy similar a la descrita en el estudio de Green (48% y 49% respectivamente). En un estudio de 147 pacientes sometidos a implante de prótesis aórtica percutánea con una edad media de 80 ± 7 años, había un 32,6% de pacientes frágiles según los criterios de Fried¹¹². Hasta donde conocemos, no hay estudios que comparen directamente la valoración de la fragilidad mediante ambas escalas en una misma muestra, sin embargo estas diferencias encontradas en 2 estudios distintos en pacientes sometidos implante de prótesis aórtica percutánea (32,6% con la escala de Fried y 49% con escala de Green) son de una magnitud similar a las diferencias encontradas en nuestro estudio (34% según escala de Fried y 48% según el score de Green). Según esta observación, la escala de Green

6. Discusión

tendría hipotéticamente una mayor sensibilidad a la hora de detectar fragilidad que la de Fried. Lógicamente, esta es una observación apoyada en un bajo nivel de evidencia, ya que no está basada en una comparación directa de ambas escalas frente a un “gold standard”, y no existe validación para el punto de corte de la escala de Green, pero podría indicar una diferencia en la capacidad de discriminación de ambas escalas que deberá ser confirmada en posteriores estudios.

En cuanto al deterioro cognitivo, se ha descrito que en ancianos mayores de 80 años hay una prevalencia de hasta el 20%⁴¹, siendo en nuestra serie algo menor (12,3%), fenómeno que tal vez pueda ser explicado por la menor edad media de nuestra muestra de pacientes.

En nuestra población, un 80% de los pacientes tenían al menos una comorbilidad relevante de las recogidas en el índice de Charlson y más del 50% presentaban 2 o más puntos. En un estudio sobre el valor pronóstico del índice de Charlson en una cohorte de pacientes con IAM la prevalencia de un índice ≥ 3 (establecido como punto de corte en dicho trabajo), fue del 9%³⁰. En nuestra muestra, el porcentaje de pacientes con índice de Charlson ≥ 3 alcanzó el 27%. Existen pocos estudios realizados en España sobre la prevalencia de la comorbilidad en el paciente anciano. Se ha estimado la prevalencia de la comorbilidad en Europa y en Estados Unidos., sin embargo hay grandes diferencias en las fuentes de datos y en los resultados¹⁴⁷. Lo que sí está claro, es

que la prevalencia de la comorbilidad aumenta con la edad y parecen existir determinados patrones de presentación en el paciente anciano.

En términos de dependencia en mayores de 65 años¹⁴⁸, se estima una prevalencia de en torno al 20-25% tanto para las ABVD como para las AIVD, aunque la prevalencia exacta no se puede estimar ya que las poblaciones en las que se evalúa son diferentes y se utilizan distintos índices de funcionalidad (algunos realizados por un investigador y otros completados por el propio paciente), así como pueden influir también otros factores de confusión. Nuestra serie ofrece una prevalencia de dependencia similar respecto a lo encontrado en la literatura.

La descripción de la prevalencia de los síndromes geriátricos en nuestra muestra apoya la hipótesis de que son entidades frecuentes en este tipo de pacientes de edad avanzada, y específicamente dentro de ese grupo de edad en aquellos que ingresan por SCA. Como se ha recalado, las comparaciones con datos previos en la literatura están limitadas por ser obtenidas en contextos clínicos no comparables o presentar distintos sesgos temporales o de otra índole, sin embargo, permite ampliar nuestros conocimientos en un campo con evidencia escasa, nos ofrece una aproximación al impacto epidemiológico del problema y nos permite generar hipótesis sobre los resultados obtenidos.

6.2. Objetivo principal

El objetivo principal de nuestro estudio fue evaluar la influencia de los síndromes geriátricos en pacientes de edad ≥ 65 años, supervivientes a una hospitalización por SCA, en la mortalidad por todas las causas durante el seguimiento. Se seleccionaron 5 síndromes geriátricos: fragilidad, comorbilidad, dependencia para ABVD y AIVD y deterioro cognitivo, por haber mostrado una prevalencia significativa así como un posible impacto pronóstico en distintos contextos clínicos^{149,150}. Existen algunos datos sobre el impacto pronóstico de los síndromes geriátricos en medicina cardiovascular pero hay poca información disponible sobre el peso individual de cada uno de ellos en el contexto clínico de un SCA^{63,121}. Tal vez una estratificación más completa y exhaustiva del riesgo de estos pacientes ancianos, evaluando la prevalencia y el impacto pronóstico de los síndromes geriátricos en estos pacientes que ingresan con SCA, podría ayudarnos a optimizar su manejo y es un reto al que nos enfrentamos en el día a día. El diseño de la presente tesis doctoral pretende dar respuesta a estas cuestiones.

La mortalidad total observada en los 342 pacientes de nuestra serie durante una mediana de seguimiento de 40 meses (29 a 46 meses) años fue del 31% (105 pacientes), en el 21% (71 pacientes) la muerte fue de causa cardiovascular. Se evaluó inicialmente el impacto pronóstico de cada uno de los 5 síndromes geriátricos sobre la mortalidad total de forma independiente y mediante un análisis univariado, en el que se observó que todos ellos tenían

valor pronóstico de forma estadísticamente significativa ($p < 0,001$ en todos los casos). Este primer análisis, nos confirma que la presencia de un síndrome geriátrico asocia un peor pronóstico en cuanto a mortalidad total, pero no permite establecer relaciones causales ni elimina la posibilidad de factores de confusión asociados.

Para la evaluación global de las distintas variables que pueden influir en el pronóstico de estos pacientes, se elaboró un modelo predictivo básico clínico para mortalidad y otro para EM. Para ello, se realizó un análisis univariado con todas las variables clínicas recogidas: demográficas, factores de riesgo cardiovascular, antecedentes, tratamiento previo, variables en la presentación (situación hemodinámica, ECG), variables analíticas, FEVI y variables del cateterismo. Posteriormente se realizó un análisis de regresión de Cox incluyendo las variables con significación estadística en el análisis univariado, y finalmente se elaboró el modelo predictivo básico con aquellas variables que mantuvieron la asociación independiente de forma estadísticamente significativa ($p < 0,05$) con mortalidad, que fueron: coronariografía, la clase Killip ≥ 2 , la PAS, antecedentes de FA, filtrado glomerular, hemoglobina y la FEVI. Se realizó el mismo proceso para el EM, y las variables componentes del modelo clínico para EM fueron: coronariografía, Killip ≥ 2 , creatinina, FEVI y hemoglobina. Todas estas variables son de reconocido valor pronóstico en el contexto general del SCA, por lo que estos resultados son congruentes con la evidencia disponible. Dentro de estas variables, las que confieren un riesgo mayor de mortalidad

6. Discusión

fueron la FA (HR=1,612) y la clase Killip ≥ 2 (HR=1,401). La clasificación de Killip es una expresión del grado de insuficiencia cardiaca en la presentación del paciente con SCA. Incluso grados ligeros de ICA (grado 2) se asocian con peor pronóstico, y la expresión máxima de la misma (grado 4, shock cardiogénico) conlleva una mortalidad cercana al 100% en pacientes mayores de 75 años¹⁵¹. La realización de coronariografía durante el ingreso, es un factor protector en este modelo, con un HR=0,341. Este hallazgo puede tener dos posibles explicaciones, no excluyentes entre ellas. La primera es que al realizar una coronariografía se está ofreciendo al paciente una posibilidad terapéutica con un impacto importante sobre el pronóstico, como es la revascularización. Por otro lado, como hemos observado en la estadística descriptiva, hubo una tendencia a seleccionar a los pacientes con puntuaciones más beneficiosas en las escalas de valoración geriátrica a la hora de realizar esta técnica, de manera que posiblemente el subgrupo de mayor vulnerabilidad haya quedado en parte excluido del manejo invasivo. Esto subraya la importancia del análisis de la influencia de los síndromes geriátricos en la práctica clínica tanto en el manejo como en el pronóstico. Las otras variables del modelo presentaron una menor influencia, aunque se tratan de variables de reconocido valor pronóstico en pacientes con EC (bajos niveles de hemoglobina, deterioro de la función renal y deterioro de la FEVI).

Para analizar la capacidad predictiva del modelo clínico, se llevó a cabo un análisis de regresión de COX, mostrando una buena capacidad predictiva para mortalidad total con un ABC de 0,792.

Tras haber realizado un análisis multivariante con todos los síndromes geriátricos y los eventos considerados, se añadió a los respectivos modelos clínicos de mortalidad y EM los únicos dos síndromes geriátricos que fueron predictores independientes de ambos eventos: la comorbilidad medida con el ISC y la fragilidad medida con el índice de Green. Este resultado se obtuvo tras analizar los síndromes geriátricos como variables continuas y dicotómicas. Para la dicotomización, se realizó un análisis por cuartiles para valorar el mejor punto de corte de cada uno de los síndromes geriátricos seleccionados para predecir mortalidad total, que se utilizó posteriormente durante el resto de análisis realizado.

Al añadir el ISC y el Índice de Green al modelo predictivo para mortalidad total, mejoró la capacidad discriminativa. En un estudio previo de nuestro grupo sobre esta misma cohorte pero con menor seguimiento, habíamos observado que el Índice de Green era un predictor independiente de eventos, que añadía valor pronóstico a las variables clínicas. En ese seguimiento a corto plazo, sin embargo, la comorbilidad no parecía tener un peso relevante¹⁵². Es posible, que en pacientes ancianos con SCA, la fragilidad tenga una repercusión en la recuperación a corto plazo tras un evento agudo, ya que se trata de un estado de mayor vulnerabilidad, y que a largo plazo se potencie con la presencia

de comorbilidades significativas. Por lo tanto, sería recomendable evaluar los síndromes geriátricos en el paciente anciano que ingresa en los servicios de Cardiología como se desarrolla posteriormente.

6.2.1. Impacto pronóstico de la comorbilidad

En el presente estudio se constata la importancia de la comorbilidad sobre el pronóstico en este contexto clínico, del anciano que ingresa y supera la fase aguda de hospitalización tras un SCA.

Como se ha comentado en introducción, Nuñez et al.³⁰, evaluaron el valor pronóstico del índice de Charlson en pacientes con diagnóstico de IAM para predecir eventos cardiovasculares a corto y medio plazo (30 días y 1 año). En nuestro estudio, se corrobora que la comorbilidad proporciona información pronóstica independiente para muerte y EM en un seguimiento a más largo plazo (seguimiento medio de 40 meses).

A pesar de estos datos, la evaluación de la comorbilidad no ha sido considerada a la hora de realizar los scores de estratificación de riesgo derivados de ensayos clínicos de intervención terapéutica, incluyendo personas de menor edad y con un perfil global de riesgo menor. Sin embargo, en la práctica clínica diaria, es cada vez más frecuente la atención de pacientes de edad avanzada con múltiples comorbilidades y la presencia de una o más patologías clínicamente relevantes, claramente puede influir de forma significativa en el curso clínico de la enfermedad aguda de base (en nuestro caso de un SCA) y tener relevancia

pronóstica. Por este motivo es fundamental realizar una evaluación objetiva y cualitativa de la comorbilidad en este grupo de pacientes.

En el contexto de la enfermedad cardiovascular, se ha identificado el impacto pronóstico no sólo de índices de comorbilidad como el Índice de Charlson y el Índice de la EAC^{26,31} (como se refleja en la introducción), sino también de distintas patologías crónicas por separado. De esta manera, la presencia de insuficiencia renal es un predictor potente de mortalidad en pacientes con SCASEST¹⁵³, la demencia se asocia a una mayor mortalidad en pacientes ingresados por IC¹¹⁹, la presencia de patologías que conlleven una limitación funcional aumentan el riesgo de mortalidad tras un IAM¹⁵⁴.

A pesar de la importancia de las comorbilidades, no son frecuentemente documentadas y estos índices por tanto, no son ampliamente utilizados en la práctica clínica^{7,155}. Uno de los motivos puede ser el complejo sistema de puntuación de estos índices, que implican gran cantidad de variables con diferentes asignaciones de puntos. El Índice de Charlson incluye un total de 17 variables, que pueden ser puntuadas del 1 al 6, lo que hace muy compleja su aplicabilidad. Partiendo de este índice, se llevó a cabo una escala específica para su aplicación a la enfermedad coronaria, reduciendo el número de variables a 10. Sin embargo, es posible que los pacientes con SCA, tengan un abanico más restrictivo de comorbilidades, y en este sentido, Sanchis et al.,²⁹ crearon el ISC basado únicamente en una población de pacientes con SCA. De esta manera, analizaron una cohorte de 1017 pacientes con SCASEST de dos centros distintos

6. Discusión

(desde 2002 a 2008), con el fin de identificar las comorbilidades que fueron más prevalentes y tuvieron una mayor relevancia pronóstica en este contexto, siendo la variable de evaluación principal la mortalidad al año de seguimiento y el como objetivo secundario el evento combinado de muerte/infarto. Dichos datos se validaron en una cohorte externa de 652 pacientes con diagnóstico de SCASEST procedente de un único centro. El ISC construido con 5 variables (insuficiencia renal, demencia, historia previa de IC, enfermedad arterial periférica e IM previo) demostró tener una buena capacidad predictiva para muerte y para el evento combinado de muerte/infarto, superponible a la de los otros 2 índices previamente desarrollados y se observó que la mortalidad aumentó progresivamente conforme aumentaron el número de puntos en el ISC. Los resultados de nuestro estudio confirman el valor del ISC en una cohorte distinta, mostrando un mayor valor pronóstico que el Índice de Charlson al analizarlos simultáneamente en el modelo multivariado.

Los resultados de la presente tesis doctoral enfatizan una vez más la importancia de la evaluación de la comorbilidad y de la utilidad del ISC en este contexto. Este índice constituye una herramienta sencilla que tal vez podría ser incluida en los sistemas de estratificación del riesgo al ingreso del paciente anciano con un SCA.

6.2.2. Impacto pronóstico de la Fragilidad

En nuestro estudio, el Índice de Green es la escala de fragilidad que ha demostrado un mayor valor pronóstico que sigue siendo significativo incluso al corregirlo por variables clínicas de impacto mediante la incorporación a un modelo predictivo básico, como se ha descrito en el párrafo previo.

El Índice de Green *et al.*⁹¹, surge de la evaluación de 159 pacientes ancianos con estenosis aórtica severa que se sometieron a implante de válvula aórtica percutánea, y ha demostrado ser una medida de fragilidad útil y con implicación pronóstica (sobre estancia hospitalaria y mortalidad al año), pero hasta donde conocemos no ha sido validado en otro contexto clínico. Dado que la población sometida a implante de válvula aórtica percutánea es de edad avanzada y asocia comorbilidades y síndromes geriátricos frecuentemente, nos pareció adecuado e interesante aplicar la valoración de esta escala en nuestro grupo de pacientes. Está compuesto de sólo 4 parámetros y la logística necesaria para su aplicación es asequible y poco costosa en términos económicos y de tiempo. Estos parámetros son: la velocidad de la marcha, calculada a partir del tiempo en segundos que tarda el paciente en recorrer 4,57 metros; la fuerza de agarre, para lo que se necesita un sencillo dinamómetro de mano; los niveles de albúmina sérica, que forman parte de la evaluación analítica habitual de pacientes ingresados, y la evaluación mediante el Índice de Katz de las actividades de la vida diaria, valorando 6 ítems de forma dicotómica (es decir, la persona hace la actividad o no la hace). Por tanto, se puede concluir que la

aplicación de esta escala es sencilla y no requiere un entrenamiento específico. Tenemos que destacar que estos parámetros además son frecuentemente evaluados como parte de otras escalas de distinta complejidad. De hecho, el Índice de Green fue publicado en 2013, por lo que el cálculo del mismo aplicado a nuestra muestra se realizó de forma retrospectiva.

Es destacable que la población de la que se derivó esta escala era una población seleccionada, ya que el implante percutáneo de válvula aórtica está indicado únicamente en pacientes de alto riesgo quirúrgico, sin embargo, los resultados de nuestra serie sugieren su utilidad en una población de edad avanzada con un contexto clínico diferente.

El otro instrumento de medida de fragilidad usado en el estudio fue el Fenotipo de Fried, que no consiguió demostrar un valor predictivo independiente de forma significativa. Esta escala es ampliamente utilizada y validada en diversos contextos clínicos, pero su capacidad pronóstica en el SCA no se conoce con certeza. Según nuestros resultados, utilizando la definición estándar de fragilidad con el Fenotipo de Fried (>3 puntos), éste no fue predictor de mortalidad tras ajustar por el Índice de Green. Purser et al.¹⁰⁵, encontraron en una cohorte de 309 pacientes con EC que la velocidad lenta de la marcha y la disminución en la fuerza de agarre tuvieron una mayor capacidad predictiva de mortalidad a los 6 meses que el Fenotipo de Fried y el Índice de Rockwood. En ese estudio se enfatiza que la velocidad de la marcha fue el predictor más potente de mortalidad una población de pacientes con EC. Es de

destacar que tanto la velocidad de la marcha como la fuerza de agarre son componentes del Fenotipo de Fried y del Índice de Green.

Es de destacar que el Índice de Green incluye la medición de la albúmina sérica, que es un parámetro del estado nutricional, y la valoración de la dependencia de ABVD, siendo ambos un síndrome geriátrico en sí mismo (malnutrición y dependencia). Por este motivo, cabe preguntarse si la presencia de bajos niveles de albúmina y dependencia son una consecuencia de la fragilidad y no determinantes en sí mismos de este síndrome geriátrico. En cualquier caso, esto es una disquisición conceptual pero no práctica, ya que el valor pronóstico de la escala confirma la utilidad de la misma por encima de la evaluación individual de otros síndromes geriátricos.

En conclusión, nos encontramos con un índice de aplicación sencilla y generalizable en la práctica clínica, que está fuertemente asociado al pronóstico de los pacientes en cuanto a la capacidad de predecir mortalidad total y la aparición de EM. En nuestra opinión, existen dos problemas importantes en cuanto a la generalización de estos instrumentos en la práctica clínica: la existencia de diversos “*Índices*” para un mismo objetivo, y la dificultad en la realización de alguno de los ítems que valora. Es una necesidad clínica el encontrar escalas unificadas de aplicación sencilla y de validez reconocida. El índice de Green es un método de evaluación prometedor en este contexto. Es necesaria la realización de posteriores estudios para ampliar la validación de estos resultados en otra cohorte de este tipo de pacientes, valorar su aplicación

6. Discusión

de forma prospectiva, y, sobre todo, evaluar su utilidad en la toma de decisiones terapéuticas. Parece claro que la presencia de fragilidad estimada por esta escala predice un peor pronóstico, pero es necesario explorar si ese grupo de pacientes frágiles de alto riesgo se benefician de un manejo clínico diferente. Es decir, habría que esclarecer si los pacientes frágiles se benefician de un manejo invasivo, ya que tienen un riesgo mayor de eventos, o si por el contrario su situación les hace más proclives a complicaciones, y la fragilidad determina la contraindicación de medidas terapéuticas agresivas. Dado que la fragilidad es un estado de vulnerabilidad ante la enfermedad, otra posible hipótesis es que este subgrupo de pacientes frágiles necesite una intervención específica dirigida a minimizar el impacto de la enfermedad y de las medidas invasivas y favorecer una correcta recuperación, basado en la implementación de estrategias rehabilitadoras, nutricionales y de apoyo social entre otras.

En nuestra opinión, la escala ideal de valoración de fragilidad, además de ser aplicable y correlacionarse significativamente con el pronóstico, debe de tener una tercera característica imprescindible: ser capaz de valorar la capacidad de recuperación del paciente. De esta manera, se podría definir en base a esta “escala ideal” un subgrupo de pacientes con riesgo basal (intermedio o bajo) que serían subsidiarios de un tratamiento estándar similar a la población general; un subgrupo de pacientes de alto riesgo (o especialmente vulnerables) pero potencialmente recuperables, que requirieran una actuación intensiva tanto en el tratamiento de la patología como destinado a la recuperación funcional integral,

Clara Bonanad Lozano

y un subgrupo de pacientes de alto riesgo y tan escasa reserva funcional que no se beneficiaran de un manejo invasivo.

6.3. Objetivos secundarios

Respecto a los objetivos secundarios de nuestro estudio, fueron evaluar (mediante el mismo proceso previamente expuesto para mortalidad por todas las causas), el impacto pronóstico de dichos síndromes geriátricos para la aparición del EM (muerte/infarto durante el seguimiento a largo plazo (mediana de seguimiento de la población total con intervalos 25-75% fue de 40 meses, y 43 meses en los supervivientes)

Durante el seguimiento 137 pacientes (40%) presentaron un EM (muerte/infarto no fatal): 105 pacientes murieron (31%) y 44 pacientes (13%) tuvieron un IAM. En el análisis univariado, todos los síndromes geriátricos tuvieron valor predictivo sobre los eventos, sin embargo, los que confirmaron su valor pronóstico en el análisis multivariado y añadieron capacidad discriminativa al modelo clínico fueron los mismo que para mortalidad total: comorbilidad evaluada con el ISC y la fragilidad medida con el Índice de Green. De manera que la utilidad y validez de estas escalas para mortalidad, se puede ampliar a la predicción de EM.

6.3.1. Estratificación del riesgo. Score de Grace

Las guías de la Sociedad Europea de Cardiología^{109,156} hacen hincapié en la estratificación de riesgo en el SCA con los diferentes scores disponibles (GRACE, TIMI) para la toma de decisiones terapéuticas, con el fin de planear los cuidados médicos y mejorar el pronóstico de la población más vulnerable.

Por un lado, a pesar de que el subgrupo de pacientes muy ancianos es el que presenta más riesgo y mortalidad, la infrautilización del intervencionismo en estos pacientes de alto riesgo se ha asociado a un peor pronóstico en nuestro medio¹⁵⁷, por lo que en teoría constituyen el grupo de pacientes que más se podría beneficiar de un manejo invasivo. Por otro lado, este subgrupo de pacientes es el que también tiene un mayor riesgo de sufrir complicaciones en los procedimientos invasivos, lo que contribuye a que su manejo sea más conservador en la práctica clínica habitual¹⁵⁸⁻¹⁶⁰.

Respecto a los scores de estratificación de riesgo, en todos ellos la edad del paciente es una variable constante. Sin embargo, el estado funcional más allá de la propia edad que se podría desglosar en los diferentes síndromes geriátricos, no suele evaluarse de forma rutinaria ni está presente en ninguna escala de valoración del riesgo. Futuros estudios son necesarios para validar e incorporar herramientas de valoración funcional en las escalas de estratificación de riesgo de estos pacientes.

Dentro de la estratificación de riesgo del SCA hay que hacer mención aparte del score de GRACE, que como se ha expuesto en la introducción es una escala de riesgo ampliamente validada que se deriva de un registro internacional del mismo nombre que incluyó a 11389 pacientes de más de 90 centros en 14 países. Este score estima el riesgo de muerte intrahospitalaria y a los 6 meses, variable diferente del objetivo combinado del TIMI. Los pacientes incluidos en el ingreso tenían tanto IAMCEST como SCASEST. En este score de riesgo se

6. Discusión

incluyen ocho parámetros que son: edad, PAS, FC y grado Killip al ingreso, desviación del segmento ST, elevación de marcadores de necrosis miocárdica, creatinina inicial y presentación con parada cardiaca, asignando una puntuación diferente a cada uno de ellos en función del rango en que se encuentren (*Figura 3.2*) (o <http://www.outcomesorg/grace>). Aunque está diseñado para calcular la mortalidad a corto y medio plazo, también es una herramienta útil para predecir el riesgo de reinfarto al año de seguimiento.

Proporciona la estratificación más precisa tanto al ingreso como al alta gracias a su poder discriminativo, siendo el score recomendado en las guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología^{1,156}. Además permite estimar tanto la mortalidad como la probabilidad del evento combinado de muerte o infarto a los 6 meses del alta hospitalaria en los pacientes con SCA y ha sido validado en la estratificación de riesgo en el SCA.

Dado el reconocido valor pronóstico de esta escala en el contexto del SCA, es obligado realizar un análisis de la misma en cualquier estudio que pretenda abordar este tema. El score de GRACE, de forma concordante a lo observado en la literatura, predijo de forma independiente y significativa la mortalidad total y la aparición de EM en nuestra población, aunque su capacidad discriminativa fue modesta. Varias explicaciones podrían justificar este fenómeno: lo primero, en nuestro estudio sólo incluimos pacientes de edad \geq a 65 años; por lo otro lado el score de GRACE se diseñó para evaluar el riesgo de muerte/infarto a los 6 meses, por lo que tal vez con un tiempo de

seguimiento más largo, como en nuestro caso, cabría esperar una disminución de su capacidad predictiva, con una reducción del estadístico c .

El hallazgo principal de nuestro estudio a este respecto es que tanto el ISC como el score de Green aportan un valor pronóstico adicional sobre el score GRACE, incluso mayor del que aportan al modelo básico. Estos resultados resaltan las diferencias propias de este grupo de pacientes, en los que la fragilidad determina de forma importante el pronóstico incluso por encima de las escalas de referencia para la población general con esta patología. De ninguna manera resulta excluyente la valoración clínica general, sino que todas estas herramientas podrían ser útiles para valorar de una forma global al paciente anciano que ingresa con SCA y planificar su manejo clínico.

6.3.2. Manejo del SCA en el paciente anciano

Otro de los objetivos planteados en la presente tesis doctoral fue describir si hubo diferencias en el manejo de los pacientes en función de la presencia o no de los síndromes geriátricos evaluados. El tratamiento del SCA se puede dividir en dos grandes apartados: coronariografía para la evaluación de la anatomía coronaria y eventualmente revascularización, y tratamiento médico. En base a la decisión de llevar a cabo o no una coronariografía, el manejo del paciente se divide en estrategia invasiva y conservadora, siendo el tratamiento médico común a ambas.

6. Discusión

Del total de pacientes incluidos en el estudio, 275 (80%) se sometieron a cateterismo cardiaco durante el ingreso, 144 de los cuales (42% del total) recibieron revascularización coronaria percutánea. Los pacientes con puntuaciones más favorables en la valoración de los síndromes geriátricos fueron sometidos más frecuentemente a manejo invasivo. Por tanto, se confirma la hipótesis de que de forma global los síndromes geriátricos se asocian a un manejo diferente, con una mayor tendencia a una estrategia conservadora en la práctica clínica habitual.

Dentro de los pacientes a los que se realizó coronariografía, sólo se revascularizó el 52%, a pesar de que el 82% presentaban lesiones coronarias. De forma general, ante un SCA con EC significativa está indicada la revascularización, por lo que probablemente el porcentaje de realización de la misma es inferior a lo deseable en este grupo de edad. Sería necesario un diseño específico para analizar si realmente existe diferencia en la tasa de revascularización en pacientes con manejo invasivo en este grupo de edad y los motivos de la misma.

A la hora de interpretar los resultados en cuanto al manejo global, conviene tener en cuenta que en el diseño del estudio se decidió excluir a los pacientes que ingresaron por SCA y que tras la realización de coronariografía se decidió que el mejor método de revascularización era la cirugía de bypass aortocoronario. El motivo de este criterio de exclusión fue la dificultad de realizar algunas de las pruebas que forman parte de las escalas de evaluación de

los síndromes geriátricos en pacientes sometidos a una cirugía mayor, pudiendo influir de forma significativa en los resultados obtenidos de las mismas. La inclusión de este tipo de pacientes podría haber sobreestimado la prevalencia de la fragilidad y otros síndromes geriátricos en la muestra de forma ficticia, ya que podrían ser secundarios a la intervención y no a la situación basal del paciente. No obstante, este punto del diseño se debe de tener en cuenta a la hora de interpretar los resultados del estudio en cuanto al porcentaje de pacientes que recibieron un tratamiento de revascularización, ya que la tasa global incluyendo los pacientes revascularizados quirúrgicamente sería algo mayor. De la misma forma, también hay que tener en cuenta un posible sesgo de selección derivado de este criterio de exclusión, y es que probablemente los pacientes incluidos en el estudio tuvieran más prevalencia de síndromes geriátricos que los sometidos a cirugía de bypass, ya que en algunos casos estos habrían conferido al paciente un alto riesgo quirúrgico y se habría desestimado esta intervención. Estos posibles sesgos limitan la generalización de los resultados a una población no seleccionada de pacientes, pero no invalida las conclusiones con respecto al manejo de pacientes no quirúrgicos.

En conclusión, la presencia de síndromes geriátricos sí que parece influir en la estrategia terapéutica aplicada a este grupo de pacientes, determinando una mayor tasa de manejo conservador. Este es un hallazgo relevante que debe de hacer cuestionarnos si el manejo conservador de estos pacientes es adecuado, por ser más vulnerables a complicaciones del intervencionismo y tener menor

6. Discusión

capacidad de recuperación, o por el contrario la presencia de síndromes geriátricos no debe limitar el manejo invasivo, por ser un grupo de mayor riesgo de eventos. Resulta imprescindible la realización de estudios prospectivos enfocados a esclarecer estos puntos. Debemos incidir, además, en que esta práctica clínica es arbitraria y no basada en la evidencia, ya que no hay datos sólidos que apoyen que estos pacientes deban ser tratados de forma diferente en función de la presencia de síndromes geriátricos.

Existe evidencia clara de que la reperfusión urgente en la población general con IAMCEST ofrece beneficios a corto y largo plazo. Sin embargo, la evidencia disponible tanto del beneficio de la reperfusión urgente en el subgrupo específico de pacientes de edad avanzada, como de la existencia de criterios de alto riesgo que contraindiquen o limiten esta intervención, es escasa. Este tipo de pacientes ha sido excluido o infrarrepresentado en ensayos clínicos principales en este campo, y los estudios diseñados específicamente para la evaluación en este contexto son escasos y con un número limitado de pacientes. Estudios iniciales con fibrinólisis frente a placebo en pacientes mayores de 75 años mostraron resultados contradictorios, probablemente penalizados por una mayor susceptibilidad a eventos adversos hemorrágicos en este grupo poblacional^{161,162}. En el estudio STREAM, que comparaba ICP primaria frente a fibrinólisis en población general con IAMCEST de menos de 3 horas de evolución, se observó un mayor número de hemorragias intracraneales en pacientes mayores de 75 años, lo que llevó a modificar el diseño del protocolo, administrando en ese

Clara Bonanad Lozano

grupo de edad la mitad de dosis del fármaco, consiguiendo así que no hubiera diferencias significativas en cuanto a eficacia y seguridad. Existen tres ensayos clínicos aleatorizados ICP frente a fibrinólisis específicamente en pacientes de edad avanzada, tanto el estudio Zwolle¹⁶³ como el TRIANA¹⁶⁴ demostraron superioridad de ICP primaria en términos de muerte y reinfarto, aunque no se encontró un mayor número de eventos hemorrágicos con fibrinólisis. El estudio Senior PAMI, sin embargo, no encontró diferencias significativas entre ambas técnicas, es un estudio de 481 pacientes pero que no ha llegado a ser publicado. El análisis conjunto de los datos de estos tres ensayos clínicos, muestra un beneficio de ICP primaria frente a fibrinólisis con una disminución de muerte, reinfarto e ictus a los 30 días¹⁶⁴.

En nuestro estudio, de los 89 pacientes incluidos con IAMCEST, se llevó a cabo una estrategia de reperfusión urgente en sólo 49 (55%), de los cuales se realizó ICP primaria en 25 (28%) y fibrinólisis en 24 (26%). Dicho de otra manera, el 45% de los pacientes mayores de 65 años con IAMCEST fueron tratados de forma conservadora, al menos inicialmente. Este manejo conservador puede responder a varias causas, como errores o retrasos en el diagnóstico por la frecuencia de síntomas atípicos^{165,166} o alteraciones basales del ECG¹⁶⁷ en pacientes de edad avanzada, así como a la presencia de síndromes geriátricos. En este contexto las decisiones son complejas, y ante una paciente añosa, con comorbilidad y que genera una impresión subjetiva de fragilidad, es posible que exista la tendencia a limitar las intervenciones invasivas. Este punto nos vuelve

6. Discusión

a hacer reflexionar sobre la toma de decisiones de alto impacto en el pronóstico de los pacientes en base a impresiones subjetivas. El presente estudio no puede aportar evidencia al respecto, pero las diferencias observadas en el manejo resaltan la importancia de realizar futuros estudios centrados en la atención al IAMCEST en el anciano.

Actualmente, se ha puesto en marcha un registro multicéntrico nacional observacional destinado a evaluar el impacto pronóstico de la fragilidad y el estado funcional en pacientes ancianos (edad ≥ 75 años) con IAMCEST sometidos a ICP primaria¹⁶⁸ (IFFANIAM). En este estudio, se plantea la evaluación exhaustiva de estos pacientes durante el ingreso, analizando su estado funcional basal, fragilidad, comorbilidad, estado nutricional y calidad de vida, con el fin de evaluar la mortalidad al año, sus causas y factores asociados en este contexto.

En cuanto al SCASEST¹⁶⁹ en el anciano, también hay poca evidencia clínica sobre su manejo, siendo más escasa aún ante la coexistencia de comorbilidad y fragilidad. Villanueva-Benito et al.¹⁷⁰ en un estudio retrospectivo en pacientes con SCASEST de edad ≥ 85 años encontraron una mayor supervivencia y menor número de eventos isquémicos con un abordaje invasivo comparado con conservador, el 97,8% de los pacientes tenían un riesgo moderado o alto en calculado con el score GRACE. Estos datos apoyan que el manejo invasivo en pacientes ancianos no seleccionados con alta comorbilidad que ingresan por SCASEST podría suponer un mejor pronóstico a medio plazo,

a expensas de una baja tasa de complicaciones relacionadas con el procedimiento y sin aumentar de forma significativa la tasa de hemorragias, con la limitación que representa el diseño retrospectivo de este estudio. Hallazgos similares se han reflejado en un estudio alemán¹⁷¹ que incluyó a 1936 pacientes ≥ 75 años ingresados con diagnóstico de SCASEST. La mortalidad intrahospitalaria (12,5 vs. 6,0%, $p < 0,0001$) y el evento combinado de muerte/infarto de miocardio (17,3 vs. 9,6%, $p < 0,0001$) fueron significativamente menores en los pacientes sometidos a una estrategia invasiva, aunque se observó una tendencia a una mayor tasa de complicaciones hemorrágicas mayores en el grupo invasivo.

En este contexto, Bach RG et al.¹⁷²; llevaron a cabo un ensayo aleatorizado en 2200 pacientes con edad ≥ 65 años, ingresados por SCASEST, en el que se asignó a los pacientes a una estrategia invasiva precoz o conservadora. La estrategia invasiva se relacionó con una reducción del riesgo de muerte o infarto a los 6 meses, con unos resultados similares a los observados en pacientes menores de 65 años. No obstante, este estudio incluyó a pacientes en el ensayo TACTICS-TIMI 18, por lo que no se podrían generalizar estos resultados a aquellos pacientes ancianos con las comorbilidades que se excluyeron en dicho estudio.

Sin embargo, en diferentes registros sobre el manejo del SCASEST, tanto nacionales (MASCARA)¹⁷³ como internacionales (CRUSADE¹⁵⁵, GRACE¹¹⁰), se ha descrito una tendencia a seleccionar para manejo intervencionista a pacientes

6. Discusión

con un perfil de riesgo más bajo (menor puntuación en el score GRACE, menor porcentaje de troponina positiva y menor clase Killip en el momento de la presentación). Además, diferentes series^{170,174,175} coinciden en que existe un sesgo por parte del médico que trata al paciente, con tendencia a decidir un manejo más conservador para los pacientes más ancianos y con mayor comorbilidad, debido a la percepción del riesgo de complicaciones derivado del manejo intervencionista, así como otras actuaciones recomendadas por las guías de práctica clínica (menos tratamiento con doble antiagregación, estatinas y menos ecocardiografías durante el ingreso).

6.3.3. Tratamiento farmacológico del SCA

Los elementos principales en el tratamiento médico del SCA son la antiagregación, las estatinas, los betabloqueantes e IECAs. En nuestra muestra el uso de estos fármacos fue elevado: 89% aspirina, 75% clopidogrel, 72% doble antiagregación, 94% estatinas, 87% betabloqueantes y 83% IECA. Esto representa un porcentaje de uso de cada fármaco mayor que en registros del SCA de población global, por ejemplo en el registro MASCARA realizado en 50 hospitales españoles entre 2004 y 2005: 81% aspirina, 55% clopidogrel, 49,4% doble antiagregación, 68% de betabloqueantes, 69% de estatinas y 50% IECAs⁷. Existe una diferencia temporal entre ambos registros, que puede influir en las diferencias encontradas. En cualquier caso, esto ilustra que el tratamiento

Clara Bonanad Lozano

médico de nuestra muestra sí que siguió las recomendaciones de las guías clínicas aplicables al SCA.

Queda fuera del objetivo de este estudio el establecer diferencias en cuanto a dosis, o mantenimiento del tratamiento a largo plazo, efectos secundarios o demás características que pueden presentar distintas peculiaridades en este grupo de edad.

6.4. Utilidad de un perfil bioquímico para identificar a pacientes frágiles con SCA

En nuestro estudio, observamos que la utilización de un modelo elaborado con datos clínicos y biomarcadores al alta en pacientes ancianos con SCA, pueden ser útiles para identificar a los pacientes frágiles, definiendo la fragilidad utilizando los criterios del Fenotipo de Fried⁶⁰. Además, la utilización de este modelo tiene un mayor valor predictivo que el propio Fenotipo de Fried. Los componentes de este modelo fueron: la edad 75 años, sexo mujer, cardiopatía isquémica previa, ingreso por ICC, hemoglobina $\leq 12,5$ g/dl, vitamina D ≤ 9 ng/ml y cistatina-C $\geq 1,2$ mg/L.

Como se ha desarrollado en la introducción, no existe una definición de fragilidad generalmente aceptada, siendo el Fenotipo de Fried es la definición más utilizada. Otros instrumentos de medida de la fragilidad, tienen el problema de comprender gran cantidad de ítems^{60,90}. Este tipo de valoraciones, están bien establecidas en los servicios de Geriátría, así como en residencias de ancianos, sin embargo, los cardiólogos no están familiarizados con su uso. Sin embargo, una herramienta sencilla y útil que incorpore datos clínicos y biomarcadores, para identificar la fragilidad podría ser útil en este contexto. Una cuestión a tener en cuenta en la evaluación de la fragilidad es que existen grados de la misma, ya que cuanto mayor sea el número de puntos en una determinada escala (lo que refleja mayor déficits de salud), peor es el pronóstico esperado para cada paciente.

En la presente tesis doctoral, hemos evaluado por un lado el Fenotipo de Fried, y por otro, una escala basada en datos clínicos y biomarcadores, como variables continuas y dicotomizadas. El análisis continuo confirmó la existencia de un gradiente progresivo de riesgo, aunque las puntuaciones dicotomizadas también fueron predictivas. Aunque la dicotomización implica una simplificación excesiva, proporciona una visión práctica para la identificación del paciente frágil. Entre las variables clínicas, la edad, el sexo femenino, la cardiopatía isquémica y la ICC previas al ingreso se asociaron a la fragilidad en el marco del SCA.

Estudios previos⁸² han objetivado que la prevalencia de la fragilidad aumenta con la edad y han demostrado la relación entre la fragilidad y la cardiopatía isquémica. Por otro lado, la mayor apoptosis y la fibrosis miocárdica que caracterizan el corazón anciano⁷⁵, pueden predisponer a desarrollar ICC.

6.4.1. Biomarcadores y fragilidad

El concepto de fragilidad implica un estado de disregulación de diferentes sistemas, que observamos sobretodo en pacientes ancianos y que implica:

1. Hiperactividad inflamatoria evidenciada por el incremento de biomarcadores de inflamación^{68,70,71,80,176};
2. Disregulación de determinadas vías endocrinas y sus consecuencias, como la deficiencia de vitamina D⁶⁸ relacionada con la sarcopenia, la deficiencia de DHEAS⁸¹ y alteración en la homeostasis de la glucosa⁶⁹.

3. Disfunción a nivel cardio-vascular y renal⁸³, y
4. Déficits nutricionales⁸⁴.

La suma de todas estas alteraciones, podría conducir a una cascada sistémica y al desarrollo de fragilidad⁶³. Nuestros resultados confirman algunas, pero no todas las asociaciones descritas entre fragilidad y disfunción sistémica. De hecho, valores séricos menores de hemoglobina, DHEAS, vitamina D, albúmina y zinc, así como valores aumentados de creatinina, dímero-D, Nt-proBNP y cistatina C, se relacionaron con la fragilidad medida con el Fenotipo de Fried.

La anemia, podría ser un marcador surrogado de déficit nutricional o inflamación crónica, el déficit de vitamina D, de sarcopenia e inactividad y los valores elevados de cistatina-C, de alteración de la función renal. En cualquier caso, la relación causal entre estas alteraciones fisiológicas y la fragilidad es especulativa. Algunos de los biomarcadores propuestos, como la vitamina D o la cistatina-C están fuera de las determinaciones rutinarias que se utilizan en pacientes con SCA. Sin embargo, dado que son determinaciones fácilmente disponibles, y de acuerdo con los resultados obtenidos, tal vez su determinación podría resultar útil en pacientes ancianos que ingresan por un SCA. La cistatina-C es un marcador de deterioro de la función renal, más sensible que la creatinina debido a la disminución de la producción de creatinina con la edad¹⁷⁷. Este hecho puede exacerbarse en el caso de inactividad física, como ocurre en los pacientes frágiles. Otros estudios han evidenciado que la inclusión de

marcadores bioquímicos en las escalas de evaluación de la fragilidad, puede mejorar la capacidad predictiva de estos índices.

6.4.2. Modelo clínico y biomarcadores

Un modelo predictivo incluyendo 4 variables clínicas (edad ≥ 75 años, sexo femenino, cardiopatía isquémica previa, ICC previa e ingreso por ICC) y 3 biomarcadores (hemoglobina $\leq 12,5$ g/dl, vitamina D ≤ 9 ng/ml y cistatina-C $\geq 1,2$ mg/L) constituye una herramienta sencilla y de valor pronóstico relacionada con la fragilidad evaluada al alta de pacientes supervivientes a un ingreso por SCA¹⁷⁸. Su incorporación a la evaluación pre-alta de los pacientes ancianos con SCA no parece retrasar o entorpecer la práctica clínica diaria, y su validación en otras cohortes de pacientes podría ofrecernos información importante de cara al pronóstico de estos pacientes.

6.5. Aplicabilidad de los resultados de la presente tesis doctoral

- 1) La evaluación de los síndromes geriátricos al alta del paciente, requiere la disponibilidad de un equipo multidisciplinar con enfermería entrenada para realizar los cuestionarios y test correspondientes de forma fiable y reproducible. Aunque se podría discutir cómo de práctico es llevar a cabo todas estas medidas en el paciente ambulatorio, nuestros resultados sugieren que el estado de fragilidad provee valor pronóstico en este contexto y que tal vez sería una herramienta a implantar en los programas de estratificación del riesgo tras en pacientes ancianos supervivientes a un SCA.
- 2) Nuestro estudio sugiere que la fragilidad podría ser considerada antes que la edad para la estratificación de riesgo y la toma de decisiones terapéuticas consiguientes en pacientes ancianos.
- 3) El impacto de las enfermedades cardiovasculares, como el SCA, puede disminuir la calidad de vida del paciente anciano y provocar un deterioro funcional tras la hospitalización. Nuestro estudio es una muestra más del valor pronóstico que tienen los síndromes geriátricos en general y la fragilidad en particular, en la evaluación, estratificación de riesgo y posterior manejo de los pacientes ancianos con un SCA. Los resultados de este estudio nos ayudan a entender mejor el impacto de los síndromes geriátricos tanto en el pronóstico en pacientes de edad avanzada que ingresan por un SCA lo que nos ayudará a optimizar su tratamiento.

- 4) La valoración geriátrica integral¹⁷⁷, proporciona información detallada sobre los aspectos clínicos, funcionales y cognitivos de los pacientes de mayor edad y es especialmente útil para la evaluación de los pacientes frágiles.

- 5) Un modelo predictivo sencillo con variables clínicas y analíticas podría constituir una herramienta sencilla relacionada con la fragilidad y de valor pronóstico. Esta escala podría ser aplicada en la evaluación previa al alta de pacientes supervivientes a un ingreso por SCA ofreciendo información pronóstica adicional a la evaluación clínica y de los síndromes geriátricos.

6.6. Limitaciones de nuestro estudio

Este estudio tiene algunas limitaciones:

1. Nuestros hallazgos representan la experiencia de un solo centro, siendo el diseño del estudio de carácter observacional y por lo tanto, sus resultados no son ampliamente generalizables.
2. El tamaño muestral relativamente pequeño puede influir en no conseguir demostrar diferencias estadísticamente significativas en alguno de los objetivos planteados en el estudio .
3. La evaluación de las condiciones geriátricos al alta es una limitación en sí misma. La enfermedad aguda puede afectar a las evaluaciones de envejecimiento, de modo que la gravedad de la propia enfermedad pueda contribuir empeorar la puntuación obtenida en la evaluación de los síndromes geriátricos, por lo que esto es un factor de confusión que no podemos eliminar completamente. Nuestra intención fue realizar los test al alta del paciente para minimizar al máximo este factor de confusión.
4. Los síndromes geriátricos pueden variar en intensidad a lo largo del tiempo (por ejemplo, el deterioro cognitivo puede empeorar durante la hospitalización aguda), y en este estudio no hemos recogido datos longitudinales sobre la evolución de estos síndromes geriátricos a lo largo del tiempo. La evolución de estos síndromes geriátricos tras el alta, también pueden tener un impacto fundamental en el pronóstico y determinar subgrupos de apropiada respuesta terapéutica. No obstante,

nuestro propósito fue obtener una herramienta útil que permita en el momento del alta identificar el riesgo de los pacientes, la influencia de la evolución de estos síndromes geriátricos en el seguimiento de la patología crónica excede a los objetivos de nuestro estudio.

5. Respecto al modelo clínico y de biomarcadores, dado que se trata de resultados de un único centro, debería realizarse una validación en otras cohortes de pacientes con características similares.
6. Además, otra potencial limitación es la evaluación tanto de los síndromes geriátricos como de los biomarcadores en la fase convaleciente tras un SCA, por lo que no podemos saber hasta qué punto el estado de fragilidad es adquirido durante la recuperación o incluso si se produce una recuperación de este estado de fragilidad durante las semanas siguientes al alta hospitalaria

Capítulo 7

7. Conclusiones

1. Una proporción no despreciable de pacientes mayores de 65 años que ingresan con diagnóstico de SCA muestran síndromes geriátricos.
2. Los síndromes geriátricos son predictores del mal pronóstico, sobretodo de mortalidad por todas las causas tras un SCA.
3. Los 2 síndromes geriátricos con mayor valor pronóstico para predecir mortalidad en este contexto durante un seguimiento a largo plazo son la comorbilidad y la fragilidad. Además, son los únicos síndromes geriátricos que presentan valor pronóstico independiente tras ajustar por múltiples variables de reconocido impacto en el SCA. La adición de ambos al modelo clínico de mortalidad mejora aún más su capacidad discriminativa.
4. De forma concordante, la comorbilidad y la fragilidad también se mostraron como los síndromes geriátricos asociados de forma independiente y significativa al EM, y a su vez también mejoraron la capacidad discriminativa del modelo clínico elaborado para este objetivo.

5. El score de GRACE presenta una capacidad predictiva limitada en la población del estudio. La adición de estos dos síndromes geriátricos aportó un valor pronóstico adicional a esta escala de riesgo.
6. El manejo conservador de estos pacientes con SCA es más frecuente en aquellos que presentan puntuaciones más desfavorables en las escalas de valoración de los síndromes geriátricos. Respecto al tratamiento médico se observa una buena adherencia a las recomendaciones de las guías clínicas.
7. Un modelo clínico y de biomarcadores, sencillo, evaluado al alta del paciente podría identificar la fragilidad y tener valor pronóstico al alta en el contexto del anciano que ingresa con un SCA.
8. La atención médica deberá hacer frente no sólo a los clásicos factores de riesgo y factores pronósticos ya conocidos en el SCA, sino también abordar la valoración geriátrica integral y contemplar el estado de fragilidad.
9. Son necesarios futuros estudios prospectivos en población anciana con SCA para determinar el manejo óptimo de los pacientes tanto durante el ingreso como durante la fase de recuperación o rehabilitación en función de la presencia de síndromes geriátricos.

Capítulo 8

8. Bibliografía

1. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC), Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömsstrom-Lundqvist C, Borger MA, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2012;33:2569-619.
2. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2012;33:2551-67.
3. Botnar RM. Coronary plaque characterization by T(1)-weighted cardiac magnetic resonance. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2009;2:729-30.
4. Déganoa IR, Elosuaa R, Marrugat J. Epidemiología del síndrome coronario agudo en España: estimación del número de casos y la tendencia de 2005 a 2049. *Rev Esp Cardiol.* 2013;66:472-81.
5. Instituto Nacional de Estadística (INE). Defunciones según la causa de muerte [citado 12 Feb 2013]. Disponible en:

<http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=/t15/p417&file=inebase&L=0>.

6. Sans S, Puigdefábregas A, Paluzie G, Monterde D, Balaguer-Vintró I. Increasing trends of acute myocardial infarction in Spain: the MONICA-Catalonia Study. *Eur Heart J*. 2005;26:505-15.
7. Ferreira-González I, Permanyer-Miralda G, Marrugat J, Heras M, Cuñat J, Civeira E, et al. Estudio MASCARA (Manejo del Síndrome Coronario Agudo. Registro Actualizado). Resultados globales. *Rev Esp Cardiol*. 2008; 61:803-16. Fe de errores: *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:1228.
8. Movahed MR, John J, Hashemzadeh M, Hashemzadeh M. Mortality trends for non-ST-segment elevation myocardial infarction (NSTEMI) in the United States from 1988 to 2004. *Clin Cardiol*. 2011;34:689-92.
9. Abbott JD, Ahmed HN, Vlachos HA, Selzer F, Williams DO. Comparison of outcome in patients with ST-elevation versus non-ST-elevation acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention (from the National Heart, Lung, and Blood Institute Dynamic Registry). *Am J Cardiol*. 2007;100:190-5.
10. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *EurHeart J*. 2008;29:2909-45.

11. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2011;32:2999-3054.
12. Kolh P, Windecker S, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014;46:517-92.
13. Arós F, Heras M, Vila J, Sanz H, Ferreira-González I, Permanyer-Miralda G, et al. Reducción de la mortalidad precoz y a 6 meses en pacientes con IAM en el periodo 1995-2005. Datos de los registros PRIAMHO I, II y MASCARA. *Rev Esp Cardiol.* 2011; 64:972-80.
14. Odden MC, Shlipak MG, Whitson HE, Katz R, Kearney PM, Defilippi C, et al. Risk factors for cardiovascular disease across the spectrum of older age: The Cardiovascular Health Study. *Atherosclerosis.* 2014;237:336-342.
15. Bakhai A, Ferrieres J, Iñiguez A, Sartral M, Belger M, Schmitt C, et al. Clinical outcomes, resource use, and costs at 1 year in patients with acute

- coronary syndrome undergoing PCI: results from the multinational APTOR registry. *J Interv Cardiol.* 2012;25:19-27.
16. Ahmed E, Alhabib KF, El-Menyar A, Asaad N, Sulaiman K, Hersi A, et al. Age and clinical outcomes in patients presenting with acute coronary syndromes. *J Cardiovasc Dis Res.* 2013;4:134-9.
 17. Plichart M, Barberger-Gateau P, Tzourio C, Amouyel P, Pérès K, Ritchie K, et al. Disability and incident coronary heart disease in older community-dwelling adults: the Three-City Study. *J Am Geriatr Soc.* 2010;58:636-42.
 18. Mitnitski A, Rockwood K. Aging as a process of deficit accumulation: its utility and origin. *Interdiscip Top Gerontol.* 2015;40:85-98.
 19. Armstrong JJ, Mitnitski A, Launer LJ, White LR, Rockwood K. Frailty in the honolulu-Asia aging study: deficit accumulation in a male cohort followed to 90% mortality. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2015;70:125-31.
 20. Seeman M, Stein Merkin S, Karlamangla A, Koretz B, Seeman T. Social status and biological dysregulation: the "status syndrome" and allostatic load. *Soc Sci Med.* 2014;118:143-51.
 21. da Silva Alexandre T, de Oliveira Duarte YA, Ferreira Santos JL, Wong R, Lebrão ML. Sarcopenia according to the european working group on sarcopenia in older people (EWGSOP) versus Dynapenia as a risk factor for disability in the elderly. *J Nutr Health Aging.* 2014;18:547-53.

22. Ikezoe T. Transdisciplinary Approach for Sarcopenia. Sarcopenia and physical disability in older adults. Clin Calcium. 2014;24:1535-41.
23. Ramiro D, Pujol R, Abellán A, (2014). Informes envejecimiento en red. “Estabilidad en el patrón de mortalidad de la población española, 2014. Datos estadísticos del blog Envejecimiento [en-red]. [Fecha de publicación: 31/01/2014]. Disponible en: <http://envejecimientoenred.wordpress.com/2014/01/31/estabilidad-en-el-patron-de-mortalidad-de-la-poblacion-espanola/>
24. Kane RL, Ouslander JG, Abrass IB. Essentials of Clinical Geriatrics. New York: McGraw-Hill, 1984. ISBN-10: 0070519374.
25. Inouye SK, Studenski S, Tinetti ME, Kuchel GA. Geriatric syndromes: clinical, research, and policy implications of a core geriatric concept. J Am Geriatr Soc. 2007;55:780-91.
26. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis. 1987;40:373-83.
27. Shelk JI, Yesavage JA. Geriatric Depression Scale (GDS): Recent evidence and development of a shorter version. En: Brink TL, ed. Clinical Gerontology: A Guide to Assessment and Intervention. New York: Haworth Press; 1986. p. 165.

28. Romano PS, Roos LL, Jollins JG. Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative data: differing perspectives. *J Clin Epidemiol.* 1993;46:1075-9.
29. Sanchis J, Núñez J, Bodí V, Núñez E, García-Alvarez A, Bonanad C, et al. Influence of comorbid conditions on one-year outcomes in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Mayo Clin Proc.* 2011;86:291-6.
30. Núñez JE, Núñez E, Fácila L, Bertomeu V, Llàcer A, Bodí V, et al. Prognostic value of Charlson comorbidity index at 30 days and 1 year after acute myocardial infarction. *Rev Esp Cardiol.* 2004;57:842-9.
31. Sachdev M, Sun JL, Tsiatis AA, Nelson CL, Mark DB, Jollis JG. The prognostic importance of comorbidity for mortality in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:576-82.
32. Nourhashémi F, Andrieu S, Gillette-Guyonnet S, Vellas B, Albarède JL, Grandjean H. Instrumental activities of daily living as a potential marker of frailty: a study of 7364 community-dwelling elderly women (the EPIDOS study). *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001;56:M448-53.
33. Dapp U, Minder CE, Anders J, Golgert S, von Renteln-Kruse W. Long-term prediction of changes in health status, frailty, nursing care and mortality in community-dwelling senior citizens - results from the longitudinal urban cohort ageing study (LUCAS). *BMC Geriatr.* 2014;14:141.

34. Discapacidad y salud. WHO Media centre, Centro de prensa de la OMS [Fecha de publicación: 12/2014]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs352/es/>
35. 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.
36. Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: Barthel index. *Md State Med J*. 1965;14:61-5.
37. Sager MA, Rudberg MA, Jalaluddin M, Franke T, Inouye SK, Landefeld CS, et al. Hospital admission risk profile (HARP): identifying older patients at risk for functional decline following acute medical illness and hospitalization. *J Am Geriatr Soc*. 1996;44:251-7.
38. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist*. 1969;9:179-86.
39. Caballero-Estevez N, Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P. Valor pronóstico intrahospitalario de la valoración funcional mediante el índice de Barthel en pacientes con síndrome coronario agudo: evaluación inicial de la enfermera en la unidad de cuidados intensivos cardiológicos. *Med Intensiva*. 2014;38:332-4.
40. Bermejo-Pareja F1, Benito-León J, Vega S, Medrano MJ, Román GC; Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group.

Incidence and subtypes of dementia in three elderly populations of central Spain. *J Neurol Sci.* 2008;264(1-2):63-72.

41. Lezak M. *Neuropsychological Assessment.* 4th ed. New York: Oxford University Press; 1999: 288 p.
42. Pfeiffer E. A short portable mental status questionnaire for the assessment of organic brain deficits in the elderly. *J Am Geriatr Soc.* 1975;23:433-41.
43. González-Montalvo JI, Alarcón-Alarcón MT, Salgado-Alba A. Valoración del estado mental en el anciano. En: Salgado A, Alarcón MT. *Valoración del paciente anciano.* Barcelona: Masson; 1993. p. 73-103.
44. Perna L, Wahl HW, Mons U, Saum KU, Holleczek B, Brenner H. Cognitive impairment, all-cause and cause-specific mortality among non-demented older adults. *Age Ageing.* 2014. doi: 10.1093/ageing/afu188.
45. McCusker J, Cole MG, Voyer P, Monette J, Champoux N, Ciampi A, et al. Six-month outcomes of co-occurring delirium, depression, and dementia in long-term care. *J Am Geriatr Soc.* 2014;62:2296-302.
46. De Buyser SL, Petrovic M, Taes YE, Vetrano DL, Onder G. A multicomponent approach to identify predictors of hospital outcomes in older in-patients: a multicentre, observational study. *PLoS One.* 2014;9:e115413.
47. Gentile S, Lacroix O, Durand AC, Cretel E, Alazia M, Sambuc R, et al. Malnutrition: a highly predictive risk factor of short-term mortality in

- elderly presenting to the emergency department. *J Nutr Health Aging*. 2013;17:290-4.
48. Fernández López MT, Fidalgo Baamil O, López Doldán C, Bardasco Alonso ML, de Sas Prada MT, Lagoa Labrador F, et al. Prevalence of malnutrition in not critically ill inpatients. *Nutr Hosp*. 2014;30:1375-83.
 49. Guigoz Y, Lauque S, Vellas BJ. Identifying the elderly at risk for malnutrition. The Mini Nutritional Assessment. *Clin Geriatr Med*. 2002;18:737-57.
 50. Martín-Ponce E, Hernández-Betancor I, González-Reimers E, Hernández-Luis R, Martínez-Riera A, Santolaria F. Prognostic value of physical function tests: hand grip strength and six-minute walking test in elderly hospitalized patients. *Sci Rep*. 2014;4:7530.
 51. Baron M, Hudson M, Steele R; Canadian Scleroderma Research Group (CSRG). Is serum albumin a marker of malnutrition in chronic disease? The scleroderma paradigm. *J Am Coll Nutr*. 2010;29:144-51.
 52. Singh DK, Manaf ZA, Yusoff NA, Muhammad NA, Phan MF, Shahar S. Correlation between nutritional status and comprehensive physical performance measures among older adults with undernourishment in residential institutions. *Clin Interv Aging*. 2014;9:1415-23.
 53. Cabassi A, de Champlain J, Maggiore U, Parenti E, Coghi P, Vicini V, et al. Prealbumin improves death risk prediction of BNP-added Seattle Heart

Failure Model: results from a pilot study in elderly chronic heart failure patients. *Int J Cardiol.* 2013;168:3334-9.

54. Bahat G, Tufan A, Aydin Y, Tufan F, Bahat Z, Akpınar TS, et al. The relationship of body mass index and the functional status of community-dwelling female older people admitting to a geriatric outpatient clinic. *Aging Clin Exp Res.* 2014. DOI: 10.1007/s40520-014-0291-2.
55. Ranhoff AH, Gjøen AU, Mowé M. Screening for malnutrition in elderly acute medical patients: the usefulness of MNA-SF. *J Nutr Health Aging.* 2005;9:221-5.
56. Medina Mesa R, Dapcich V. Evaluación del estado nutricional del anciano. En: Muñoz M, Aranceta J, Guijarro J.L, editores. Libro Blanco de la alimentación de los mayores. Buenos Aires; Madrid: Médica Panamericana(2004)p.39-44.
57. University of Texas, School of Nursing. Unintentional weight loss in the elderly. Austin (TX): University of Texas, School of Nursing; 2006 May. 21 p.
58. Martí D, Miralles R, Llorach I, García-Palleiro P, Esperanza A, Guillén J, et al. Trastornos depresivos en una unidad d convalecencia: experiencia y validación de una versión español de 15 preguntas de la escala de depresión geriátrica de Yesavage. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2000;35:7-14.
59. Rodríguez-Mañas L, Féart C, Mann G, Viña J, Chatterji S, Chodzko-Zajko W, et al. Searching for an operational definition of frailty: a Delphi

8. Bibliografia

- method based consensus statement: the frailty operative definition-consensus conference project. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2013;68:62-7.
60. 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:M146-56.
61. Rockwood K, Fox RA, Stolee P, Robertson D, Beattie BL., Stolee P, Robertson D, Beattie BL. Frailty in elderly people: an evolving concept. *CMAJ.* 1994;150:489-95.
62. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet.* 2013;381:752-62.
63. Singh M, Alexander K, Roger VL, Rihal CS, Whitson HE, Lerman A, et al. Frailty and its potential relevance to cardiovascular care. *Mayo Clin Proc.* 2008;83:1146-53.
64. Bruunsgaard H, Andersen-Ranberg K, Hjelmberg Jv, Pedersen BK, Jeune B. Elevated levels of tumor necrosis factor alpha and mortality in centenarians. *Am J Med.* 2003;115:278-83.
65. Avila-Funes JA, Aguilar-Navarro S, Melano-Carranza E. Frailty, an enigmatic and controversial concept in geriatrics. The biological perspective. *Gac Med Mex.* 2008;144:255-62.
66. Cappola AR, Xue QL, Ferrucci L, Guralnik JM, Volpato S, Fried LP. Insulin-like growth factor I and interleukin-6 contribute synergistically to

- disability and mortality in older women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:2019-25.
67. Schaap LA, Pluijm SM, Deeg DJ, Visser M. Inflammatory markers and loss of muscle mass (sarcopenia) and strength. *Am J Med.* 2006;119:526.e9-17.
68. Puts MT, Visser M, Twisk JW, Deeg DJ, Lips P. Endocrine and inflammatory markers as predictors of frailty. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005;63:403-11.
69. Barzilay JI, Blaum C, Moore T, Xue QL, Hirsch CH, Walston JD, et al. Insulin resistance and inflammation as precursors of frailty: the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med.* 2007;167:635-41.
70. Walston JI, McBurnie MA, Newman A, Tracy RP, Kop WJ, Hirsch CH, et al. Frailty and activation of the inflammation and coagulation systems with and without clinical comorbidities: results from the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med.* 2002;162:2333-41.
71. Cohen HJ, Harris T, Pieper CF. Coagulation and activation of inflammatory pathways in the development of functional decline and mortality in the elderly. *Am J Med.* 2003;114:180-7.
72. Galvani M, Ottani F, Oltrona L, Ardissino D, Gensini GF, Maggioni AP, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide on admission has prognostic value across the whole spectrum of acute coronary syndromes. *Circulation.* 2004;110:128-34.

73. Wallén T1, Landahl S, Hedner T, Nakao K, Saito Y. Brain natriuretic peptide predicts mortality in the elderly. *Heart*. 1997;77:264-7.
74. Ueda R, Yokouchi M, Suzuki T, Otomo E, Katagiri T. Prognostic value of high plasma brain natriuretic peptide concentrations in very elderly persons. *Am J Med*. 2003;114:266-70.
75. Shih H, Lee B, Lee RJ, Boyle AJ. The aging heart and post-infarction left ventricular remodeling. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:9-17.
76. Chong CP, Lam QT, Ryan JE, Sinnappu RN, Lim WK. Incidence of post-operative troponin I rises and 1-year mortality after emergency orthopaedic surgery in older patients. *Age Ageing*. 2009;38:168-74.
77. Ausset S, Auroy Y, Lambert E, Vest P, Plotton C, Rigal S, et al. Cardiac troponin I release after hip surgery correlates with poor long-term cardiac outcome. *Eur J Anaesthesiol*. 2008;25:158-64.
78. Chong CP, van Gaal WJ, Ryan JE, Burrell LM, Savige J, Lim WK. Troponin I and NT-proBNP (N-terminal pro-brain natriuretic peptide) do not predict 6-month mortality in frail older patients undergoing orthopedic surgery. *J Am Med Dir Assoc*. 2010;11:415-20.
79. Aronow WS. Prognostic value of cardiac troponins and natriuretic peptides in hospitalized nursing home residents. *J Am Med Dir Assoc*. 2010;11:386-8.

80. Reiner AP, Aragaki AK, Gray SL, Wactawski-Wende J, Cauley JA, Cochrane BB, et al. Inflammation and thrombosis biomarkers and incident frailty in postmenopausal women. *Am J Med.* 2009;122:947-54.
81. Castanho TC, Moreira PS, Portugal-Nunes C, Novais A, Costa PS, Palha JA, et al. The role of sex and sex-related hormones in cognition, mood and well-being in older men and women. *Biol Psychol.* 2014;103:158-66.
82. Afilalo J, Karunananthan S, Eisenberg MJ, Alexander KP, Bergman H. Role of frailty in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol.* 2009;103:1616-21.
83. Abadir PM. The frail renin-angiotensin system. *Clin Geriatr Med.* 2011;27:53-65.
84. Payette H, Coulombe C, Boutier V, Gray-Donald K. Nutrition risk factors for institutionalization in a free-living functionally dependent elderly population. *J Clin Epidemiol.* 2000;53:579-87.
85. Singh M, Stewart R, White H. Importance of frailty in patients with cardiovascular disease. *Eur Heart J.* 2014;35:1726-31.
86. Kane RL, Shamliyan T, Talley K, Pacala J. The association between geriatric syndromes and survival. *J Am Geriatr Soc.* 2012;60:896-904.
87. Alvarado BE, Zunzunegui MV, Béland F, Bamvita JM. Life course social and health conditions linked to frailty in Latin American older men and women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2008;63:1399-406.

88. Alvarado BE, Zunzunegui MV, Béland F, Bamvita JM. Life course social and health conditions linked to frailty in Latin American older men and women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2008;63:1399-406.
89. Fried LP, Borhani NO, Enright P, Furberg CD, Gardin JM, Kronmal RA, et al. The Cardiovascular Health Study: design and rationale. *Ann Epidemiol*. 1991;1:263-76.
90. 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*. 2005;173:489-95.
91. Green P, Woglom AE, Genereux P, Daneault B, Paradis JM, Schnell S, et al. The impact of frailty status on survival after transcatheter aortic valve replacement in older adults with severe aortic stenosis: a single-center experience. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012;5:974-81.
92. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet*. 2013 ;381:752-62.
93. Mitnitski A, Rockwood K. Decrease in the relative heterogeneity of health with age: a cross-national comparison. *Mech Ageing Dev*. 2006;127:70-2.
94. Ensrud KE, Ewing SK, Taylor BC, Fink HA, Cawthon PM, Stone KL, et al. Comparison of 2 frailty indexes for prediction of falls, disability, fractures, and death in older women. *Arch Intern Med*. 2008;168:382-9.

95. Ensrud KE, Ewing SK, Cawthon PM, Fink HA, Taylor BC, Cauley JA, et al. A comparison of frailty indexes for the prediction of falls, disability, fractures, and mortality in older men. *J Am Geriatr Soc.* 2009;57:492-8.
96. Freiheit EA, Hogan DB, Eliasziw M, Meekes MF, Ghali WA, Partlo LA, et al. Development of a frailty index for patients with coronary artery disease. *J Am Geriatr Soc.* 2010;58:1526-31.
97. Hogan DB, Freiheit EA, Strain LA, Patten SB, Schmaltz HN, Rolfson D, et al. Comparing frailty measures in their ability to predict adverse outcome among older residents of assisted living. *BMC Geriatr.* 2012;12:56.
98. Rolfson DB, Majumdar SR, Taher A, Tsuyuki RT. Development and validation of a new instrument for frailty. *Clin Invest Med.* 2000;23:336.
99. Rolfson DB, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Tahir A, Rockwood K. Validity and reliability of the Edmonton Frail Scale. *Age Ageing.* 2006;35:526-9.
100. Graham MM, Galbraith PD, O'Neill D, Rolfson DB, Dando C, Norris CM. Frailty and outcome in elderly patients with acute coronary syndrome. *Can J Cardiol.* 2013;29:1610-5.
101. Kurlansky P. Do octogenarians benefit from coronary artery bypass surgery: a question with a rapidly changing answer? *Curr Opin Cardiol.* 2012;27:611-9.
102. Woods NF, LaCroix AZ, Gray SL, Aragaki A, Cochrane BB, Brunner RL, et al. Frailty: emergence and consequences in women aged 65 and older in

8. Bibliografía

- the Women's Health Initiative Observational Study. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53:1321-30.
103. Puts MT, Shekary N, Widdershoven G, Heldens J, Lips P, Deeg DJ. What does quality of life mean to older frail and non-frail community-dwelling adults in the Netherlands?. *Qual Life Res.* 2007;16:263-77.
104. Kanauchi M, Kubo A, Kanauchi K, Saito Y. Frailty, health-related quality of life and mental well-being in older adults with cardiometabolic risk factors. *Int J Clin Pract.* 2008;62:1447-51.
105. Purser JL, Kuchibhatla MN, Fillenbaum GG, Harding T, Peterson ED, Alexander KP. Identifying frailty in hospitalized older adults with significant coronary artery disease. *J Am Geriatr Soc.* 2006;54:1674-81.
106. Boxer R, Kleppinger A, Ahmad A, Annis K, Hager D, Kenny A. The 6-minute walk is associated with frailty and predicts mortality in older adults with heart failure. *Congest Heart Fail.* 2010;16:208-13.
107. Bonanad C, Ventura S, Nuñez J, Sanchis J. Indicaciones actuales de revascularización. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2012;12(D):21-24.
108. Graham MM, Ghali WA, Faris PD, Galbraith PD, Norris CM, Knudtson ML; (APPROACH) Investigators. Survival after coronary revascularization in the elderly. *Circulation.* 2002 May;105:2378-84.
109. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, Pieper KS, Goldberg RJ, Van de Werf F, et al. A validated prediction model for all forms of acute coronary

- syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *JAMA*. 2004;291:2727-33.
110. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ*. 2006;333:1091.
 111. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA*. 2000;284:835-42.
 112. Ewe SH, Ajmone Marsan N, Pepi M, Delgado V, Tamborini G, Muratori M, et al. Impact of left ventricular systolic function on clinical and echocardiographic outcomes following transcatheter aortic valve implantation for severe aortic stenosis. *Am Heart J*. 2010;160:1113-20.
 113. Sündermann S, Dademasch A, Praetorius J, Kempfert J, Dewey T, Falk V, et al. Comprehensive assessment of frailty for elderly high-risk patients undergoing cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011;39:33-7.
 114. Calculadora euroSCORE [citado 12 Feb 2014]. Disponible en: <http://www.euroscore.org/calcp.html>
 115. Nashef SA, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg*. 1999;16:9-13.

116. Afilalo J, Eisenberg MJ, Morin JF, Bergman H, Monette J, Noiseux N, et al. Gait speed as an incremental predictor of mortality and major morbidity in elderly patients undergoing cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56:1668-76.
117. STS/ACC TVT Registry. [citado 12 Feb 2013]. Disponible en: <https://www.ncdr.com/TVT>.
118. O'Connor CM, Abraham WT, Albert NM, Clare R, Gattis Stough W, Gheorghiade M, et al. Predictors of mortality after discharge in patients hospitalized with heart failure: an analysis from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). *Am Heart J.* 2008;156:662-73.
119. Chaudhry SI, Wang Y, Gill TM, Krumholz HM. Geriatric conditions and subsequent mortality in older patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:309-16.
120. Jones DM, Song X, Rockwood K. Operationalizing a frailty index from a standardized comprehensive geriatric assessment. *J Am Geriatr Soc.* 2004;52:1929-33.
121. Ekerstad N, Swahn E, Janzon M, Alfredsson J, Löfmark R, Lindenberg M, et al. Frailty is independently associated with short-term outcomes for elderly patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Circulation.* 2011;124:2397-404.

122. Graham MM, Galbraith PD, O'Neill D, Rolfson DB, Dando C, Norris. Frailty and outcome in elderly patients with acute coronary syndrome. *Can J Cardiol.* 2013;29:1610-5.
123. Caballero-Estevez N, Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P. Valor pronóstico intrahospitalario de la valoración funcional mediante el índice de Barthel en pacientes con síndrome coronario agudo: evaluación inicial de la enfermera en la unidad de cuidados intensivos cardiológicos. *Med Intensiva.* 2014;38:332-4.
124. Maggioni AP, Maseri A, Fresco C, Franzosi MG, Mauri F, Santoro E, et al. Age-related increase in mortality among patients with first myocardial infarctions treated with thrombolysis. The Investigators of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI-2). *N Engl J Med.* 1993;329(20):14428.
125. Bueno H1, Martínez-Sellés M, Pérez-David E, López-Palop R. Effect of thrombolytic therapy on the risk of cardiac rupture and mortality in older patients with first acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2005;26:1705-11.
126. Alexander KP, Newby LK, Armstrong PW, Cannon CP, Gibler WB, Rich MW, et al. Acute coronary care in the elderly, part II: ST-segment-elevation myocardial infarction: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association Council on Clinical

8. Bibliografía

- Cardiology: in collaboration with the Society of Geriatric Cardiology. Circulation. 2007;115:2570-89.
127. Gharacholou SM, Roger VL, Lennon RJ, Rihal CS, Sloan JA, Spertus JA, et al. Comparison of frail patients versus nonfrail patients ≥ 65 years of age undergoing percutaneous coronary intervention. Am J Cardiol. 2012;109:1569-75.
128. Vilagut G, Ferrer M, Rajmil L, Rebollo P, Permanyer-Miralda G, Quintana JM, et al. El Cuestionario de Salud SF-36 español: una década de experiencia y nuevos desarrollos. Gac Sanit v.19 n.2 Barcelona mar.-abr. 2005.
129. Spertus JA, Winder JA, Dewhurst TA, Deyo RA, Prodzinski J, McDonell M, et al. Development and evaluation of the Seattle Angina Questionnaire: a new functional status measure for coronary artery disease. J Am Coll Cardiol. 1995;25:333-41.
130. 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;4:496-502.
131. Mehta RH, Granger CB, Alexander KP, Bossone E, White HD, Sketch MH Jr. Reperfusion strategies for acute myocardial infarction in the elderly: benefits and risks. J Am Coll Cardiol. 2005;45:471-8.

132. Soiza RL, Leslie SJ, Williamson P, Wai S, Harrild K, Peden NR, et al. Risk stratification in acute coronary syndromes--does the TIMI risk score work in unselected cases? *QJM*. 2006;99:81-7.
133. Kini AS, Lee PC, Mitre CA, Kim MC, Kamran M, Duffy ME, et al. Prediction of outcome after percutaneous coronary intervention for the acute coronary syndrome. *Am J Med*. 2003;115:708-14.
134. Mega JL, Morrow DA, Sabatine MS, Zhao XQ, Snapinn SM, DiBattiste PM, et al. Correlation between the TIMI risk score and high-risk angiographic findings in non-ST-elevation acute coronary syndromes: observations from the Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) trial. *Am Heart J*. 2005;149:846-50.
135. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP, et al. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med*. 2003;163:2345-53.
136. Abu-Assi E, García-Acuña JM, Peña-Gil C, González-Juanatey JR. Validation of the GRACE risk score for predicting death within 6 months of follow-up in a contemporary cohort of patients with acute coronary syndrome. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63:640-8.
137. Risk Assessment Models - Original GRACE Risk Score [citado 12 Feb 2015]. Disponible en: https://www.outcomes-umassmed.org/grace/acs_risk/acs_risk_content.html

138. Sobejano I, Moreno C, Viñes JJ, Grijalba AM, Amézqueta C, Serrano M. Estudio poblacional de actividad física en tiempo libre. *Gac Sanit.* 2009;23:127–132.
139. Orme JG, Reis J, Herz EJ. Factorial and discriminant validity of the Center for Epidemiological Studies Depression (CES-D) scale. *J Clin Psychol.* 1986;42:28-33.
140. Cid-Ruzafa J, Damián-Moreno J. Valoración de la discapacidad física: el índice de Barthel. *Rev Esp Salud Publica.* 1997;71:127-37.
141. Granger CV, Albrecht GL, Hamilton BB. Outcome of comprehensive medical rehabilitation: measurement by PULSES profile and the Barthel Index. *Arch Phys Med Rehabil.* 1979;60:145-54.
142. Martínez de la Iglesia J, Dueñas Herrero R, Onís Vilches MC, Aguado Taberné C, Albert Colomer C, Luque Luque R. Adaptación y validación al castellano del cuestionario de Pfeiffer (SPMSQ) para detectar la existencia de deterioro cognitivo en personas mayores de 65 años. *Med Clin (Barc).* 2001;117:129-34.
143. Avezum A, Makdisse M, Spencer F, Gore JM, Fox KA, Montalescot G, et al. Impact of age on management and outcome of acute coronary syndrome: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am Heart J.* 2005;149:67-73.

144. Lee PY, Alexander KP, Hammill BG, Pasquali SK, Peterson ED. Representation of elderly persons and women in published randomized trials of acute coronary syndromes. *JAMA*. 2001;286:708-13.
145. Kandzari DE, Roe MT, Chen AY, Lytle BL, Pollack CV Jr, Harrington RA, et al. Influence of clinical trial enrollment on the quality of care and outcomes for patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Am Heart J*. 2005;149:474-81.
146. Ferreira-González I, Marsal JR, Mitjavila F, Parada A, Ribera A, Cascant P, et al. Patient registries of acute coronary syndrome: assessing or biasing the clinical real world data? *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2009;2:540-7.
147. Wolff JL, Starfield B, Anderson G. Prevalence, expenditures, and complications of multiple chronic conditions in the elderly. *Arch Intern Med*. 2002;162:2269-76.
148. Barrantes-Monge M, Garcia-Mayo EJ, Gutierrez-Robledo LM, Miguel-Jaimes A. Dependencia funcional y enfermedades crónicas en ancianos mexicanos. *Salud pública Méx* [online]. 2007;49(suppl.4):s459-s466.
149. Fried LP, Ferrucci L, Darer J, Williamson JD, Anderson G. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2004;59:255-63.

150. Chaudhry SI, Wang Y, Gill TM, Krumholz HM. Geriatric conditions and subsequent mortality in older patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:309-16.
151. Hochman JS, Sleeper LA, Godfrey E, et al. Should we emergently revascularize Occluded Coronaries for cardiogenic shock: an international randomized trial of emergency PTCA/CABG-trial design. The SHOCK Trial Study Group. *Am Heart J.* 1999;137(2):313-21.
152. Sanchis J, Bonanad C, Ruiz, et al. Frailty and other geriatric conditions for risk stratification of older patients with acute coronary syndrome. *Am Heart J.* 2014 Nov;168(5):784-91. doi: 10.1016/j.ahj.2014.07.022. Epub 2014 Jul 30.
153. Goldenberg I, Subirana I, Boyko V, et al. Relation between renal function and outcomes in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: real-world data from the European Public Health Outcome and Indicators Collection Project. *Arch Intern Med.* 2010;170:888-895.
154. Krumholz HM, Chen J, Chen YT, Wang Y, Radford MJ. Predicting one-year mortality among elderly survivors of hospitalization for an acute myocardial infarction: results from the cooperative cardiovascular project. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38:453-459.
155. Bhatt DL, Roe MT, Peterson ED, Li Y, Chen AY, Harrington RA, et al. Utilization of early invasive management strategies for high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from

- the CRUSADE Quality Improvement Initiative. *JAMA*. 2004;292:2096-104.
156. Task Force for Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of European Society of Cardiology, Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernández-Avilés F, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2007;28:1598-660.
157. Heras M, Bueno H, Bardají A, Fernández-Ortiz A, Martí H, Marrugat J; DESCARTES Investigators. Magnitude and consequences of undertreatment of high-risk patients with non-ST segment elevation acute coronary syndromes: insights from the DESCARTES Registry. *Heart*. 2006;92:1571-6.
158. Bermejo García J, López de Sá E, López-Sendón JL, Pabón Osuna P, García-Morán E, Bethencourt A, et al. Angina inestable en el anciano: perfil clínico, manejo y mortalidad a los tres meses. Datos del registro PEPA. *Rev Esp Cardiol*. 2000;53:1564-72.
159. McLaughlin TJ, Soumerai SB, Willison DJ, Gurwitz JH, Borbas C, Guadagnoli E, et al. Adherence to national guidelines for drug treatment of suspected acute myocardial infarction: evidence for undertreatment in women and the elderly. *Arch Intern Med*. 1996;156:799-805.
160. Bueno H, Bardají A, Fernández-Ortiz A, Marrugat J, Martí H, Heras M. Manejo del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST en

8. Bibliografía

- España. Estudio DESCARTES (Descripción del Estado de los Síndromes Coronarios Agudos en un Registro Temporal Español). *Rev Esp Cardiol.* 2005;58:244-52.
161. Berger AK, Radford MJ, Wang Y, Krumholz HM. Thrombolytic therapy in older patients. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:366-74.
162. White HD. Thrombolytic therapy in the elderly. *Lancet.* 2000;356:2028-30.
163. de Boer MJ, Ottervanger JP, van 't Hof AW, Hoorntje JC, Suryapranata H, Zijlstra F; Zwolle Myocardial Infarction Study Group. Reperfusion therapy in elderly patients with acute myocardial infarction: a randomized comparison of primary angioplasty and thrombolytic therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:1723-8.
164. Bueno H, Betriu A, Heras M, Alonso JJ, Cequier A, García EJ, et al. Primary angioplasty vs. fibrinolysis in very old patients with acute myocardial infarction: TRIANA (TRatamiento del Infarto Agudo de miocardio eN Ancianos) randomized trial and pooled analysis with previous studies. *Eur Heart J.* 2011;32:51-60.
165. Gao L, Hu X, Liu YQ, Xue Q, Feng QZ. Percutaneous coronary intervention in the elderly with ST-segment elevation myocardial infarction. *Clin Interv Aging.* 2014;9:1241-6.
166. Carro A, Kaski JC. Myocardial infarction in the elderly. *Aging Dis.* 2011;2:116-37

167. Dangas GD, Singh HS. Primary percutaneous coronary intervention in octogenarians: navigate with caution. *Heart*. 2010;96:813-4.
168. Ariza-Solé A, Formiga F, Vidán MT, Bueno H, Curós A, Aboal J, et al. Impact of frailty and functional status on outcomes in elderly patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty: rationale and design of the IFFANIAM study. *Clin Cardiol*. 2013;36:565-9.
169. Alexander KP, Newby LK, Cannon CP, Armstrong PW, Gibler WB, Rich MW, et al. Acute coronary care in the elderly, part I: Non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology: in collaboration with the Society of Geriatric Cardiology. *Circulation*. 2007;115:2549-69.
170. Villanueva-Benito I, Solla-Ruiz I, Paredes-Galán E, Díaz-Castro O, Calvo-Iglesias FE, Baz-Alonso JA, et al. Prognostic impact of interventional approach in non-ST segment elevation acute coronary syndrome in very elderly patients. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:853-61.
171. Bauer T, Koeth O, Jünger C, Heer T, Wienbergen H, Gitt A, et al. Effect of an invasive strategy on in-hospital outcome in elderly patients with non-ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2007;28:2873-8.
172. Bach RG, Cannon CP, Weintraub WS, DiBattiste PM, Demopoulos LA, Anderson HV, et al. The effect of routine, early invasive management on

- outcome for elderly patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Ann Intern Med.* 2004;141:186-95.
173. Ferreira-González I, Permanyer-Miralda G, Heras M, Cuñat J, Civeira E, Arós F, et al. Patterns of use and effectiveness of early invasive strategy in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: an assessment by propensity score. *Am Heart J.* 2008;156:946-53, 953.e2.
174. Yan RT, Yan AT, Tan M, Chow CM, Fitchett DH, Ervin FL, et al. Age-related differences in the management and outcome of patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J.* 2006;151:352-9.
175. Fácila-Rubio L, Núñez-Villota J, Bertomeu-González V, Sanchís-Fores J, Bodí-Peris V, Consuegra-Sánchez L, et al. Influencia de la comorbilidad en el tratamiento intrahospitalario y al alta de los pacientes con infarto de miocardio. *Med Clin (Barc).* 2005;124:447-50.
176. Fernández-Garrido J, Navarro-Martínez R, Buigues-González C, Martínez-Martínez M, Ruiz-Ros V, Cauli O. The value of neutrophil and lymphocyte count in frail older women. *Exp Gerontol.* 2014;54:35-41.
177. Shlipak MG, Katz R, Kestenbaum B, Fried LF, Newman AB, Siscovick DS, et al. Rate of kidney function decline in older adults: a comparison using creatinine and cystatin C. *Am J Nephrol.* 2009;30:171-8.
178. Ariza-Solé A, Formiga F, Lorente V, Sánchez-Salado JC, Sánchez-Elvira G, Roura G, et al. Efficacy of bleeding risk scores in elderly patients with acute coronary syndromes. *Rev Esp Cardiol.* 2014;67:463-70.

Clara Bonanad Lozano

Capítulo 9

9.Publicaciones

9.1. Derivadas de Tesis Doctoral

1. Frailty and other geriatric conditions for risk stratification of older patients with acute coronary syndrome. Sanchis J, Bonanad C, Ruiz V, Fernández J, García-Blas S, Mainar L, Ventura S, Rodríguez-Borja E, Chorro FJ, Hermenegildo C, Bertomeu-González V, Núñez E, Núñez J. Am Heart J. 2014;168:784-91. doi: 10.1016/j.ahj.2014.07.022. Epub 2014 Jul 30. (*Anexo A.4*)
2. Usefulness of clinical data and biomarkers for the identification of frailty after acute coronary syndromes. Sanchis J, Núñez E, Ruiz V, Bonanad C, Fernández J, Cauli O, Garcia-Blas S, Mainar L, Valero E, Rodríguez-Borja, Chorro FJ, Hermenegildo C, Núñez J. Canadian Journal of Cardiology (*en prensa*)

9.2. No Directamente Relacionadas

1. Influence of comorbid conditions in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. Sanchis J, Núñez J, Bodí V, Núñez E, García-Alvarez A,

Clara Bonanad Lozano

Bonanad C, Regueiro A, Bosch X, Heras M, Sala J, Bielsa O, Llácer A.

Mayo Clin Proc. 2011;86:291-6. doi: 10.4065/mcp.2010.0702. Epub 2011 Feb

23. (*Anexo A.5*)

Anexos

Figura A1.1. Relación entre fragilidad y pronóstico⁶²

Relación entre fragilidad y pronóstico ⁶²														
Study	Year	Country	Number of participants	Length of follow-up	Falls		Worsening disability		Hospitalisation		Care home admission		Mortality	
					HR/OR	95% CI	HR/OR	95% CI	HR/OR	95% CI	HR/OR	95% CI	HR/OR	95% CI
					Intermed frailty	Severe frailty	Intermed frailty	Severe frailty	Intermed frailty	Severe frailty	Intermed frailty	Severe frailty	Intermed frailty	Severe frailty
Cardiovascular Health Study (CHS)	2001	US	5317	7 years	HR 1.12	HR 1.23	HR 1.55	HR 1.79	HR 1.11	HR 1.27	NA	NA	HR 1.32	HR 1.63
					1.00-1.26	1.50-2.21	1.38-1.75	1.47-2.17	1.03-1.19	1.11-1.46	1.13-1.55	1.27-2.08		
Canadian Study of Health & Aging (CSHA)	2004	Canada	9008	5 years	NA	NA	NA	NA	NA	NA	OR 2.54	OR 2.60	OR 2.54	OR 3.09
											1.67-3.86	1.36-2.26	1.92-3.37	2.26-6.02
Women's Health & Aging Study (WHAS)	2006	US	1438	3 years	HR 0.92	HR 1.18	NA	NA	HR 0.99	HR 0.67	HR 5.16	HR 23.98	HR 3.50	HR 6.03
					0.63-1.64	0.63-2.19			0.67-1.47	0.33-1.35	0.81-32.8	4.45-129	1.91-6.39	3.00-12.0
Study of Osteoporotic Fractures (SOF)	2008	US	6701	4.5 years	OR 1.23	OR 2.44	OR 1.89	OR 2.79	NA	NA	NA	NA	OR 1.54	OR 2.75
					1.02-1.48	1.95-3.04	1.66-2.14	2.31-3.37					1.40-1.69	2.46-3.07

Figura A1.2. Criterios del score de fragilidad de Freiheit⁹⁶

Score de fragilidad de Freiheit ⁹⁶							
Baseline Frailty Characteristic	Univariable Model			Initial Multivariable Model (AUC = 0,74)		Final Multivariable Model (AUC = 0,76)	
	RR	P-Value	AUC	RR	P-Value	RR (95% Confidence Interval)	P-Value
<i>Physical frailty criteria</i>							
Poor balance (unable to maintain full tandem for 10 seconds)	3,21	<0,001	0,65	2,99	0,002	2,36 (1,37-4,04)	0,002
Abnormal BMI (<21 or >430 kg/m ²)	2,10	0,008	0,60			1,78 (1,07-2,95)	0,026
<i>Cognitive frailty criteria</i>							
Trails B score ≥1,5 SDs below the mean	3,04	0,001	0,57	2,78	0,37	2,34 (1,28-4,24)	0,005
<i>Psychosocial frailty criteria</i>							
GDS score 44	2,41	0,002	0,60	1,20	0,76	1,83 (1,07-3,12)	0,027
Lives alone	2,32	0,005	0,58			2,19 (1,26-3,80)	0,005

Figura A1.3. Escala de fragilidad de Edmonton¹⁰⁰

Domains of the Edmonton Frail Scale ¹⁰⁰				
Frailty domain	Item	0 points	1 point	2 points
Cognition	Clock diagram: Place the numbers in the correct positions then place the hands to indicate a time of "10 after 11"	No errors	Minor spacing errors	Other errors
General health status	Hospital admissions in past year	0	1-2	≥2
	General health description	Excellent, very good, good	Fair	Poor
Functional independence	Requires assistance with activities such as meal preparation, shopping, transportation, dialing telephone, housekeeping, laundry, managing money, taking medications	0-1	2-4	5-8
Social support	Availability of individuals who are willing and able to support patient needs	Always	Sometimes	Never
Medication use	Five or more different prescription medications on a regular basis	No	Yes	
	Forgetfulness about taking prescription medications	No	Yes	
Nutrition	Weight loss	No	Yes	
Mood	Reported feelings of sadness or depression	No	Yes	
Continence	Unexpected urinary incontinence	No	Yes	
Functional performance (timed get up and go test)	Patient begins by sitting in a chair with back and arms resting, then stands up and walks approximately 3 m, and returns to the chair and sits down	0-10 s	11-20 s	> 20 s, patient unwilling or requires assistance
Totals	Final score is sum of column totals			

Figura A1.4. Estudio Green et al.⁹¹

Baseline Characteristics ⁹¹				
	Overall (n = 159)	Frail (Score >5) (n = 76)	Not Frail (Score ≤5) (n = 83)	p Value
Age (yrs)	86.2 (7.7)	87.1 (6.6)	85.4 (8.4)	0.15
Female	80 (50%)	40 (53%)	40 (48%)	0.58
Body mass index (kg/m ²)	24.7 (5.6)	25.0 (6.4)	24.5 (4.9)	0.58
Community dwelling	134 (92%)	61 (90%)	73 (94%)	0.39
Transapical access	70 (44%)	30 (39%)	40 (48%)	0.27
23-mm valve	62 (40%)	28 (37%)	34 (41%)	0.69
Diabetes	37 (23%)	19 (25%)	18 (22%)	0.65
Hypertension	95 (79%)	58 (76%)	67 (81%)	0.50
Hyperlipidemia	95 (60%)	38 (50%)	57 (69%)	0.02
Atrial fibrillation or flutter	67 (42%)	34 (45%)	83 (40%)	0.53
Previous percutaneous coronary angioplasty	67 (42%)	22 (29%)	45 (54%)	0.001
Previous coronary artery bypass	64 (40%)	27 (36%)	37 (45%)	0.25
Previous pacemaker	50 (31%)	24 (32%)	26 (31%)	0.97
Previous stroke	14 (9%)	9 (12%)	5 (6%)	0.20
Peripheral vascular disease	41 (26%)	16 (21%)	25 (30%)	0.19
Pulmonary disease	47 (30%)	22 (29%)	25 (30%)	0.39
Mean gradient (mm Hg)	45 (15)	45 (15)	45 (15)	0.94
Aortic valve area (cm ²)	0.6 (0.2)	0.6 (0.2)	0.6 (0.2)	0.33
Ejection fraction (%)	48 (16)	47 (15)	49 (17)	0.48
Glomerular filtration rate (ml/min)	56 (23)	54 (21)	57 (25)	0.45
Platelet count × 10 ⁹ /l	202 (67)	201 (71)	203 (64)	0.82
B-natriuretic peptide pg/ml	1,411 (1,421)	1,498 (1,245)	1,333 (1,564)	0.06
Hemoglobin g/dl	11.3 (1.5)	11.1 (1.6)	11.6 (1.5)	0.055
Leukocyte count × 10 ⁹ /l	7.5 (2.8)	7.7 (3.1)	7.3 (2.4)	0.46
STS score (%)	11.9 (3.9)	11.9 (4.0)	12.1 (3.9)	0.72

Values are n(%).

STS = Society of Thoracic Surgery

Figura A1.5. Estudio Green et al.⁹¹

Association of Markers of Frailty and Frailty Score With Long-Term Survival After TAVR ⁹¹		
Model	HR (95% CI)	p Value
Quartile of grip strength	1.18 (0.84–1.66)	0.3
Quartile of gait speed	1.19 (0.82–1.72)	0.3
Any ADL limitation	2.13 (0.97–4.71)	0.07
Quartile of serum albumin	1.51 (1.03–2.21)	0.03
Score	1.15 (1.02–1.30)	0.02
Adjusted score*	1.15 (1.02–1.30)	0.03
Score >5	3.16 (1.33–7.51)	0.009
Adjusted score >5*	3.51 (1.43–8.62)	0.006

*Adjusted for age, access route, Society of Thoracic Surgery score, prior percutaneous coronary intervention, hyperlipidemia, and hemoglobin.
ADL = activities of daily living; CI => confidence interval; HR = hazard ratio; TAVR = transcatheter aortic valve replacement.

Figura A1.6. Estudio Green et al.⁹¹

Receiver-Operating Curve for 1-Year Mortality ⁹¹		
Model	Area	95% CI
Clinical model*	0.727	0.62–0.83
Clinical model + score that includes albumin	0.734	0.63–0.83
Clinical model + score that includes albumin and ADL status	0.749	0.64–0.85
Clinical model + score that includes albumin, ADL status, and gait speed	0.767	0.68–0.85
Clinical model + score that includes albumin, ADL status, gait speed, and grip strength	0.772	0.68–0.86

*Clinical model includes access route, sex, history of stroke, and hyperlipidemia.
ADL = activities of daily living; CI = confidence interval.

Figura A1.7. Estudio Green et al.⁹¹

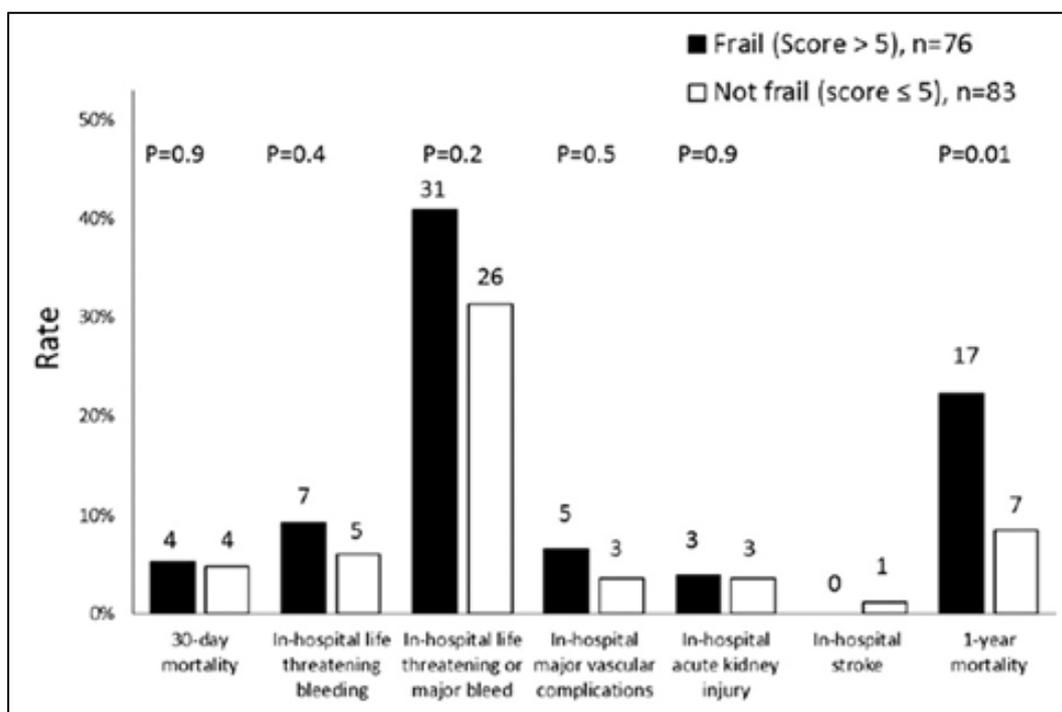


Figura A1.8. Estudio Green et al.⁹¹

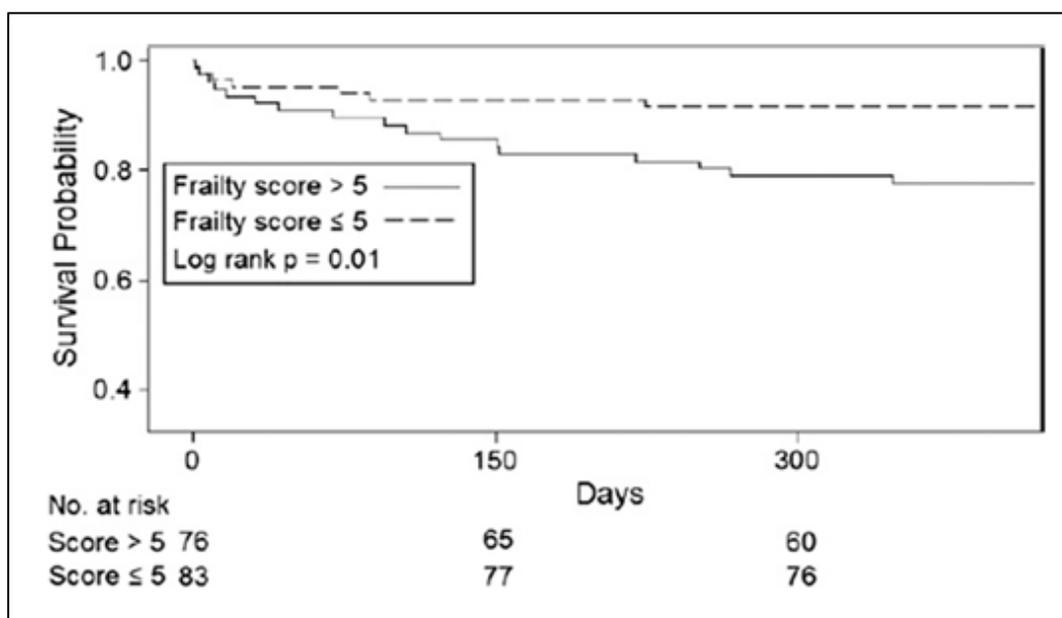


Figura A1.9. Variables del score de la Sociedad de Cirugía Torácica utilizada en Green⁹¹

Thoracoscore			
Variable	Value	Code	β -coefficient
Age	<55 years	0	
	55-65 years	1	0.7679
	>65 years	2	1.0073
Sex	Female	0	
	Male	1	0.4505
ASA score	≤ 2	0	
	≥ 3	1	0.6057
Performance status	≤ 2	0	
	≥ 3	1	0.689
Dyspnoea score	≤ 2	0	
	≥ 3	1	0.9075
Priority of surgery	Elective	0	
	Urgent or emergency	1	0.8443
Procedure class	Other	0	
	Pneumonectomy	1	1.2176
Diagnosis group	Benign	0	
	Malignant	1	1.2423
Comorbidity score	0	0	
	≤ 2	1	0.7447
	≥ 3	2	0.9065
Constant			-7.3737

Figura A1.10. Variables del euroSCORE¹¹⁴

[HOME](#) [euroSCORE](#) [SCORING](#) [CALCULATOR](#) [REFERENCES](#)
euroSCORE interactive calculator
euroSCORE (español)

Factores del paciente			Factores cardiacos		
Edad (a.)	0	0	Angina inestable ⁷	No •	0
Sexo	...	0	Fracción de eyección de V.I.	...	0
Enfermedad pulmonar crónica ¹	No •	0	I.A.M. reciente ⁸	No •	0
Arteriopatía extracardiaca ²	No •	0	Presión sistólica pulmonar > 60 mmHg	No •	0
Disfunción neurológica ³	No •	0	Factores operatorios		
Cirugía cardiaca previa ⁴	No •	0	Emergencia ⁹	No •	0
Creatinina > 200 µmol/L	No •	0	Cirugía distinta a coronaria aislada	No •	0
Endocarditis activa ⁵	No •	0	Cirugía sobre la aorta torácica	No •	0
Situación preoperatoria crítica ⁶	No •	0	Rotura septal post-infarto	No •	0

Logistic • EuroSCORE

Figura A1.11. Resultados del estudio de Sündermann et al.¹¹³

Risk factors, definitions and weights (score) ¹¹³		
	Definition	Score
Patient-related factors		
Age	Per 5 years or part thereof over 60 years)	1
Sex	Female	1
Chronic pulmonary disease	Longterm use of bronchodilators or steroids for lung disease	1
Extracardiac arteriopathy	Any one or more of the following: claudication, carotid occlusion or >50% stenosis, previous or planned intervention on the abdominal aorta, limb arteries or carotids	2
Neurological dysfunction	Disease severely affecting ambulation or day-to-day functioning	2
Previous cardiac surgery	Requiring opening of the pericardium	3
Serum creatinine	>200 µ mol/l preoperatively	2
Active endocarditis	Patient still under antibiotic treatment for endocarditis at the time of surgery	3
Critical preoperative state	Any one or more of the following: ventricular tachycardia or A-brillation or aborted sudden death, preoperative cardiac massage, preoperative ventilation before arrival in the anaesthetic room, preoperative inotropic support, intraaortic balloon counterpulsation or preoperative acute renal failure (anuria or oliguria <10 ml/h)	3
Cardiac-related factors		
Unstable angina	Rest angina requiring i.v. nitrates until arrival in the anaesthetic room	2
LV dysfunction	Moderate or LVEF 30-50%	1
	Poor or LVEF <30	3
Recent myocardial infarct	(<90 days)	2
Pulmonary hypertension	Systolic PA pressure >60 mmHg	2
Operation-related factors		
Emergency	Carried out on referral before the beginning of the next working day	2
Other than isolated CABG	Major cardiac procedure other than or in addition to CABG	2
Surgery on thoracic aorta	For disorder of ascending, arch or descending aorta	3
Postinfarct septal rupture		4

Figura A1.12. Resultados del estudio de Sündermann et al.¹¹³

Baseline characteristics of patients included for assessment of the CAF	
n	400
Age (years)	80.1±4.0
Weight (kg)	75.1±13.3
Height (cm)	166±0.09
BMI (kg/m ²)	27.4±4.2
BNP (pg/ml)	2081±3079
CAF	11[7; 15]
Logistic EuroSCORE (%)	8.5 [5.8; 13.9]
STS score (%)	3.3 [2.1; 5.1]
CABG (%)	22.5
Single valve (except trans-catheter) (%)	32
Trans-apical valve (%)	11.3
Transfemoral valve	3.5
Combined procedures (%)	30.7
30-day mortality (%)	5.5

BMI: body mass index; BNP: brain natriuretic peptide; CAF: comprehensive assessment of frailty; and CABG: coronary artery bypass grafting

Figura A1.13. Resultados del estudio de Sündermann et al.¹¹³

Mortality rate among each CAF category			
	CAF category		
	Not frail (1—10 points)	Moderately frail (11—25 points)	Severely frail (26—35 points)
Survival			
Alive % within CAF category	96.4	92.2	78.3
Dead % within CAF category	3.6	7.8	21.7

Figura A1.14. Resultados del estudio de Sündermann et al.¹¹³

Distribution of frailty points in percent (%) in the three risk groups concerning to the parameters of the CAF				
Frailty test	Frailty points	Not frail	Moderately frail	Severely frail
Grip strength	0	75	46	19
	1	25	54	81
Walking speed	0	97	68	0
	1	3	32	100
Balance	0	64	26	0
	1	29	29	4
	2	7	26	4
	3	0	16	33
	4	0	3	59
Rise up from chair	0	26	1	0
	1	44	8	0
	2	20	18	4
	3	10	58	0
	4	0	15	96
Pick up a pen	0	41	5	0
	1	52	54	7
	2	7	24	8
	3	0	9	15
	4	0	8	70
Put on and remove a jacket	0	73	23	11
	1	20	41	4
	2	7	20	15
	3	0	16	40
	4	0	0	30

Figura A1.15. Resultados del estudio de Sündermann et al.¹¹³

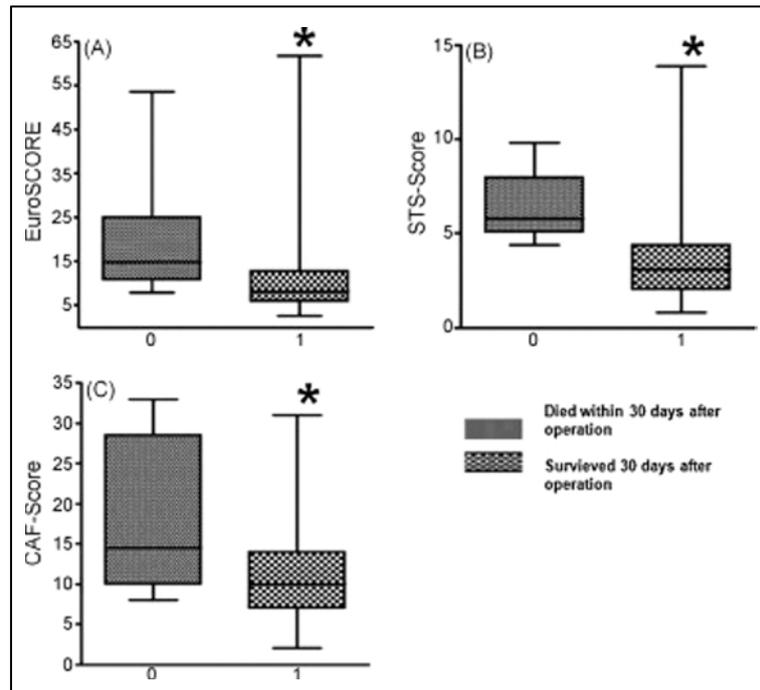


Figura A1.16. Resultados del estudio de Sündermann et al.¹¹³

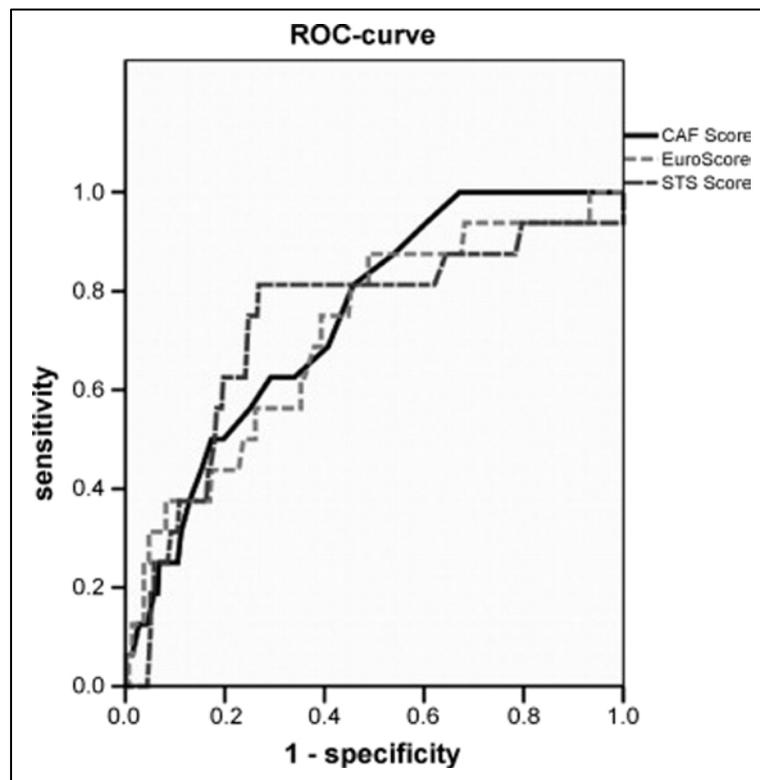


Figura A1.17. Diagrama de flujo. Las características basales de los pacientes incluidos y los no incluidos en el estudio fueron similares. Afilalo et al.¹¹⁶

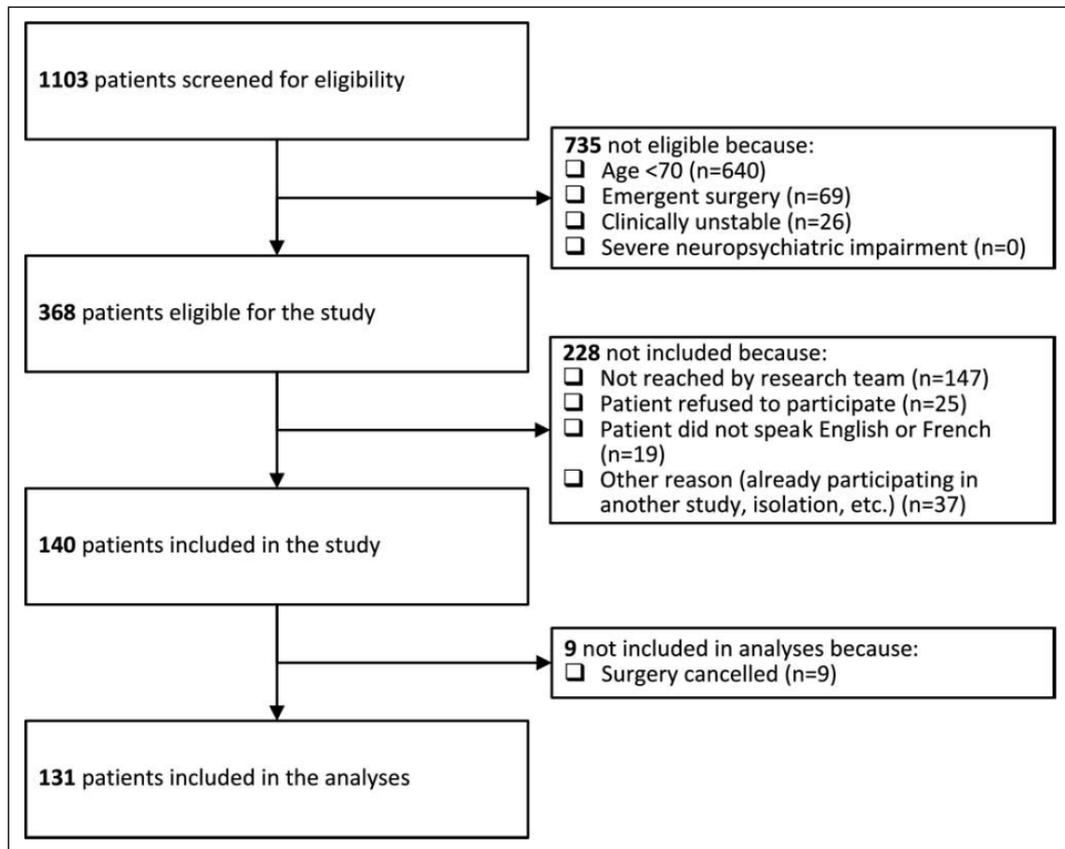


Figura A1.18. Riesgo de muerte o morbilidad grave en función de la velocidad de la marcha y el score de la SCT que supuso un incremento de 2 a 3 veces en el riesgo de eventos (OR ajustado de mortalidad o morbilidad grave= 3,05; IC del 95%= 1,23-7,54). Afilalo et al.¹¹⁶

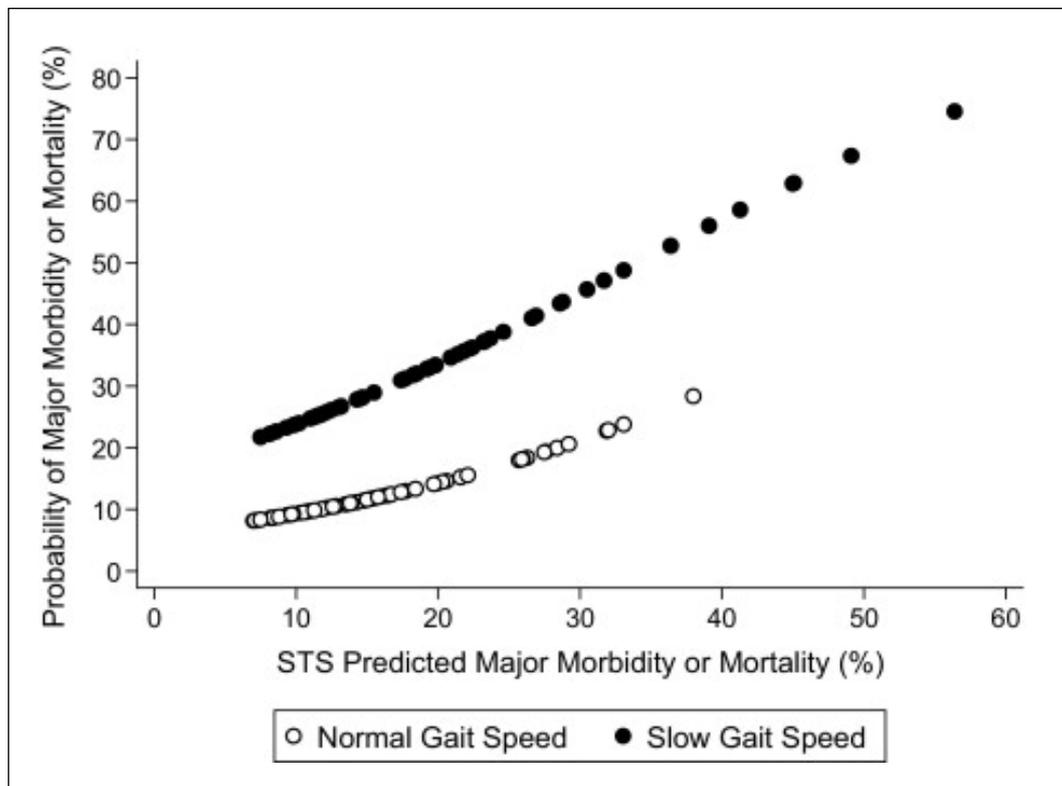


Figura A1.19. Riesgo de muerte o morbilidad grave en función de la velocidad de la marcha y el score de la SCT ($\geq 15\%$ del valor de la mortalidad o la morbilidad grave < 9). De los pacientes que tenían alto riesgo con el score de SCT y baja velocidad de la marcha, el 43,2% experimentó una importante morbimortalidad en comparación con el 5,9% de bajo riesgo. Afilalo et al.¹¹⁶

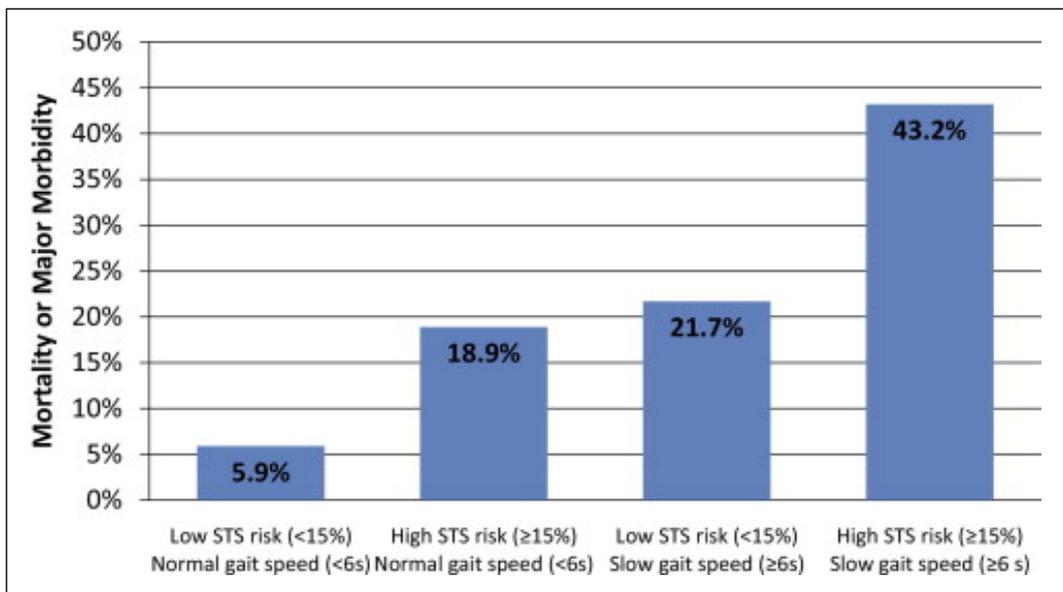


Figura A1.20. Resultados del estudio de Chaudhry et al.¹⁵⁰

Short Term Mortality Models: Bivariate and Multivariable Results				
	Bivariate		Multivariable	
	Standardized Estimate	Odds Ratio (95% CI)	Standardized Estimate	Odds Ratio (95% CI)
Demographics				
Age (5 year increments)	0.20	1.26 (1.23–1.28)	0.15	1.19 (1.17–1.21)
Female	–0.05	0.82 (0.78–0.87)	–0.03	0.89 (0.84–0.95)
Non-white race	–0.09	0.61 (0.56–0.67)	–0.05	0.78 (0.70–0.86)
Admission physical exam findings				
Body temperature	–0.04	0.95 (0.94–0.96)	–0.03	0.97 (0.95–0.98)
Systolic blood pressure (10 mm Hg increments)	–0.35	0.82 (0.81–0.83)	–0.31	0.84 (0.83–0.85)
Heart rate	0.03	1.00 (1.00–1.00)	0.04	1.00 (1.00–1.01)
Respiratory rate	0.08	1.02 (1.02–1.02)	0.08	1.02 (1.02–1.03)
Admission laboratory findings				
Sodium	–0.11	0.96 (0.96–0.97)	–0.07	0.98 (0.97–0.98)
Potassium	0.17	1.60 (1.54–1.66)	0.07	1.20 (1.16–1.25)
Creatinine	0.17	1.51 (1.47–1.56)	0.15	1.43 (1.39–1.48)
White blood cell count	0.13	1.06 (1.05–1.07)	0.11	1.05 (1.04–1.05)
Hematocrit	–0.07	0.98 (0.97–0.98)	–0.01	1.00 (0.99–1.00)
Medical history				
Prior HF	0.11	1.55 (1.45–1.65)	0.04	1.17 (1.09–1.26)
Aortic stenosis	0.05	1.43 (1.31–1.57)	0.03	1.26 (1.15–1.39)
Coronary artery disease	–0.02	0.94 (0.90–1.00)	–0.01	0.95 (0.89–1.01)
Cerebrovascular disease	0.06	1.32 (1.24–1.41)	0.05	1.25 (1.16–1.33)
Cancer	0.07	2.22 (1.95–2.53)	0.05	1.89 (1.64–2.18)
Hypertension	–0.10	0.68 (0.64–0.71)	–0.03	0.88 (0.83–0.93)
Diabetes mellitus	–0.06	0.81 (0.77–0.86)	–0.02	0.92 (0.86–0.97)
COPD	0.03	1.14 (1.08–1.20)	0.03	1.13 (1.07–1.20)
Left Ventricular Ejection Fraction < 40	0.16	1.83 (1.71–1.95)	0.06	1.26 (1.17–1.36)
Geriatric Conditions				
Mobility disability	0.27	2.67 (2.48–2.88)	0.18	1.96 (1.81–2.12)
Dementia	0.15	2.45 (2.28–2.63)	0.10	1.86 (1.73–2.01)

Figura A1.21. Resultados del estudio de Chaudhry et al.¹⁵⁰

Long Term Mortality Models: Bivariate and Multivariable Result				
	Bivariate		Multivariable	
	Standardized Estimate	Odds Ratio (95% CI)	Standardized Estimate	Odds Ratio (95% CI)
Demographics				
Age (5 year increments)	0.28	1.38 (1.36–1.40)	0.27	1.37 (1.35–1.39)
Female	–0.06	0.80 (0.78–0.84)	–0.06	0.81 (0.78–0.85)
Non-white race	–0.06	0.72 (0.68–0.75)	–0.03	0.87 (0.82–0.92)
Admission physical exam findings				
Body temperature	–0.06	0.94 (0.92–0.95)	–0.03	0.96 (0.95–0.98)
Systolic blood pressure (10 mm Hg increments)	–0.19	0.90 (0.90–0.91)	–0.13	0.93 (0.92–0.95)
Heart rate	–0.02	1.00 (1.00–1.00)	0.01	1.00 (1.00–1.00)
Respiratory rate	0.05	1.02 (1.01–1.02)	0.06	1.02 (1.01–1.02)
Admission laboratory findings				
Sodium	–0.08	0.97 (0.97–0.98)	–0.05	0.98 (0.98–0.99)
Potassium	0.15	1.50 (1.46–1.55)	0.04	1.12(1.09–1.16)
Creatinine	0.30	2.03 (1.96–2.10)	0.22	1.68(1.61–1.74)
White blood cell count	0.05	1.02 (1.02–1.03)	0.03	1.02 (1.01–1.02)
Hematocrit	–0.13	0.96 (0.96–0.96)	–0.06	0.98 (0.98–0.98)
Medical history				
Prior HF	0.20	2.19 (2.11–2.28)	0.13	1.66 (1.59–1.73)
Aortic stenosis	0.10	1.97 (1.81–2.14)	0.08	1.70 (1.55–1.85)
Coronary artery disease	0.06	1.26 (1.21–1.30)	0.03	1.13 (1.08–1.18)
Cerebrovascular disease	0.09	1.53 (1.45–1.61)	0.06	1.34 (1.27–1.41)
Cancer	0.09	2.85 (2.42–3.35)	0.09	3.02 (2.55–3.59)
Hypertension	–0.09	0.71 (0.69–0.74)	–0.07	0.78 (0.75–0.82)
Diabetes mellitus	0.03	1.11 (1.06–1.14)	0.07	1.28 (1.23–1.34)
COPD	0.09	1.40 (1.35–1.46)	0.11	1.51 (1.44–1.57)
Left Ventricular Ejection Fraction < 40	0.15	1.78 (1.70–1.86)	0.08	1.40 (1.33–1.47)
Geriatric Conditions				
Mobility disability	0.26	2.59 (2.48–2.71)	0.16	1.78 (1.70–1.87)
Dementia	0.18	2.92 (2.69–3.17)	0.11	2.01 (1.84–2.19)

Figura A1.22. Estudio de Ekerstad et al.¹²¹

Baseline Patient Characteristics			
Variable, n (%)	Nonfrail (n=158)	Frail (n=149)	p
Mean age, y	83	85	0.0003
Female sex	69 (43.7)	81 (54.4)	0.068
Diabetes mellitus	29 (18.4)	41 (27.5)	0.058
COPD	8 (5.1)	19 (12.8)	0.025
Congestive heart failure	25 (15.8)	56 (37.6)	<0.0001
Severe renal impairment	26 (16.5)	56 (37.6)	<0.0001
Peripheral vascular disease	9 (5.7)	18 (12.1)	0.068
Cerebrovascular disease	26 (16.5)	50 (33.6)	0.0006
Dementia	9 (5.7)	41 (27.5)	<0.0001
Anemia	51 (32.3)	84 (56.4)	<0.0001
Malignant disease	20 (12.7)	25 (16.8)	0.336
Previous myocardial infarction	59 (37.3)	70 (47.0)	0.106
Type 2 myocardial infarction	50 (31.7)	56 (37.6)	0.283
Medium or high cardiovascular risk	136 (86.1)	140 (94.0)	0.024
High CAD index score	36 (22.8)	62 (41.6)	0.0006

Figura A1.23. Estudio Ekerstad et al.¹²¹

Outcomes (Unadjusted)			
Variable, n (%)	Nonfrail (n=158)	Frail (n=149)	p
Primary composite outcome	43 (27.2)	68 (45.6)	0.0009
Mortality, 1 mo	5 (3.2)	23 (15.4)	0.0002
Mortality, in-hospital	3 (1.9)	15 (10.1)	0.003
Major bleeding, stroke/TIA, or need for dialysis, in-hospital	6 (3.8)	14 (9.4)	0.063
No. of bed days	7.5	13.4	<0.0001
Coronary angiography, 1 mo	73 (46.2)	23 (15.4)	<0.0001
Revascularization, 1 mo	48 (30.4)	10 (6.7)	<0.0001
	Nonfrail (n=155)	Frail (n=134)	
Rehospitalization, 1 mo	34 (21.9)	40 (29.9)	0.138
Reinfarction, 1 mo	8 (5.2)	10 (7.5)	0.470
Major bleeding, stroke/TIA, or need for dialysis, 1 mo	5 (3.2)	2 (1.5)	0.456

Figura A1.24. Estudio Ekerstad et al.¹²¹

Risk-Adjusted Impact of Frailty on the Primary Composite Outcome		
	Odds Ratio (95% CI)	p
Age, y		0.34
75–79	Reference	
80–84	1.19 (0.62–2.30)	0.60
≥85	0.76 (0.39–1.49)	0.43
Gender		0.48
Male	Reference	
Female	0.82 (0.47–1.41)	0.48
Ejection fraction		0.58
>40%	Reference	
≤40%	1.11 (0.58–2.14)	0.75
Not recorded	1.37 (0.76–2.44)	0.30
Cardiovascular risk		0.26
Low	Reference	
Moderate	1.74 (0.64–4.72)	0.28
Severe	2.49 (0.81–7.63)	0.12
Frailty		
Nonfrail	Reference	
Frail	2.17 (1.28–3.67)	0.0041
CAD index		0.049
Low	Reference	
Moderate	0.57 (0.29–1.13)	0.11
Severe	1.36 (0.76–2.45)	0.31

Figura A1.25. Estudio de Purser et al.¹⁰⁵

Bivariate Correlation Between Single-Item Performance Tools and Composite Frailty Scores and Predictive Accuracy for Identifying Frailty				
Variable	Composite A Frailty*		Composite B Frailty†	
	Spearman rho	Area Under Curve (C-Statistic)	Spearman rho	Area Under Curve (C-Statistic)
Gait speed, m/s	-0.62	0.89	-0.34	0.70
Grip strength, kgs	-0.52	0.83	-0.26	0.66
Chair stands, n	-0.33	0.78	-0.21	0.57

*Based on the Fried frailty index; indicates limitations in at least three of the five domains of mobility, strength, endurance, physical activity, and nutrition.

†Based on the Rockwood frailty score; characterizes limitations in mobility, activities of daily living, incontinence, and cognitive impairment. Scores range from 0 to 3, and people with impairments in any domain (score of ≥ 1) are considered to be frail.

Figura A1.26. Asociación de la mortalidad en pacientes ancianos con SCA¹⁰⁰

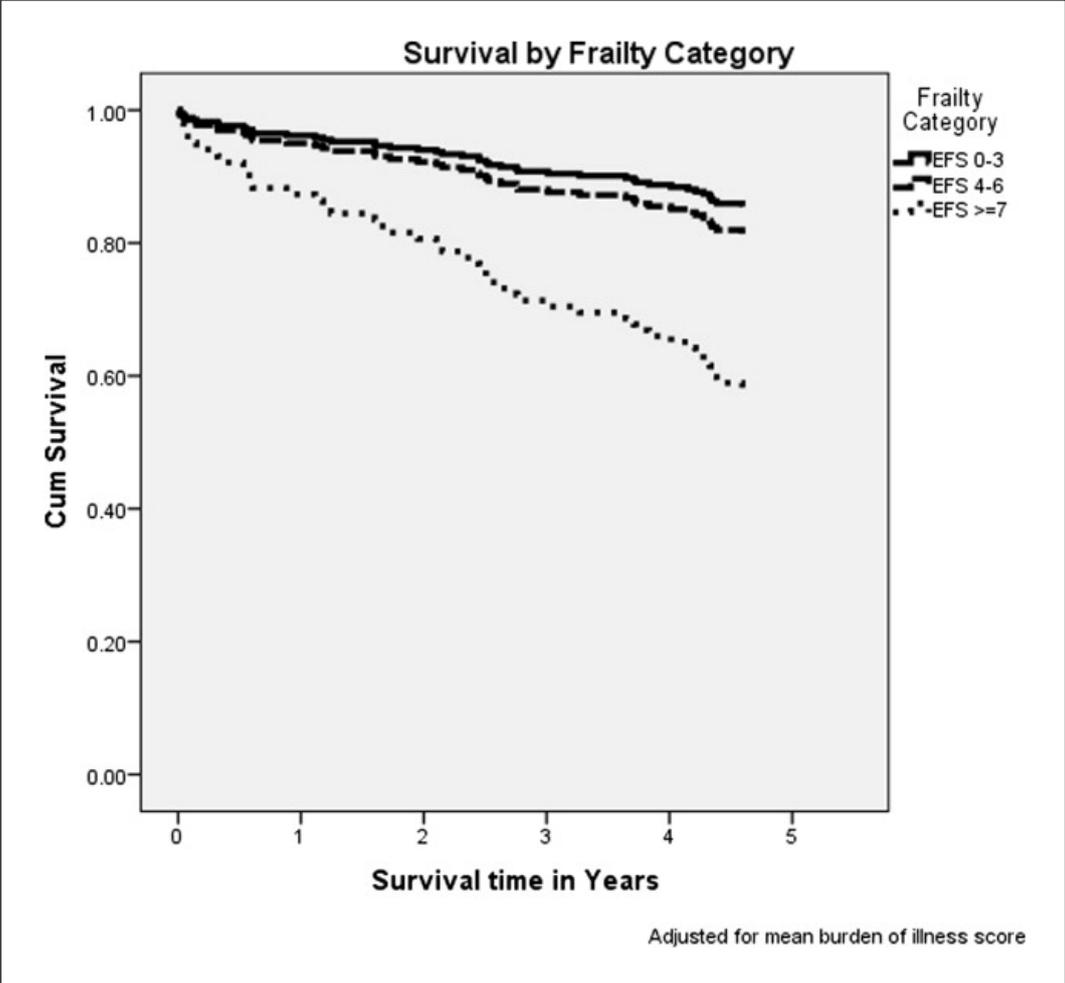
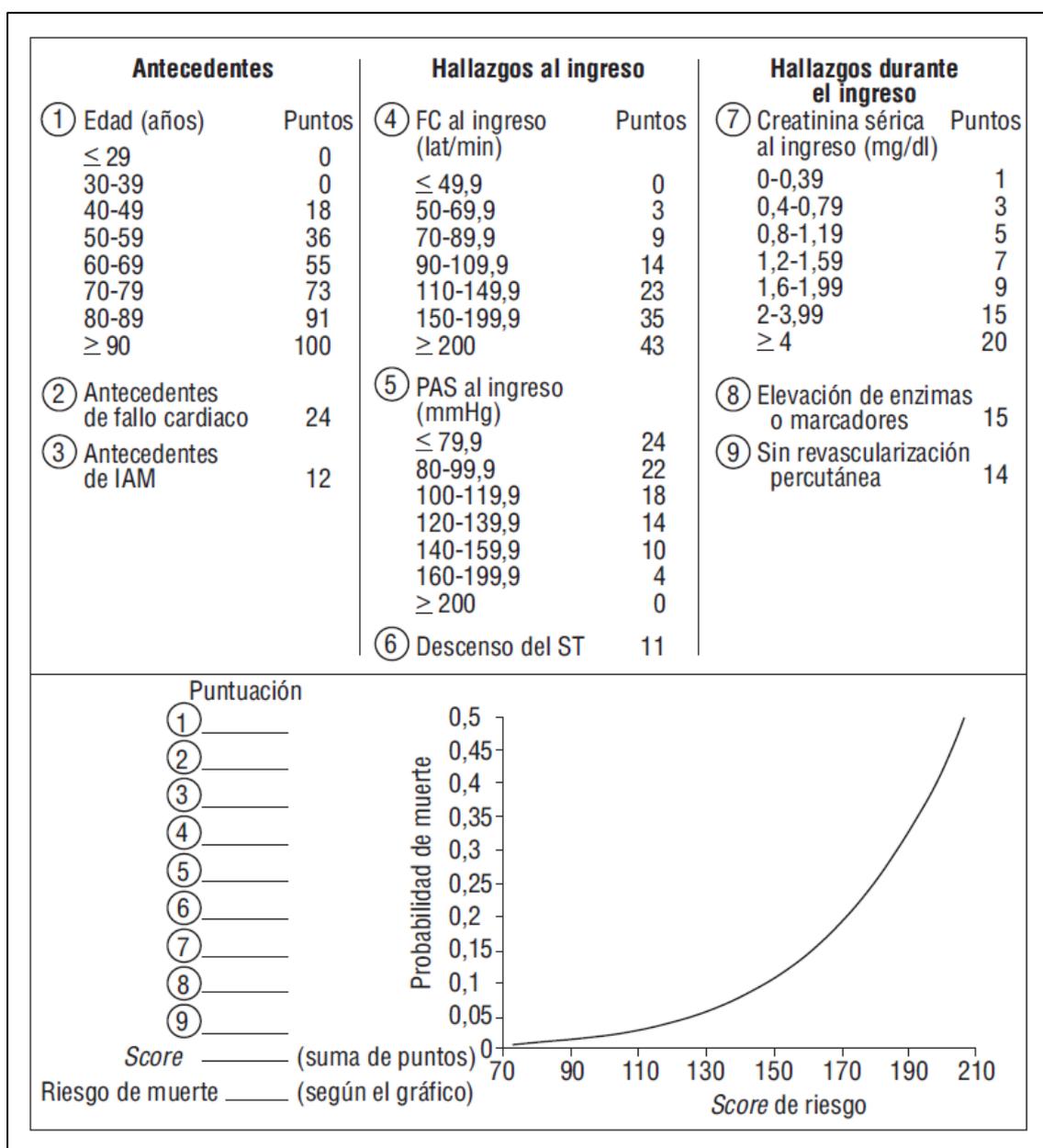


Figura A1.27. Score de riesgo y nomograma del estudio GRACE, para predecir mortalidad por cualquier causa a los 6 meses tras el alta¹³⁷. FC: frecuencia cardiaca; IAM: infarto de miocardio; PAS: presión arterial sistólica.



Anexo Documentación Complementaria

A.1 Cuestionario SF-36

El Cuestionario SF-36 es uno de los instrumentos de Calidad de Vida Relacionada con la Salud más utilizados y evaluados. Tras una década de uso este artículo revisa críticamente el contenido, propiedades métricas y nuevos desarrollos de la versión española¹²⁹.

Las 8 dimensiones son:

- Funcionamiento Físico.
- Limitación por problemas físicos.
- Dolor corporal.
- Funcionamiento o rol social.
- Salud mental.
- Limitación por problemas emocionales.
- Vitalidad, energía o fatiga.
- Percepción general de la salud.

El Seattle Angina Questionnaire¹³⁰ (Es un cuestionario de 19 ítems que mide cinco dimensiones de la EC: cuestionario de limitación física, estabilidad anginoso, frecuencia de angina, el tratamiento satisfacción y percepción de la enfermedad. es un instrumento válido y fiable que mide cinco dimensiones clínicamente importantes de la salud en los pacientes con enfermedad arterial coronaria). Las respuestas pacientes dan a las preguntas del SAQ se utilizan para calcular las puntuaciones en cinco escalas, como se ilustra en la *Tabla 1.11*.

Tabla A.4. Cuestionario de Seattle sobre la angina de pecho¹³⁰

1. La siguiente es una lista de actividades que la gente generalmente hace durante la semana. Para algunas personas que tienen varios problemas de salud les resulta difícil definir qué es lo que las limita. Sin embargo, por favor lea la siguiente lista de actividades e indique qué tan limitado/a se ha sentido **a causa del dolor de pecho, la opresión en el pecho o los ataques de angina de pecho, durante las últimas 4 semanas.**

Actividad	Extremadame nte limitado/a	Bastante limitado/a	Moderadame nte limitado/a	Ligeramen te limitado/a	Para nada limitado/a
Vestirse					
Caminar en la casa sobre superficies planas					
Ducharse/Bañarse					
Subir una colina o un nivel de la escalera sin detenerse					
Arreglar el jardín, pasar la aspiradora o cargar las compras					
Caminar rápido más de una cuadra					
Correr o trotar					
Cargar niños o mover objetos pesados (por ej. muebles)					
Participar en deportes que requieren esfuerzo (por ej.					

Tabla A.4. Cuestionario de Seattle sobre la angina de pecho¹³⁰					
1. La siguiente es una lista de actividades que la gente generalmente hace durante la semana. Para algunas personas que tienen varios problemas de salud les resulta difícil definir qué es lo que las limita. Sin embargo, por favor lea la siguiente lista de actividades e indique qué tan limitado/a se ha sentido a causa del dolor de pecho, la opresión en el pecho o los ataques de angina de pecho, durante las últimas 4 semanas.					
Actividad	Extremadame nte limitado/a	Bastante limitado/a	Moderadame nte limitado/a	Ligeramen te limitado/a	Para nada limitado/a
nadar, jugar tenis)					
2. <u>En comparación con hace 4 semanas</u> , ¿con qué frecuencia tiene dolor de pecho, opresión en el pecho o ataques de angina de pecho al realizar actividades que requieren de su mayor esfuerzo? He tenido dolor de pecho, opresión en el pecho o ataques de angina de pecho...					
con mucho más frecuencia	con un poco más de frecuencia	más o menos igual	con un poco menos de frecuencia	con mucho menos frecuencia	no he tenido dolor de pecho durante las últimas 4 semanas
3. Durante las <u>últimas 4 semanas</u> , ¿cuántas veces en promedio ha tenido dolor de pecho, opresión en el pecho o ataques de angina de pecho ? He tenido dolor de pecho, opresión en el pecho o ataques de angina de pecho...					
4 o más veces al día	de 1 a 3 veces al día	3 o más veces por semana pero no todos los días	de 1 a 2 veces por semana	menos de una vez por semana	ninguna vez durante las últimas 4 semanas
4. Durante las <u>últimas 4 semanas</u> , ¿cuántas veces en promedio ha tenido que usar nitroglicerina (en forma de pastillas o aerosol) para el dolor de pecho, la opresión en el pecho o los ataques de angina de pecho ? He usado nitroglicerina...					
4 o más veces al día	de 1 a 3 veces al día	3 o más veces por semana pero no todos los días	de 1 a 2 veces por semana	menos de una vez por semana	ninguna vez durante las últimas 4 semanas
5. ¿Qué tan molesto le resulta tomar los medicamentos tal como se le han prescrito para el dolor de pecho, la opresión en el pecho o los ataques de angina de pecho ?					
Extremadament e molesto	Bastante molesto	Moderadame nte molesto	Ligeramente molesto	Nada molesto	Mi médico no me ha

Tabla A.4. Cuestionario de Seattle sobre la angina de pecho ¹³⁰					
1. La siguiente es una lista de actividades que la gente generalmente hace durante la semana. Para algunas personas que tienen varios problemas de salud les resulta difícil definir qué es lo que las limita. Sin embargo, por favor lea la siguiente lista de actividades e indique qué tan limitado/a se ha sentido a causa del dolor de pecho, la opresión en el pecho o los ataques de angina de pecho, durante las últimas 4 semanas.					
Actividad	Extremadame nte limitado/a	Bastante limitado/a	Moderadame nte limitado/a	Ligeramen te limitado/a	Para nada limitado/a
					prescrito medicamentos
6. ¿Qué tan satisfecho/a se encuentra de que se está haciendo todo lo posible para tratar su dolor de pecho, opresión en el pecho o ataques de angina de pecho?					
Para nada satisfecho/a	Bastante insatisfecho/a	Algo satisfecho/a	Bastante satisfecho/a	Totalment e satisfecho/ a	Para nada satisfecho/a
7. ¿Qué tan satisfecho/a se encuentra con las explicaciones que le ha dado su médico respecto al dolor de pecho, la opresión en el pecho o los ataques de angina de pecho?					
Para nada satisfecho/a	Bastante insatisfecho/a	Algo satisfecho/a	Bastante satisfecho/a	Totalment e satisfecho/ a	Para nada satisfecho/a
8. En general, ¿qué tan satisfecho/a se encuentra con el tratamiento que recibe actualmente para el dolor de pecho, la opresión en el pecho o los ataques de angina de pecho?					
Para nada satisfecho/a	Bastante insatisfecho/a	Algo satisfecho/a	Bastante satisfecho/a	Totalment e satisfecho/ a	Para nada satisfecho/a
9. Durante las <u>últimas 4 semanas</u> , ¿qué tanto lo/la ha limitado el dolor de pecho, la opresión en el pecho o los ataques de angina de pecho para disfrutar de la vida?					
Me ha limitado extremadament e para disfrutar de la vida	Me ha limitado bastante para disfrutar de la vida	Me ha limitado moderadamen te para disfrutar de la vida	Me ha limitado ligeramente para disfrutar de la vida	No me ha limitado para nada para disfrutar de la vida	Me ha limitado extremadame nte para disfrutar de la vida
10. Si tuviera que vivir el resto de su vida con el dolor de pecho, la opresión en el pecho o los					

Tabla A.4. Cuestionario de Seattle sobre la angina de pecho¹³⁰					
1. La siguiente es una lista de actividades que la gente generalmente hace durante la semana. Para algunas personas que tienen varios problemas de salud les resulta difícil definir qué es lo que las limita. Sin embargo, por favor lea la siguiente lista de actividades e indique qué tan limitado/a se ha sentido a causa del dolor de pecho, la opresión en el pecho o los ataques de angina de pecho, durante las últimas 4 semanas.					
Actividad	Extremadame nte limitado/a	Bastante limitado/a	Moderadame nte limitado/a	Ligeramen te limitado/a	Para nada limitado/a
ataques de angina de pecho tal como lo tiene actualmente, ¿cómo se sentiría?					
Para nada satisfecho/a	Bastante insatisfecho/a	Algo satisfecho/a	Bastante satisfecho/a	Totalment e satisfecho/ a	Para nada satisfecho/a
11. ¿Con qué frecuencia piensa o se preocupa que podría tener un ataque al corazón o morir de repente?					
No puedo dejar de pensar o preocuparme por eso	Con frecuencia pienso o me preocupo por eso	A veces pienso o me preocupo por eso	Rara vez pienso o me preocupo por eso	Nunca pienso o me preocupo por eso	No puedo dejar de pensar o preocuparme por eso

A.2. Componentes de la versión abreviada de la escala del Centro de Estudios Epidemiológicos en adultos

Tabla A1.1. Componentes de la versión abreviada de la escala del Centro de Estudios Epidemiológicos en adultos					
Numeral Original	Ítem	Respuestas y puntajes asignados			
		Nunca	A veces	Muchas veces	Siempre
1	Me molestaron cosas que usualmente no me molestan	1	2	3	4
5	Tuve dificultad para concentrarme en lo que hacía	1	2	3	4
6	Me sentí deprimido(a)	1	2	3	4
10	Me sentí nervioso(a)	1	2	3	4
14	Me sentí solo(a)	1	2	3	4
16	Disfruté la vida	4	3	2	1
19	Sentí que no le caigo bien a la gente	1	2	3	4

A3. Cuestionario de Minnesota

Instrucciones para los entrevistadores que utilicen la adaptación española del Cuestionario de Actividad Física durante el Tiempo Libre de Minnesota

Tiene que señalar con una cruz aquellas que ha realizado durante el último año, aunque sólo sea una vez. Posteriormente iremos examinándolas una por una, para valorar cuántas veces las ha practicado, y cuánto tiempo de media cada vez".

Una vez señaladas las actividades practicadas (suponga que ha señalado pasear, bailar, y nadar en el mar): "Para facilitar el recuerdo vamos a comenzar por la semana pasada, ¿cuántos días ha paseado esta última semana?...¿Cuánto tiempo de media cada día?...¿Cuántos días ha bailado esta última semana?...¿Cuánto tiempo de media cada día?...¿Cuántos días ha nadado en el mar esta última semana?...¿Cuánto tiempo de media cada día?...". Habrá actividades que estarán señaladas pero que no se habrán realizado durante la última semana, en estos casos tranquilice al participante, por ejemplo: "No se preocupe ya la examinaremos más adelante, ahora estamos anotando las actividades realizadas esta última semana."

Una vez rellenado el impreso de las actividades de la última semana, interrogamos sobre las realizadas en el último mes siguiendo la misma dinámica, haremos lo mismo con el último trimestre y finalmente con las actividades realizadas durante el último año.

Este procedimiento puede parecer un poco confuso pero una vez iniciada la rutina, será muy fácil y casi con un gesto se obtendrán las respuestas. (Es muy importante una actitud positiva del entrevistador).

Actividades

Cada actividad tiene una definición, el entrevistador debería estar muy familiarizado con cada una de ellas. No hace falta definir las actividades excepto si el participante tiene alguna pregunta al respecto. Algunas actividades requerirán preguntas especiales o comentarios aclaratorios.

(Marque con una cruz la casilla correspondiente a las actividades físicas que haya realizado durante el último año)

Andar - Bailar - Subir escaleras	<input type="checkbox"/> 33 Jugar a los bolos
<input type="checkbox"/> 1 Pasear	<input type="checkbox"/> 34 Balonvolea
<input type="checkbox"/> 2 Andar de casa al trabajo y del trabajo a casa o durante el periodo de descanso del trabajo	<input type="checkbox"/> 35 Tenis de mesa
<input type="checkbox"/> 3 Andar (llevando carrito de la compra)	<input type="checkbox"/> 36 Tenis individual
<input type="checkbox"/> 4 Andar (llevando bolsas de la compra)	<input type="checkbox"/> 37 Tenis dobles
<input type="checkbox"/> 5 Subir escaleras	<input type="checkbox"/> 38 Badminton
<input type="checkbox"/> 6 Andar campo a través	<input type="checkbox"/> 39 Baloncesto (sin jugar partido)
<input type="checkbox"/> 7 Excursiones con mochila	<input type="checkbox"/> 40 Baloncesto (jugando un partido)
<input type="checkbox"/> 8 Escalar montañas	<input type="checkbox"/> 41 Baloncesto (actuando de árbitro)
<input type="checkbox"/> 9 Ir en bicicleta al trabajo	<input type="checkbox"/> 42 Squash
<input type="checkbox"/> 10 Bailar	<input type="checkbox"/> 43 Fútbol
<input type="checkbox"/> 11 Aerobic o ballet	<input type="checkbox"/> 44 Golf (llevando el carrito)
<input type="checkbox"/> 12 Jugar con los niños (corriendo, saltando,...)	<input type="checkbox"/> 45 Golf (andando y llevando los palos)
Ejercicios de mantenimiento general	<input type="checkbox"/> 46 Balonmano
<input type="checkbox"/> 13 Hacer ejercicio en casa	<input type="checkbox"/> 47 Petanca
<input type="checkbox"/> 14 Hacer ejercicio en un gimnasio	<input type="checkbox"/> 48 Artes marciales
<input type="checkbox"/> 15 Caminar deprisa	<input type="checkbox"/> 49 Motociclismo
<input type="checkbox"/> 16 Trotar ("Jogging")	<input type="checkbox"/> 50 Ciclismo de carretera o montaña
<input type="checkbox"/> 17 Correr 8-11 km/h	Actividades en el jardín
<input type="checkbox"/> 18 Correr 12-16 km/h	<input type="checkbox"/> 51 Cortar el césped con máquina
<input type="checkbox"/> 19 Levantar pesas	<input type="checkbox"/> 52 Cortar el césped manualmente
Actividades acuáticas	<input type="checkbox"/> 53 Limpiar y arreglar el jardín
<input type="checkbox"/> 20 Esquí acuático	<input type="checkbox"/> 54 Cavar el huerto
<input type="checkbox"/> 21 Surf	<input type="checkbox"/> 55 Quitar nieve con pala
<input type="checkbox"/> 22 Navegar a vela	Trabajos y actividades caseras
<input type="checkbox"/> 23 Ir en canoa o remar (por distracción)	<input type="checkbox"/> 56 Trabajos de carpintería dentro de casa
<input type="checkbox"/> 24 Ir en canoa o remar (en competición)	<input type="checkbox"/> 57 Trabajos de carpintería (exterior)
<input type="checkbox"/> 25 Hacer un viaje en canoa	<input type="checkbox"/> 58 Pintar dentro de casa
<input type="checkbox"/> 26 Nadar (más de 150 metros en piscina)	<input type="checkbox"/> 59 Pintar fuera de casa
<input type="checkbox"/> 27 Nadar en el mar	<input type="checkbox"/> 60 Limpiar la casa
<input type="checkbox"/> 28 Bucear	<input type="checkbox"/> 61 Mover muebles
Deportes de invierno	Caza y pesca
<input type="checkbox"/> 29 Esquiar	<input type="checkbox"/> 62 Tiro con pistola
<input type="checkbox"/> 30 Esquí de fondo	<input type="checkbox"/> 63 Tiro con arco
<input type="checkbox"/> 31 Patinar (ruedas o hielo)	<input type="checkbox"/> 64 Pescar en la orilla del mar
Otras actividades	<input type="checkbox"/> 65 Pescar con botas altas dentro del río
<input type="checkbox"/> 32 Montar a caballo	<input type="checkbox"/> 66 Caza menor
	<input type="checkbox"/> 67 Caza mayor (ciervos, osos...)
	Otras (Especificar)
	<input type="checkbox"/> 68
	<input type="checkbox"/> 69

Si un participante ha señalado ejercicio en casa o en un gimnasio o club deportivo, preguntad cuales son las actividades específicas que realiza y anotarlo en la correspondiente actividad.

Las siguientes actividades tienen alguna restricción (mire las definiciones). Si se señala alguna de estas actividades, asegurarnos de que las restricciones se cumplen:

- Andar de casa al trabajo y/o del trabajo a casa
- Excursiones con mochila
- Andar campo a través
- Trotar
- Correr
- Navegación
- Natación
- Ciclismo

Tiempo estandarizado para algunas actividades

Para asegurar la uniformidad de la información recogida consideraremos que:

- un mes tiene 4 semanas,
- un año tiene 48 semanas,
- cada año tiene 240 días laborables,
- un mes tiene 22 días laborables,
- un año tiene 100 días de fin de semana.

Se ha establecido un tiempo estandarizado para las siguientes actividades:

- subir escaleras, cada piso = 1/2 minuto,
- una vuelta de esquí acuático = 5 minutos,
- una partida de billar = 10 minutos,

- un set de tenis individual = 20 minutos,
- un set de tenis dobles = 15 minutos,
- golf 9 hoyos = 90 minutos.

Para estas actividades la forma de preguntar cambiará: por ejemplo, no se pregunta cuántos minutos ha subido escaleras, sino cuántos pisos y se convertirá a minutos (1/2 minuto por piso); igualmente con los hoyos de golf, etc.

LISTADO DE ACTIVIDADES FISICAS CON SU CODIGO DE INTENSIDAD			
ACTIVIDAD FISICA	METS	ACTIVIDAD FISICA	METS
1 Pasear	3.5	34 Balonvolea	4.0
2 Andar de casa al trabajo y del trabajo a casa o durante el periodo de descanso en el trabajo	4.0	35 Tenis de mesa	4.0
3 Andar (llevando el carrito de la compra)	3.5	36 Tenis individual	8.0
4 Andar (llevando bolsas de la compra)	5.5	37 Tenis dobles	6.0
5 Subir escaleras	8.0	38 Badminton	7.0
6 Andar campo a traves (excursiones)	6.0	39 Baloncesto (sin jugar partido)	6.0
7 Excursiones con mochila	7.0	40 Baloncesto (jugando un partido)	8.0
8 Escalar montañas	8.0	41 Baloncesto (actuando de árbitro)	7.0
9 Ir en bicicleta al trabajo o pasear	4.0	42 Smash	12.0
10 Bailar	4.5	43 Futbol	10.0
11 Aerobic o ballet	6.0	44 Golf (llevando el carrito)	3.5
12 Jugar con los niños (corriendo, saltando,...)	4.5	45 Golf (andando y llevando los los palos)	5.5
13 Hacer ejercicio en casa	4.5	46 Balonmano	10.0
14 Hacer ejercicio en un gimnasio	6.0	47 Petanca	3.0
15 Caminar deprisa	4.5	48 Artes marciales	10.0
16 Trotar ("Jogging")	6.0	49 Motociclismo	4.0
17 Correr 8-11 km/h	10.0	50 Ciclismo de carretera o montaña	9.0
18 Correr 12-16 km/h	15.0	51 Cortar el césped con máquina	4.5
19 Levantar pesas	6.0	52 Cortar el césped manualmente	6.0
20 Esquí acuático	6.0	53 Limpiar y arreglar el jardín	4.5
21 Surf	6.0	54 Cavar el huerto	5.0
22 Navegar a vela	3.0	55 Quitar nieve con pala	6.0
23 Ir en canoa o remar (por distracción)	3.5	56 Trabajos de carpinteria dentro del taller	3.0
24 Ir en canoa o remar (en competición)	12.0	57 Trabajos de carpinteria (exterior).	6.0
25 Hacer un viaje en canoa	4.0	58 Pintar dentro de casa (incluye empapelar)	4.5
26 Nadar (más de 150 metros en piscina)	6.0	59 Pintar fuera de casa	5.0
27 Nadar en el mar	6.0	60 Limpiar la casa	3.5
28 Bucear	5.0	61 Mover muebles	6.0
29 Esquiar	7.0	62 Tiro con pistola	2.5
30 Esqui de fondo	8.0	63 Tiro con arco	3.5
31 Patinar (ruedas o hielo)	7.0	64 Pescar en la orilla del mar	3.5
32 Montar a caballo	5.0	65 Pescar con botas altas dentro del rio	6.0
33 Jugar a los bolos	3.0	66 Caza menor	5.0
		67 Caza mayor	6.0

Número y porcentaje de pacientes que refieren realizar alguna de las actividades recogidas en el CAFM, al menos una vez a la semana (n=40 pacientes), y agrupación y reducción de ítems para diseñar el VREM

Ítems CAFM	n	%	Ítems VREM
1. Pasear	19	47,5	1. Caminar
2. Andar de casa al trabajo y del trabajo a casa	3	7,5	
54. Cavar el huerto	3	7,5	2. Trabajar en el huerto
6. Andar campo a través	0	0,0	3. Hacer deporte o bailar
7. Excursiones con mochila	0	0,0	
8. Escalar montañas	0	0,0	
9. Ir en bicicleta al trabajo	1	2,5	
10. Bailar	0	0,0	
11. Aeróbic o ballet	0	0,0	
13. Hacer ejercicio en casa	3	7,5	
14. Hacer ejercicio en un gimnasio	5	12,5	
15. Caminar deprisa	7	17,5	
16. Trotar (Jogging)	0	0,0	
17. Correr 8-11 km/h	0	0,0	
18. Correr 12-16 km/h	0	0,0	
19. Levantar pesas	0	0,0	
20. Esquí acuático	0	0,0	
21. Surf	0	0,0	
22. Navegar a vela	0	0,0	
23. Ir en canoa o remar (por distracción)	0	0,0	
24. Ir en canoa o remar (en competición)	0	0,0	
25. Hacer un viaje en canoa	0	0,0	
26. Nadar (más de 150 metros en piscina)	1	2,5	
27. Nadar en el mar	0	0,0	
28. Bucear	0	0,0	
29. Esquiar	0	0,0	
30. Esquí de fondo	0	0,0	
31. Patinar (ruedas o hielo)	0	0,0	
32. Montar a caballo	0	0,0	

Items CAFM	n	%	Items VREM
33. Jugar a bolos	0	0,0	
34. Balonvolea	0	0,0	
35. Tenis de mesa	0	0,0	
36. Tenis individual	0	0,0	
37. Tenis dobles	0	0,0	
38. Bádminton	0	0,0	
39. Baloncesto (sin jugar partido)	0	0,0	
40. Baloncesto (jugando un partido)	0	0,0	
41. Baloncesto (actuando de árbitro)	0	0,0	
42. Squash	0	0,0	
43. Fútbol	0	0,0	
44. Golf (llevando el carrito)	1	2,5	
45. Golf (andando y llevando los palos)	1	2,5	
46. Balonmano	0	0,0	
47. Petanca	0	0,0	
48. Artes marciales	0	0,0	
49. Motocicleta	0	0,0	
50. Ciclismo de carretera o montaña	0	0,0	
62. Tiro con pistola	0	0,0	
63. Tiro con arco	0	0,0	
64. Pesca en la orilla del mar	0	0,0	
65. Pesca con botas altas dentro del río	0	0,0	
66. Caza menor	0	0,0	
67. Caza mayor (ciervos, osos,...)	0	0,0	
5. Subir escaleras	26	65,0	4. Subir escaleras
3. Andar (llevando carrito de la compra)	3	7,5	5. Ir a comprar a pie
4. Andar (llevando bolsas de la compra)	11	27,5	
60. Limpiar la casa	12	30,0	6. Limpiar la casa
12. Jugar con los niños (corriendo, saltando...)	1	2,5	Ítems excluidos
51. Cortar el césped con máquina	0	0,0	
52. Cortar el césped manualmente	0	0,0	
53. Limpiar y arreglar el jardín	2	5,0	
55. Quitar nieve con pala	0	0,0	
56. Trabajos de carpintería(exterior)	0	0,0	
57. Trabajos de carpintería(interior)	0	0,0	
58. Pintar dentro de casa	0	0,0	
58. Pintar fuera de casa	0	0,0	
61. Mover muebles	0	0,0	

A.4. Publicaciones relacionadas

Frailty and other geriatric conditions for risk stratification of older patients with acute coronary syndrome



Juan Sanchis, MD,^a Clara Bonanad, MD,^a Vicente Ruiz, PhD,^b Julio Fernández, PhD,^b Sergio García-Blas, MD,^a Luis Mainar, MD,^a Silvia Ventura, MD,^a Enrique Rodríguez-Borja, MD,^c Francisco J. Chorro, MD,^a Carlos Hermenegildo, MD,^d Vicente Bertomeu-González, MD,^e Eduardo Núñez, MD,^a and Julio Núñez, MD^a
Valencia and Alicante, Spain

Background Geriatric conditions may predict outcomes beyond age and standard risk factors. Our aim was to investigate a wide spectrum of geriatric conditions in survivors after an acute coronary syndrome.

Methods A total of 342 patients older than 65 years were included. At hospital discharge, 5 geriatric conditions were evaluated: frailty (Fried and Green scores), physical disability (Barthel index), instrumental disability (Lawton-Brody scale), cognitive impairment (Pfeiffer questionnaire), and comorbidity (Charlson and simple comorbidity indexes). The outcomes were postdischarge mortality and the composite of death/myocardial infarction during a 30-month median follow-up.

Results Seventy-four (22%) patients died and 105 (31%) suffered from the composite end point. Through univariable analysis, all individual geriatric indexes were associated with outcomes, mainly mortality. Of all of them, frailty using the Green score had the strongest discriminative accuracy (area under the receiver operating characteristic curve 0.76 for mortality). After full adjustment including clinical and geriatric data, the Green score was the only independent predictive geriatric condition (per point; mortality: hazard ratio 1.25, 95% CI 1.15-1.36, $P = .0001$; composite end point: hazard ratio 1.16, 95% CI 1.09-1.24, $P = .0001$). A Green score ≥ 5 points was the strongest mortality predictor. The addition of the Green score to the clinical model improved discrimination (area under the receiver operating characteristic curve 0.823 vs 0.846) and significantly reclassified mortality risk (net reclassification improvement 26.3, 95% CI 1.4-43.5; integrated discrimination improvement 4.0, 95% CI 0.8-9.0). The incremental predictive information was even greater over the GRACE score.

Conclusions Frailty captures most of the prognostic information provided by geriatric conditions after acute coronary syndromes. The Green score performed better than the other geriatric indexes. (Am Heart J 2014;168:784-791.e2.)

Risk stratification after acute coronary syndromes is of paramount importance in order to plan medical care and improve prognosis of the most vulnerable population. Several risk scores have been proposed.¹⁻³ Patient age is a constant variable included in all the scores. However, functional status beyond age, also defined as geriatric conditions, is not usually considered.

The age of the patients admitted with acute coronary syndrome is increasing, and it is not a negligible

proportion of them who have geriatric conditions such as disability, frailty, comorbidity, and cognitive impairment.^{4,5} Some data on the prognosis impact of the geriatric conditions in cardiovascular medicine exist,⁶ but there is little information in the setting of acute coronary syndromes.⁷ Furthermore, the full spectrum of the geriatric conditions and the individual weight of each of them has not been previously investigated.

In this study, frailty, physical disability, instrumental disability, cognitive impairment, and comorbidity were measured in elderly patients hospitalized with an acute coronary syndrome. The aim was to elucidate the independent contribution of each to prognosis after hospital discharge.

Methods

Study design

This is a prospective single-center cohort study including 342 consecutive patients (from October 1,

From the ^aDepartment of Cardiology, Hospital Clínico Universitario, School of Medicine, University of Valencia, Valencia, Spain, ^bNursing School, University of Valencia, Valencia, Spain, ^cDepartment of Clinical Biochemistry, Hospital Clínico Universitario, Valencia, Spain, ^dDepartment of Physiology, University of Valencia, Valencia, Spain, and ^eDepartment of Cardiology, Hospital San Juan, Alicante, Spain.
Disclosures: No conflicts of interest.

Submitted March 3, 2014; accepted July 18, 2014.

Reprint requests: Juan Sanchis, MD, Department of Cardiology, Hospital Clínico Universitario, Blasco Ibáñez 17, 46010-Valencia, Spain.

Email: sanchis_juaf@guva.es

0002-8703

© 2014 Elsevier Inc. All rights reserved.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2014.07.022>

2010, to February 1, 2012) older than 65 years hospitalized for an acute coronary syndrome who survived the hospitalization period and in whom geriatric conditions were assessed at discharge. The diagnosis of acute coronary syndrome was established by the chief concern of acute chest pain and any of the following criteria: (1) ST-segment elevation in the initial electrocardiogram suggestive of acute myocardial infarction, prompting reperfusion therapy, and confirmed with troponin elevation in the subsequent blood tests; (2) troponin elevation in the absence of ST-segment elevation, leading to the diagnosis of non-ST-segment elevation acute myocardial infarction; and (3) normal troponin with any of the following criteria of acute ischemia leading to unstable angina diagnosis: (a) ST-segment depression (>0.5 mm) or T-wave inversion (>2 mm) in the initial or subsequent electrocardiograms, (b) positive noninvasive stress test result (either exercise test or cardiac magnetic resonance with dipyridamole), and (c) significant stenosis in the coronary angiogram. Exclusion criteria were prior known heart disease other than coronary artery disease (such as heart valve disease or cardiomyopathy) as well as indication of coronary surgery during the index hospitalization because the assessment of the geriatric conditions was timed at discharge, so the surgical procedure would confound their assessment. A total of 29 patients were excluded because of planned coronary surgery before discharge. The study was reviewed and approved by the Ethics Committee of the Hospital Clínico Universitario of Valencia.

Patient management

Management was at the judgment of the attending physician and according to current guidelines. In brief, patients with chest pain, ST-segment elevation, and <12-hour delay since pain onset received reperfusion therapy (fibrinolysis or primary coronary angioplasty). In the remaining patients, invasive management was recommended within the first 72 hours. An echocardiogram was performed before discharge in order to measure left ventricular ejection fraction (LVEF). Treatment at discharge was according to guidelines.

Data collection

A large amount of clinical and management data was collected (Table I). The GRACE scores for 6-month mortality and for 6-month death or myocardial infarction were calculated.^{1,2} At the day of hospital discharge, 5 geriatric conditions were evaluated: (1) frailty, using the Fried and Green scores^{8,9}; to this effect, the parameters evaluated were unintentional weight loss, physical activity, walk time, grip strength, exhaustion, and serum albumin; (2) physical disability using the Barthel index¹⁰; (3) instrumental disability using the Lawton-Brody scale¹¹; (4) cognitive impairment using the Pfeiffer questionnaire¹²; and (5) comorbidity condition, using the

Table I. Baseline patient characteristics and management (n = 342)

Patient characteristics	N (%)
Age (y), mean ± SD	77 ± 7
Male	196 (57)
Smoking	34 (9)
Hypertension	283 (83)
Hypercholesterolemia	210 (61)
Diabetes	144 (42)
Prior myocardial infarction	119 (35)
Prior coronary angioplasty	66 (18)
Prior coronary surgery	27 (7)
Prior stroke	44 (12)
Peripheral artery disease	33 (9)
Prior antiplatelet treatment	172 (50)
Admission systolic blood pressure (mm Hg), mean ± SD	142 ± 33
Admission diastolic blood pressure (mm Hg), mean ± SD	74 ± 16
Admission heart rate (beats/min), mean ± SD	82 ± 22
Killip ≥ 2 at admission	101 (30)
ST-segment elevation	72 (20)
ST-segment depression	112 (33)
Troponin elevation	314 (92)
Hemoglobin at admission (g/dL), mean ± SD	12.5 ± 1.8
White blood cell count at admission (cells/mL), mean ± SD	8723 ± 2946
Glomerular filtration rate at admission (mL/min per 1.73 m ²), mean ± SD	52 ± 14
LVEF at discharge (%), mean ± SD	54 ± 13
GRACE score for 6-mo mortality (points), mean ± SD	137 ± 25
GRACE score for 6-mo death or myocardial infarction, mean ± SD	187 ± 38
Geriatric conditions	
Frailty: Fried score ≥ 3 points	118 (34)
Frailty: Green score ≥ 5 points	163 (48)
Physical disability: Barthel index < 100 points	85 (24)
Instrumental disability: Lawton-Brody ≥ 4 points	104 (30)
Cognitive impairment: Pfeiffer ≥ 3	42 (11)
Comorbidity: Charlson index ≥ 4	42 (11)
Comorbidity: Simple index ≥ 3	77 (22)
Management	
Coronary angiogram	275 (80)
Aspirin at discharge	305 (89)
Clopidogrel at discharge	256 (75)
β-Blockers at discharge	297 (87)
Statins at discharge	321 (94)
ACE inhibitors of ARA-II at discharge	293 (86)

Values are n (%), unless otherwise indicated.

Abbreviations: ACE, Angiotensin-converting enzyme; ARA-II, angiotensin receptor II antagonists.

Charlson, and the simple comorbidity indexes.^{13,14} Geriatric conditions were assessed by 2 nurses trained for this purpose using predefined standard instruments. Table II describes the instruments used to assess frailty, whereas the instruments for evaluation of the other geriatric conditions are shown in the Appendix.

End points

The primary end point was postdischarge all-cause mortality, and the secondary end point was the

Table II. Frailty assessment

		Points
Fried score⁸ (0-5 points)		
Weight loss	Self-reported unintentional weight loss of >4.5 kg in the preceding year	1
Physical activity	Minnesota Leisure Time Activity questionnaire. Men <383 kcal/wk, women <270 kcal/wk	1
Walk time	Time to walk 4.57 m: ≥ 7 s for height ≤ 173 cm in men or ≤ 159 cm in women, ≥ 6 s for height >173 cm in men or >159 cm in women	1
Grip strength	Lowest 20% (by sex, body mass index) using a hand-held isometric dynamometer (kg)	1
Exhaustion	Self-reported based on 2 questions from the Center for Epidemiological Studies-Depression scale: "I felt that everything I did was an effort" and "I could not get going," with answers graded from 0 to 3. If 2 or 3 = exhaustion	1
Green score⁹ (0-12 points)		
Serum albumin	Quartiles (g/dL): ≤ 3.49 , 3.50-3.69, 3.70-3.99, ≥ 4.0	0-3 in descending order
Physical activity	Katz ADLs (activities of daily living survey, 6 activities)	0 = independence, 3 = need for assistance with any of the 6 ADLs
Gait speed	Dividing 4.57 m by time to walk this distance (m/s). Quartiles: ≤ 0.57 , 0.58-0.67, 0.68-0.89, ≥ 0.9	0-3 in descending order
Grip strength	Sex based quartiles (kg): women: ≤ 7.2 , 7.3-11.3, 11.4-15.6, ≥ 15.7 ; men: ≤ 18.9 , 19-25.6, 25.7-30.5, ≥ 30.6	0-3 in descending order

composite of death or readmission for nonfatal acute myocardial infarction (defined by acute chest pain with troponin elevation). The follow-period was considered to start at discharge. Information on the end points was collected in the outpatients' department. In patients who did not return to the outpatients' department, the information was obtained by establishing contact with the patient, his general physician, or the regional registry on mortality. Cardiac death was considered if attributed to cardiac cause or of unknown origin. Acute myocardial infarction was adjudicated in the case of readmission by angina or other equivalent symptoms at criterion of the treating physician, along with troponin elevation. The median follow-up time was 25 months (25th-75th interquartile intervals 31-72 months). Follow-up for alive patients was 30 months (25th-75th interquartile intervals 25-34 months).

Statistical analysis

Continuous data are presented as mean \pm SD and were compared using the unpaired *t* test. Categorical variables are expressed as the absolute values and percentages and were compared using the χ^2 test. The univariable relation between each geriatric condition and the end points was analyzed with the area under the receiver operating characteristic curve (AUC).

A basic clinical predictive model was calculated for each outcome. Indeed, clinical (age, sex, smoking, hypertension, hypercholesterolemia, diabetes, prior myocardial infarction, prior coronary angiography, prior coronary surgery, prior stroke, peripheral artery disease, prior use of antiplatelet drugs or statins), hemodynamic (admission systolic and diastolic blood pressure, heart rate, and Killip grade), electrocardiogram (ST-segment elevation, ST-segment depression, any ST-segment devi-

ation, T-wave inversion, atrial fibrillation at admission), laboratory (troponin elevation, admission hemoglobin, white blood cell count, and glomerular filtration rate), LVEF, and invasive management data were tested for significance in an univariable setting. Only those variables that were significant at 5% were introduced in a multivariable Cox regression (backward conditional method) to build the basic clinical model. Next, each of the 5 geriatric conditions (ie, frailty, cognitive impairment, physical disability, instrumental disability, and comorbidity) was separately introduced into the clinical model in order to analyze the independent association of each one with the outcomes. Finally, those geriatric conditions that proved to be independently associated were added to the clinical model to build the final predictive model (backward conditional method). Hazard ratios (HRs) and their 95% CIs were estimated.

Because frailty measured with the Green score was the strongest predictor, we estimated its adjusted survival probabilities by using a parametric proportional hazard regression (Royston-Parmar models).¹⁵ The Green score was dichotomized (≥ 5 points) according to the best cutoff from the quartile distribution for mortality. We proceeded to calculate the incremental information added of a Green score ≥ 5 points over the clinical model and over the GRACE score, using the following measures: (1) calibration metrics (Hosmer-Lemeshow test), (2) increment in the AUC, (3) net reclassification improvement (NRI), and (4) integrated discrimination improvement (IDI) index.¹⁶ Net reclassification improvement requires a previous definition of the risk categories. We used quartiles for the risk of death (<6%, 6%-13.8%, 13.9%-32%, >32%) and for the risk of death or myocardial infarction (<13.4%, 13.4%-25.6%, 25.7%-41.6%, >41.6%), respectively.

Table III. Univariable and multivariable analysis of each geriatric condition for the outcomes

Geriatric condition (points)	Univariable AUC		Multivariable HR (95% CI)	
	Death	Death/AMI	Death	Death/AMI
Comorbidity				
Charlson	0.733	0.718	1.19 (1.02-1.39)	1.17 (1.0-1.37)
SCI	0.746	0.717	ns	ns
Frailty				
Green	0.762	0.688	1.25 (1.15-1.36)	1.15 (1.07-1.23)
Fried	0.714	0.681	ns	ns
Cognitive impairment				
Pfeiffer	0.611	0.560	1.19 (1.08-1.32)	1.12 (1.01-1.23)
Physical disability				
Barthel	0.662	0.610	ns	ns
Instrumental disability				
Lawton-Brody	0.666	0.600	ns	ns

Abbreviations: AMI, Acute myocardial infarction; SCI, simple comorbidity index; ns, not significant. The adjusting clinical model included clinical, hemodynamic, electrocardiogram, laboratory, LVEF, and invasive management data. Each geriatric condition (i.e. comorbidity, frailty, cognitive impairment, physical disability, and instrumental disability) was separately introduced into the clinical model.

Statistical analysis was performed using SPSS version 18.0 software (SPSS, Inc, Chicago, IL) and STATA 13.1 (STATA Corp, College Station, TX).

This work was supported by grants from Spain's Ministry of Economy and Competitiveness through the Carlos III Health Institute (HERACLES RD12/0042/0010, RD12/0042/0052, and RD12/0042/0068) and FEDER Health Research Fund (FIS PI11/01595, PI12/00467, and PI13/00617). The authors are solely responsible for the design and conduct of this study, all study analyses and drafting and editing of the manuscript, and its final contents.

Results

Baseline patient characteristics

Table I shows the baseline patient characteristics and management. Mean age was 77 ± 7 years, and 196 (57%) patients were men. One hundred one (30%) presented with heart failure (Killip ≥ 2) at admission. Troponin elevation was observed in 314 (92%) patients. Seventy-two (21%) patients had ST-segment elevation acute myocardial infarction; 25 of them were treated with primary coronary angioplasty, whereas 24 received fibrinolytic treatment followed by rescue coronary angioplasty in 6. A total of 275 (80%) patients underwent coronary angiography during hospitalization, and 152 (44%) underwent percutaneous coronary intervention. The GRACE scores for 6-month mortality and mortality or myocardial infarction were 137 ± 25 and 187 ± 38 points, respectively.

At discharge, the values of the geriatric conditions were as follows: comorbidity (Charlson index: 1.8 ± 1.4 points and simple comorbidity index: 1.5 ± 1.6 points), frailty (Fried score: 2.0 ± 1 points and Green score: 4.8 ± 3.1 points), cognitive impairment (Pfeiffer questionnaire:

0.8 ± 1.8 errors), physical disability (Barthel index: 94.3 ± 13.5 points), and instrumental disability (Lawton-Brody scale: 5.4 ± 2.2 , points). The proportion of patients showing geriatric conditions, defined as categorical variables, is shown in Table I. In those geriatric conditions with standard defined cutpoints, these cutpoints were selected: Fried score (frail if ≥ 3 points), Barthel index (dependence if <100 points), and Pfeiffer test (cognitive impairment if ≥ 3 errors). The remaining geriatric conditions were dichotomized according to the best cutoff from the quartile distribution for mortality: Green score ≥ 5 points, Lawton-Brody scale ≥ 4 points, Charlson index ≥ 4 points, and simple comorbidity index ≥ 3 points.

During follow-up, 74 (22%) patients died and 41 (12%) had an acute myocardial infarction. A total of 105 (31%) patients died or had a nonfatal myocardial infarction. The number of cardiac deaths was 54 (16%).

Geriatric conditions and outcomes

Table III exhibits the AUC of each geriatric condition for the outcomes. In the univariable analysis, all indexes were associated with outcomes. As a whole, the strongest association was for mortality, with the frailty Green score being the strongest predictor (AUC 0.76). The contribution of each individual geriatric condition was tested after adjusting for the basic clinical model. The independent predictors were the Charlson index in terms of comorbidity, the Green score regarding frailty, and the Pfeiffer questionnaire as indicative of cognitive impairment (Table III). The physical and instrumental disability indexes lacked predictive value.

Tables IV and V show the multivariable models after adding the predictive geriatric parameters (Green score, Charlson index, and Pfeiffer questionnaire) to the basic clinical model. The Green score was the only condition that remained independently associated with outcomes.

Table IV. Multivariable models for mortality

	HR	95% CI	P
Clinical model			
Age (y)	1.04	1.005-1.08	.03
Peripheral artery disease	1.8	1.0-3.41	.05
Killip ≥ 2	2.1	1.3-3.55	.002
Invasive management	0.5	0.3-0.8	.002
Diastolic blood pressure (mm Hg)	0.98	0.96-0.99	.002
Glomerular filtration rate (mL/min per 1.73 m ²)	0.98	0.96-0.99	.001
Ejection fraction (%)	0.96	0.94-0.98	.0001
Clinical model + geriatric conditions			
Invasive management	0.6	0.4-0.9	.03
Diastolic blood pressure (mm Hg)	0.98	0.97-0.99	.002
Glomerular filtration rate (mL/min per 1.73 m ²)	0.97	0.96-0.99	.0001
Ejection fraction (%)	0.95	0.94-0.97	.0001
Green score (points)	1.25	1.15-1.36	.0001

When using dichotomized values, a Green score ≥ 5 points predicted death (HR 3.4, 95% CI 1.8 to 6.2, $P = .0001$) and death/myocardial infarction (HR 1.8, 95% CI 1.2 to 2.8, $P = .008$). Figure depicts the adjusted survival probabilities for the continuous and binary Green score on mortality. The association between a Green score ≥ 5 points and mortality was maintained in the subgroups older (HR 3.1, 95% CI 1.4-6.7, $P = .004$) and younger (HR 4.6, 95% CI 1.6-13.6, $P = .006$) than 75 years, and in the subgroups with ST-segment (HR 6.6, 95% CI 1.4-31.2, $P = .02$) and non-ST-segment (HR 2.9, 95% CI 1.5-5.6, $P = .002$) elevation acute coronary syndrome.

Additive information provided by the Green score

Table VI presents the incremental information provided by the Green score over the basic clinical model and over the GRACE score. As a whole, the calibration (Hosmer-Lemeshow test) of the models was adequate. In terms of discrimination, the AUC for mortality and for death or myocardial infarction increased with the addition of the Green score despite the excellent performance of the clinical models. The shift of the AUC was more evident over the GRACE score. Regarding mortality, the addition of a Green score ≥ 5 points significantly improved the NRI and reclassified 26% of the patients using the basic clinical model and 37% using the GRACE score. The increase in the IDI was also significant in both cases. With respect to death or myocardial infarction, the addition of the Green score to the GRACE score improved the IDI and NRI, although the improvement did not reach statistical significance using the basic clinical model.

Frailty indexes

As shown in Table III, the Green score evidenced superior discrimination accuracy than the Fried score. Indeed, using the standard definition of frailty with the

Table V. Multivariable models for death or acute myocardial infarction

	HR	95% CI	P
Clinical model			
Prior myocardial infarction	1.8	1.2-2.7	.005
Killip ≥ 2	1.8	1.2-2.7	.006
Invasive management	0.6	0.4-0.9	.01
Glomerular filtration rate (mL/min per 1.73 m ²)	0.98	0.97-0.99	.001
Ejection fraction (%)	0.98	0.97-0.99	.004
Clinical model + geriatric conditions			
Prior myocardial infarction	1.9	1.3-2.8	.002
Glomerular filtration rate (mL/min per 1.73 m ²)	0.98	0.97-0.99	.001
Ejection fraction (%)	0.98	0.96-0.99	.001
Green score (points)	1.16	1.09-1.24	.0001

Fried score (≥ 3 points), this was not predictive of mortality ($P = .4$) after adjusting for the Green score. The predictive power of the 4 components of the Green score was as follows: gait speed (HR 1.7, 95% CI 1.3-2.3, $P = .0001$), albumin (HR 1.4, 95% CI 1.1-1.8, $P = .007$), grip strength (HR 1.4, 95% CI 1.1-1.7, $P = .02$), and physical activity (HR 1.2, 95% CI 1.0-1.4, $P = .1$).

Discussion

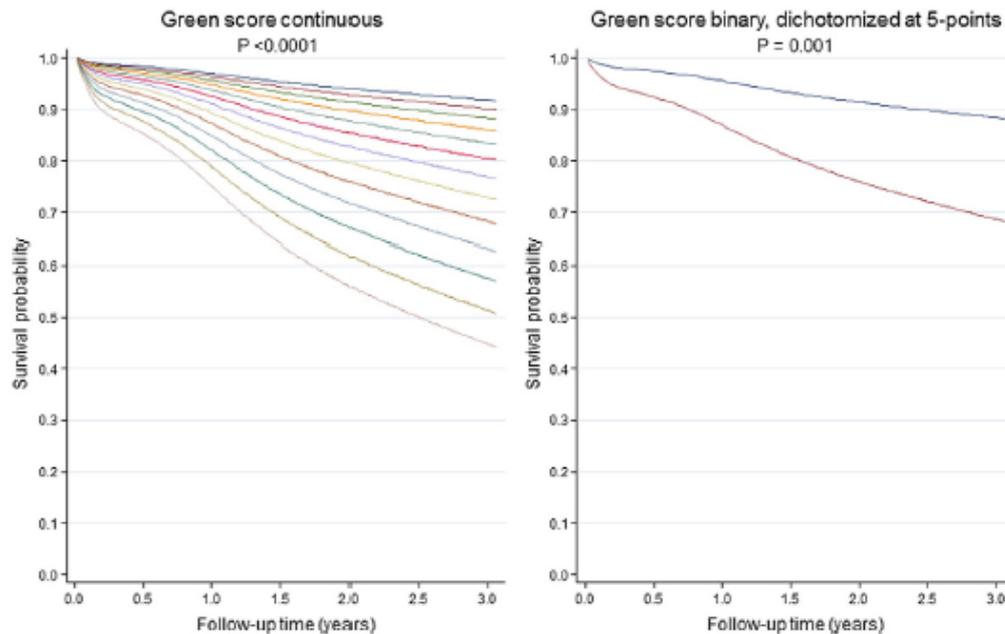
The present study investigated the prognostic value of 5 geriatric conditions (frailty, physical disability, instrumental disability, cognitive impairment, and comorbidity) in elderly patients admitted with an acute coronary syndrome. Frailty, cognitive impairment and comorbidity were associated with worse long-term prognosis, particularly all-cause mortality, after adjusting for clinical data. Of all of them, frailty assessed with the Green score was the independent predictor. It improved the discrimination and significantly reclassified the mortality risk. The prognostic information added by the Green score was most remarkable over the GRACE score, but also significant over a robust clinical predictive model derived from the study population. In light of these results, frailty assessment should be incorporated into the risk stratification armamentarium in elderly patients with acute coronary syndrome.

The predictive power of the clinical model built in this study is in line with that of other studies on acute coronary syndromes, like the GRACE derivation cohort.^{1,2} It was more robust for death than for the composite of death or myocardial infarction. The discriminative performance of the GRACE score was modest in our population. Several explanations come to our mind. First, the study included only patients older than 65 years. Second, the Grace score was designed to evaluate the risk at 6 months; with longer follow-up, which is our case, we may expect some degradation of its predictive ability, which lead to a reduced c statistics. The poorer predictive capacity of the GRACE score left

Figure

Effects of Green Score on Mortality

Adjusted survival probabilities



Adjusted survival probabilities for the continuous and binary Green score on mortality. A Green score ≥ 5 points was a powerful predictor of death (HR 3.4, 95% CI 1.8 to 6.2, $P = .0001$).

room for a greater weight of the prognostic information added by the Green score to the GRACE score.

Frailty and cardiovascular disease

Frailty can be defined as a physiologic state of decrease resistance to stressors that results from decreased physiologic reserves of multiple systems and causes vulnerability to adverse outcomes.⁴ Within cardiovascular diseases, frailty status has been associated with not only their prevalence¹⁷ but also the risk of mortality in chronic heart disease,¹⁸ acute coronary syndromes,⁷ after percutaneous coronary intervention,¹⁹ transcatheter aortic valve replacement,⁹ and cardiac surgery.²⁰ The Fried score is the most often used for the evaluation of frailty, including 5 items such as unintentional weight loss, self-reported exhaustion, weakness according to the grip strength response, slow walking speed, and low physical activity.⁸ Of the Fried items, gait speed appears to be the strongest predictor of mortality.²⁰⁻²²

Recently, Green et al⁹ used a modification of the Fried score in patients subjected to transcatheter aortic valve replacement. Unintentional weight loss, self-reported exhaustion, and

low physical activity were substituted for more objective parameters such as serum albumin and physical disability (Katz index). In the present study, we have used both the Fried and Green scores, and the performance of the latter was superior. The Green score requires a blood test for albumin determination, whereas other frailty scores only used questionnaires. Nevertheless, the albumin test is easily available, may avoid some questionnaires, and provides important predictive information according to our results. On the other hand, evaluation of the Green score at discharge in old patients requires a nurse's team devoted to this purpose and trained with the gait speed, hand grip, and Katz tests. It can be argued how practical it is to perform all of these assessments on inpatients outside a research setting, given how quickly they are discharged after an acute coronary syndrome. However, our results suggest that frailty status provides valuable prognostic information.

Frailty and other geriatric conditions

Frailty, cognitive impairment, comorbidity, physical disability, and instrumental disability constitute the main geriatric conditions. The prognostic implications of each of

Table VI. Modification of the predictive models after adding the Green score to the clinical model and to the GRACE score

Mortality		
	Clinical model	Clinical model + Green ≥ 5
Hasmer-Lemeshow	0.753	0.124
AUC	0.823	0.846
IDI (95% CI)		4.0 (0.8-9.0)
Risk category, NRI (95% CI)		26.3 (1.4-43.5)
	GRACE	GRACE + Green ≥ 5
Hasmer-Lemeshow	0.450	0.381
AUC	0.726	0.776
IDI (95% CI)		6.8 (2.5-13.0)
Risk category NRI (95% CI)		50.5 (11.1-82.8)
Death/AMI		
	Clinical model	Clinical model + Green ≥ 5
Hasmer-Lemeshow	0.626	0.588
AUC	0.748	0.756
IDI (95% CI)		1.6 (-0.1-5.9)
Risk category NRI (95% CI)		8.0 (-4.2-36.4)
	GRACE	GRACE + Green ≥ 5
Hasmer-Lemeshow	0.467	0.676
AUC	0.602	0.644
IDI (95% CI)		5.0 (1.6-10.5)
Risk category NRI (95% CI)		39.2 (1.2-67.8)

Abbreviation: AMI, Acute myocardial infarction.

them have been investigated in a variety of medical scenarios and all predicted an adverse outcome in the elderly.^{5,7,9,14,19,23-26} We have analyzed these conditions in the setting of acute coronary syndrome. Although frailty, cognitive impairment, and comorbidity separately demonstrated predictive value, frailty was the only independent predictor. Conceivably, frailty status captures some of the properties of other geriatric conditions. Indeed, physical disability is one of the items of the Green score. Likewise, other items like malnutrition, gait speed, and grip strength are strongly influenced by the cognitive status and the presence of comorbidities.

The geriatric conditions were mainly associated with mortality, suggesting their relationship with a global increased vulnerability more than with the atherosclerosis disease itself. After adjusting for frailty, age did not predict mortality. This highlights the differences between chronologic and biologic ages. Therefore, frailty should be considered before age for risk stratification in the elderly.

Limitations

This study has some limitations. (1) Our findings represent a single-center experience, and therefore, their generalizability cannot be proved. Although the prognostic impact of frailty status is widely accepted, the best tool for its characterization remains to be investigated. In this sense, our results suggest that the Green score performs well after an acute coronary syndrome. (2) Assessment of geriatric conditions at discharge is a limitation. Acute illness can impact aging assessments, such that disease acuity may

contribute as well as prior aging health status; therefore, we cannot eliminate this potential confounding. (3) Geriatric conditions can wax and wane (eg, cognitive impairment can worsen during acute hospitalization), and this study contains no longitudinal data on geriatric impairments. (4) Surgical patients were excluded from the study sample.

Conclusions

Geriatric conditions are strong predictors of worse outcome, mainly mortality, after acute coronary syndrome. Frailty captures most of the prognostic information. Among the frailty indexes, the Green score performed better than the Fried score. Medical care should deal with well-known risk factors in acute coronary syndromes, but also with geriatric conditions, frailty in particular.

Acknowledgements

The authors thank Gemma Romero for her work performing the tests for the evaluation of the geriatric conditions.

References

- Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, et al. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *J Am Med Assoc* 2004;291:2727-33.
- Fox KAA, Dabbous OH, Goldberg RJ, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *Br Med J* 2006;333:1091-4.
- Antman E, Cohen M, Bernink PJLM, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI. A method for prognostication and therapeutic decision making. *J Am Med Assoc* 2000;284:835-42.
- Fried LP, Ferrucci L, Darer J, et al. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. *J Gerontol Med Sci* 2004;59:255-63.
- Chaudhry SI, Wang Y, Gill TH, et al. Geriatric conditions and subsequent mortality in older patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:309-16.
- Singh M, Alexander K, Roger V, et al. Frailty and its potential relevance to cardiovascular care. *Mayo Clin Proc* 2008;83:1146-53.
- Ekerstad N, Swahn E, Janzon M, et al. Frailty is independently associated with short-term outcomes for elderly patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Circulation* 2011;124:2397-404.
- Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol Med Sci* 2001;56:M146-56.
- Green Ph, Woglom AE, Genevex Ph, et al. The impact of frailty status on survival after transcatheter aortic valve replacement in older adults with severe aortic stenosis. A single-center experience. *J Am Coll Cardiol Intv* 2012;5:974-81.
- Mahoney FI, Barthel D. Functional evaluation: the Barthel Index. *Md State Med J* 1965;14:56-61.

11. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *The Gerontologist* 1969;9:179-86.
12. Erkinjuntti T, Sulkava R, Wikström J, et al. Short portable mental status questionnaire as a screening test for dementia and delirium among the elderly. *J Am Geriatr Soc* 1987;35:412-6.
13. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40:373-83.
14. Sanchis J, Núñez J, Bodí V, et al. Influence of comorbidities on one-year outcomes in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Mayo Clin Proc* 2011;86:291-6.
15. Royston P, Parmar MK. Flexible parametric proportional-hazards and proportional-odds models for censored survival data, with application to prognostic modelling and estimation of treatment effects. *Stat Med* 2002;21:2175-97.
16. Steyerberg EW, Van Calster B, Pencina MJ. Performance measures for prediction models and markers: evaluation of predictions and classifications. *Rev Esp Cardiol* 2011;64:788-94.
17. Newman AB, Gottdiener JS, McBumie MA, et al. Associations of subclinical cardiovascular disease with frailty. *J Gerontol Med Sci* 2001;56:M158-66.
18. Afilalo J, Karunanathan S, Eisenberg MJ, et al. Role of frailty in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2009;103:1616-21.
19. Singh M, Rihal Ch S, Lennon RJ, et al. Influence of frailty and health status on outcomes in patients with coronary disease undergoing percutaneous revascularization. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2011;4:496-502.
20. Afilalo J, Eisenberg MJ, Morin J-F, et al. Gait speed as an incremental predictor of mortality and major morbidity in elderly patients undergoing cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1668-76.
21. Newman AB, Simonsick EM, Naydeck BL, et al. Association of long-distance corridor walk performance with mortality, cardiovascular disease, mobility limitation, and disability. *J Am Med Assoc* 2006;295:2018-26.
22. Purser JL, Kuchibhatla MN, Fillenbaum GG, et al. Identifying frailty in hospitalized older adults with significant coronary artery disease. *JAGS* 2006;54:1674-81.
23. Graham M, Galbraith D, O'Neil D, et al. Frailty and outcome in elderly patients with acute coronary syndrome. *Can J Cardiol* 2013;1610-5.
24. Núñez J, Núñez E, Fácila L, et al. Prognostic value of charlson comorbidity index at 30 days and 1 year after acute myocardial infarction. *Rev Esp Cardiol* 2004;57:842-9.
25. O'Donnell M, Teo K, Gao P, et al. Cognitive impairment and risk of cardiovascular events and mortality. *Eur Heart J* 2012;33:1777-86.
26. Carro A, Bastianen R, Kaski JC. Cardiovascular disease in the elderly: comment. *Rev Esp Cardiol* 2012;65:196-200.

A.5. Publicación no directamente relacionadas

ORIGINAL ARTICLE

Influence of Comorbid Conditions on One-Year Outcomes in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome

JUAN SANCHIS, MD; JULIO NÚÑEZ, MD; VICENTE BODÍ, MD; EDUARDO NÚÑEZ, MD;
ANA GARCÍA-ALVAREZ, MD; CLARA BONANAD, MD; ANDER REGUEIRO, MD; XAVIER BOSCH, MD;
MAGDA HERAS, MD; JOAN SALA, MD; OSCAR BIELSA, MD; AND ANGEL LLÁCER, MD

OBJECTIVE: To investigate comorbid conditions with prognostic influence in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome (NSTEMACS).

PATIENTS AND METHODS: The study group consisted of a derivation cohort of 1017 patients (admitted from October 1, 2002, through October 1, 2008) and an external validation cohort of 652 patients (admitted from February 1, 2006, through September 30, 2009). Comorbid conditions, including risk factors and components of the Charlson comorbidity index (ChCI) and coronary artery disease-specific index, were recorded. The main outcome was one-year mortality.

RESULTS: During follow-up, 103 patients died. After adjusting for variables associated with NSTEMACS characteristics (base model), 5 comorbid conditions predicted mortality: severe or mild renal failure (hazard ratio [HR], 2.9 and HR, 1.6, respectively), dementia (HR, 3.1), peripheral artery disease (HR, 2.0), previous heart failure (HR, 2.6), and previous myocardial infarction (HR, 1.4). A simple comorbidity index (SCI) was developed using these variables, (per point: HR, 1.6; 95% confidence interval, 1.4-1.8; $P=0.001$). Adding the SCI, Charlson comorbidity index, or coronary artery disease-specific index to the base model resulted in a gain of 6.58%, 5.00%, and 4.04%, respectively, in discriminative ability ($P=0.001$), without significant differences among the 3 indices. In patients with comorbid conditions, the highest risk period was in the first weeks after NSTEMACS. The strength of the association between SCI and mortality rate was similar in the external validation cohort (HR, 1.3; 95% confidence interval, 1.1-1.6; $P=0.001$).

CONCLUSION: Renal dysfunction, dementia, peripheral artery disease, previous heart failure, and previous myocardial infarction are the comorbid conditions that predict mortality in NSTEMACS. A simple index using these variables proved to be as accurate as the more complex comorbidity indices for risk stratification. In-hospital management of patients with comorbid conditions merits further investigation.

Mayo Clin Proc. 2011;86(4):291-296

CAD = coronary artery disease; ChCI = Charlson comorbidity index; CI = confidence interval; GFR = glomerular filtration rate; HR = hazard ratio; IDI = Integrated Discrimination Improvement; LVEF = left ventricular ejection fraction; NSTEMACS = non-ST-segment elevation acute coronary syndrome; SCI = simple comorbidity index

Patients of advanced age constitute a high proportion of the population hospitalized for an acute coronary syndrome.¹ Many of them have comorbid conditions that could have a profound effect on their management and prognosis. The Charlson comorbidity index (ChCI) and the coronary artery disease (CAD)-specific index based on the ChCI are the comorbidity indices used in cardiac patients.^{2,4} Both indices have been shown to predict mortality in a variety of ischemic heart disease scenarios⁵⁻⁹; however, the ChCI was

derived from patients admitted to an internal medicine service with a wide spectrum of diseases other than acute coronary syndrome.² However, despite the known importance of comorbid conditions, they are rarely documented, and consequently not used, in clinical trials and registries.¹⁰⁻¹⁵ One of the reasons could be the complex scoring system of the mentioned indices, which involve many variables with different assignation of points. Conceivably, patients with acute coronary syndromes could show a more restrictive range of comorbid conditions.

The current study included consecutive patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome (NSTEMACS) from 2 centers, defined as the derivation and external validation cohorts. Its aim was to identify the comorbid conditions that were more prevalent and had greater prognostic relevance in patients with NSTEMACS. The ultimate goal was to provide clinicians a tool with which they could evaluate the effect of given comorbid conditions on the prognosis of patients hospitalized with NSTEMACS. Conceivably, further studies could test different therapeutic approaches across comorbidity status.

PATIENTS AND METHODS

DERIVATION COHORT

This prospective cohort consisted of 1017 consecutive patients admitted to the Hospital Clínic Universitari (Valèn-

From the Cardiology Department, INCLIVA, University Clinic Hospital, Medicine Department, University of València, València, Spain (J.S., J.N., V.B., E.N., C.B., A.L.); Cardiology Department, Hospital Clínic-IDIBAPS, University of Barcelona, Barcelona, Spain (A.G.-A., A.R., X.B., M.H.); Cardiology Department, University Hospital Dr. Josep Trueta, Girona, Spain (J.S.); and Research Group on Cardiovascular Genetics and Epidemiology, Research Program in Inflammatory and Cardiovascular Disorders, Institut Municipal d'Investigació Mèdica, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain (O.B.).

This work was supported in part by the Ministerio de Ciencia e Innovación, Instituto de Salud Carlos III (FEDER), Red HERACLES RD06/0009. Drs Sanchis, Bosch, and Heras were also supported by a grant (FIS PI080634; Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain).

Drs García-Alvarez, Regueiro, Bosch, and Heras received an unrestricted grant from GlaxoSmithKline for assembling the validation cohort.

An earlier version of this article appeared Online First.

Individual reprints of this article are not available. Address correspondence to Juan Sanchis, MD, Cardiology Department, University Clinic Hospital, Medicine Department, University of València, Blasco Ibáñez 17, 46010 València, Spain (sanchis_juafon@gva.es).

© 2011 Mayo Foundation for Medical Education and Research

Mayo Clin Proc. • April 2011;86(4):291-296 • doi:10.4065/mcp.2010.0702 • www.mayoclinicproceedings.com

291

For personal use. Mass reproduce only with permission from Mayo Clinic Proceedings.

COMORBIDITY PREDICTIVE OF MORTALITY IN NSTEMACS

cia) with an NSTEMACS, from October 1, 2002, to October 1, 2008. All patients presented to the emergency department with acute chest pain. The diagnosis of NSTEMACS was made by meeting at least 1 of the following criteria: (1) ST-segment depression (≥ 1 mm) on initial or subsequent electrocardiography; (2) troponin I elevation at any determination (>0.20 ng/mL; Dimension assay, Dade Behring, Newark, DE); or (3), in the absence of the 2 previous criteria, evidence of ischemia on noninvasive stress tests or of significant stenosis on coronary angiography.¹⁶⁻¹⁸ The only exclusion criteria were persistent ST-segment elevation or previous known heart disease other than CAD (eg, cardiac valve disease or cardiomyopathy).

During hospitalization, invasive management was recommended at our institution once the diagnosis was established; however, the final decision on cardiac catheterization was left up to the attending cardiologist. Measurement of left ventricular ejection fraction (LVEF) using echocardiography was also recommended.

DATA COLLECTION

The following data were collected at admission: demographic data, such as age and sex; acute coronary syndrome presentation characteristics, such as admission heart failure, ST-segment depression, troponin elevation, and admission white blood cell count; and the presence of comorbid conditions, defined as previous medical conditions that could influence outcome, including coronary risk factors and all components of the ChCI.³ The ChCI and the CAD-specific index were calculated using the appropriate weights.^{3,4} The definitions of the variables were those used in the ChCI.^{2,3} The presence of dementia (defined as a long-standing cognitive defect) was determined using information from the physician and a questionnaire administered by a trained nurse. Anemia was defined as a hemoglobin concentration of less than 12 g/dL for men or less than 13 g/dL for women (to convert to g/L, multiply by 10).

OUTCOMES

The main outcome was total mortality at one-year follow-up. The secondary end point was death or acute myocardial infarction. All except 4 patients completed follow-up.

EXTERNAL VALIDATION COHORT

This cohort consisted of 652 consecutive patients with NSTEMACS admitted to the Hospital Clínic of Barcelona from February 1, 2006, to September 30, 2009. The primary and secondary end points were recorded at 6-month follow-up.

STATISTICAL ANALYSES

Categorical variables are reported as absolute values (percentages). Age was scaled to years divided by 10. White

blood cell count was dichotomized using the threshold at the fourth quartile ($>10 \times 10^9/L$); moreover, this cut point provided prognostic value in a previous study.¹⁹ Three categories of renal function status were considered depending on the glomerular filtration rate (GFR)²⁰: greater than 50, 20-50, and less than 20 mL/min/1.73 m². The GFR was estimated using the Modification of Diet in Renal Disease and Chronic Kidney Disease Epidemiology equations.²¹

Univariate analysis was performed to investigate the association between the collected data and outcome. Variables that were significant at $P < .05$ were introduced in a Cox regression model (backward conditional method with removal criterion if $P > .15$). The hazard ratios (HRs) and 95% confidence intervals (CIs) were calculated. A simple comorbidity index (SCI) was created using the comorbidity variables that were independently associated with the outcome by assigning 1 or 2 points according to the weight of their HR (1 point: HR, 1-2; 2 points: HR, 2-3).

The added prognostic value of each of these comorbidity indices was calculated and compared against the base model. Likewise, the SCI model's performance was tested in the external validation cohort. The base model included age, sex, admission heart failure, ST-segment depression, and white blood cell count greater than $10 \times 10^9/L$. Models' performances were evaluated using the following discrimination and calibration measures: Brier score and scaled Brier score, Nagelkerke R^2 , C-statistic, integrated discrimination improvement (IDI) index, calibration slope, and Hosmer-Lemeshow test for goodness of fit. Adjustment for multiple comparisons was performed for the IDI indices comparisons among models. The patient population was divided into 3 groups according to SCI score, and the cumulative rate of mortality was compared among them using Kaplan-Meier curves.

Left ventricular ejection fraction was measured in 955 patients, and its role in prognosis was analyzed. Three subgroups were distinguished: normal LVEF ($>55\%$), moderately depressed LVEF ($<55\%$ but $>40\%$), and severely depressed LVEF ($<40\%$).

Because invasive management could have influenced the outcome in a sensitivity analysis, the predictive value of the SCI was additionally adjusted to take into consideration those who underwent cardiac catheterization at the index hospitalization.

All statistical analyses were performed using STATA 11.1 (STATA Corp, College Station, TX) and R 2.11.1 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) with Hmisc, version 3.8-3 (available at <http://biostat.mc.vanderbilt.edu/wiki/Main/Hmisc>) and Design, version 2.3-0 (available at <http://biostat.mc.vanderbilt.edu/Design>) packages from Harrell's library.

RESULTS

The mean \pm SD age of patients in the derivation cohort was 68 ± 13 years, and 668 (66%) were men. Admission heart failure was observed in 12% of the patients, ST-segment depression in 38%, troponin elevation in 68%, and white blood cell count greater than $10 \times 10^9/L$ in 31%. Table 1 summarizes the comorbid conditions of the patient population. Some of the comorbid conditions that are components of the ChCI had very low prevalence: acquired immunodeficiency syndrome, 6 patients; mild liver disease, 7 patients; severe liver disease, 8 patients; and metastatic solid tumor, 2 patients.

Of the 1017 patients in the derivation cohort, 725 patients (71%) underwent coronary angiography, and 450 (44%) were revascularized. At discharge, 88% of the patients received aspirin; 44%, clopidogrel; 68%, statins; 75%, β -blockers; and 63%, angiotensin-converting enzyme inhibitors.

During follow-up, 103 patients (10%) died, and 197 (19%) died or experienced an acute myocardial infarction.

MULTIVARIATE ANALYSIS

Table 2 shows the results of the multivariate analysis. Age, male sex, heart failure, ST-segment depression, and white blood cell count greater than $10 \times 10^9/L$ were independently associated with mortality. Furthermore, renal failure (severe dysfunction [GFR <20 vs >50 mL/min/1.73 m²]: HR, 2.9; 95% CI, 1.5-5.9; $P=.01$; mild dysfunction [GFR 20-50 vs >50 mL/min/1.73 m²]: HR, 1.6; 95% CI, 1.1-2.6; $P=.04$), dementia (HR, 3.1; 95% CI, 1.2-8.2; $P=.01$), peripheral artery disease (HR, 2.0; 95% CI, 1.2-3.3; $P=.01$), previous history of heart failure (HR, 2.6; 95% CI, 1.6-4.3; $P=.0001$), and previous myocardial infarction (HR, 1.4; 95% CI, 0.9-2.1; $P=.10$) emerged as the most important and independent comorbid factors predicting mortality. These 5 variables were used to construct an SCI, assigning 2 points to severe renal dysfunction, dementia, previous history of heart failure, and peripheral artery disease, and 1 point to mild renal failure or previous myocardial infarction.

COMPARISON OF THE COMORBIDITY INDICES

All 3 comorbidity indices predicted outcome in the multivariate models: the SCI (per point: HR, 1.6; 95% CI, 1.4-1.8; $P=.0001$), the ChCI (per point: HR, 1.3; 95% CI, 1.2-1.4; $P=.0001$), and the CAD-specific comorbidity index (per point: HR, 1.2; 95% CI, 1.1-1.2; $P=.0001$). Table 3 shows all performance measures (overall, discrimination, and calibration) for each final model. All 3 multivariate models that included one of the comorbidity indices (SCI, ChCI, or the CAD-specific index) showed higher discriminative ability than the base model, as judged by the IDI indices (6.58%,

TABLE 1. Comorbid Conditions Among Patients in the Derivation Cohort (N=1017)^a

Current smoker	243 (24)
Hypertension	656 (65)
Hypercholesterolemia	494 (49)
Diabetes	404 (40)
Family history of ischemic heart disease	60 (6)
Previous myocardial infarction	249 (24)
Previous coronary stenosis	197 (19)
Previous coronary angioplasty	85 (8)
Previous coronary surgery	74 (7)
Previous admission for heart failure	75 (7)
Peripheral artery disease	93 (9)
Cerebrovascular disease	81 (8)
Chronic pulmonary disease	85 (8)
Diabetes with end-organ damage	59 (6)
Mild renal failure ^b	218 (21)
Severe renal failure ^b	27 (3)
Cancer	59 (6)
Rheumatic disease	65 (6)
Peptic ulcer disease	42 (4)
AIDS	6 (0.6)
Mild liver disease	7 (0.7)
Severe liver disease	8 (0.8)
Hemiplegia	15 (1.5)
Dementia	14 (1.4)
Metastatic solid tumor	2 (0.2)
Anemia ^c	195 (19)

^a Data are provided as number (percentage) of patients. Definitions of variables (comorbid conditions) are the same as those used in the Charlson comorbidity index.²³

^b Mild renal failure is defined as a glomerular filtration rate of 20-50 mL/min/1.73 m², and severe renal failure is defined as a glomerular filtration rate of <20 mL/min/1.73 m².

^c Anemia is defined as a hemoglobin concentration of <12 g/dL for men or <13 g/dL for women (to convert to g/L, multiply by 10).

5.00%, and 4.04%, respectively; $P<.001$ for all comparisons). Nevertheless, no statistically significant differences in the IDI indices were found among their comparisons (SCI vs ChCI, 1.57%; $P=.16$; SCI vs CAD-specific index, 2.25%; $P=.10$; ChCI vs CAD-specific index, 0.68%;

TABLE 2. Multivariate Analysis for One-Year Mortality^a

Variable	Hazard ratio (95% CI)	P value
Age (y/10)	1.7 (1.4-2.2)	.0001
Male sex	1.6 (1.0-2.5)	.06
Heart failure at admission	2.4 (1.5-4.0)	.0001
ST-segment depression	1.6 (1.1-2.5)	.01
White blood cell count $>10 \times 10^9/L$	1.9 (1.2-2.8)	.01
Comorbid conditions		
Previous MI	1.4 (0.9-2.1)	.10
Previous heart failure	2.6 (1.6-4.3)	.0001
Peripheral artery disease	2.0 (1.2-3.3)	.01
Dementia	3.1 (1.2-8.2)	.01
Renal failure ^b		
Mild	1.6 (1.1-2.6)	.04
Severe	2.9 (1.5-6.0)	.01

^a CI = confidence interval; MI = myocardial infarction.

^b Mild renal failure is defined as a glomerular filtration rate of 20-50 mL/min/1.73 m², and severe renal failure is defined as a glomerular filtration rate of <20 mL/min/1.73 m².

COMORBIDITY PREDICTIVE OF MORTALITY IN NSTEMIACS

TABLE 3. Comparison of the Performance of Comorbidity Indices in the Derivation (N=1017) and Validation Cohorts (N=652)^{a,b}

Performance measure	Derivation cohort				External validation of SCI model
	Base model	ChCI	CAD-SI	SCI	
Overall					
Brier	7.6	7.0	7.1	6.9	6.3
Brier-scaled	16.4	22.4	21.3	23.6	12.2
R ² (Nagelkerke)	26.1	31.1	30.0	33.0	24.4
Discrimination					
C-statistic	82.3	83.7	83.3	84.8	83.1
Discrimination slope	17.1	22.1	21.1	23.6	16.4
IDI (P value)	NA	5.00 ^c	4.04 ^c	6.58 ^c	NA
Calibration					
Calibration slope	1	1	1	1	1.023
H-L test (P value)	.87	.70	.47	.80	.60

^a CAD-SI = coronary artery disease-specific index; ChCI = Charlson comorbidity index; H-L = Hosmer-Lemeshow statistics for goodness of fit; IDI = integrated discrimination improvement; NA = not applicable; SCI = simple comorbidity index.

^b Data are provided as percentages unless indicated otherwise.

^c Compared with the base model.

P=.45.) The SCI also predicted death or myocardial infarction (per point: HR, 1.3; 95% CI, 1.2-1.5; P=.0001).

RISK STRATIFIED BY COMORBID CONDITIONS

The distribution of the SCI scores for the patient population was as follows: 0 points, 560 patients; 1 or 2 points, 327 patients; and 3 or more points, 130 patients. Mortality progressively increased as the number of points increased, from 3.6% in the lowest-comorbidity category to 11% (HR, 1.7; 95% CI, 1.0-3.1; P=.06) and 36% (HR, 4.8; 95% CI, 2.7-8.5; P=.0001) in the intermediate- and high-comorbidity categories. The Figure depicts the Kaplan-Meier curve for each category. The greatest separation between

the curves occurs within the first weeks after NSTEMIACS. The same pattern was observed for the end point of death or acute myocardial infarction: 11%, 22% (HR, 1.6; 95% CI, 1.1-2.2; P=.02), and 49% (HR, 2.9; 95% CI, 1.9-4.3; P=.0001).

PROGNOSTIC INFLUENCE OF LVEF

The influence of LVEF was investigated in the 955 patients in whom it was measured. Moderate (HR, 1.7; 95% CI, 1.0-2.9; P=.04) and severe (HR, 2.5; 95% CI, 1.5-4.3; P=.001) LVEF depression predicted mortality. After adjusting for LVEF, the SCI maintained its prognostic value (per point: HR, 1.6; 95% CI, 1.4-1.8; P=.0001).

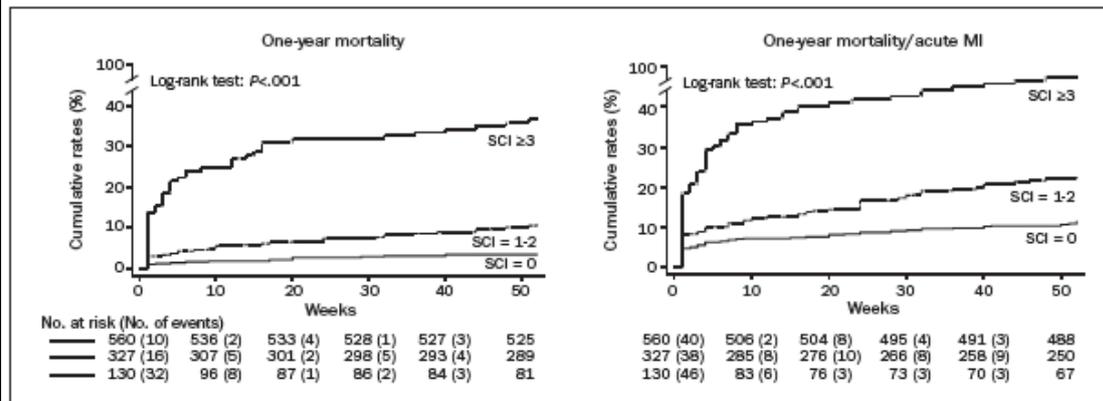


FIGURE. One-year mortality (left) and one-year mortality or acute myocardial infarction (MI) (right), stratified by the simple comorbidity index (SCI).

INVASIVE MANAGEMENT

Cardiac catheterization use decreased as comorbidity increased, from 83% in the low-comorbidity category to 67% and 36% in the intermediate- and high-comorbidity categories ($P=0.001$). After management strategy was introduced in the predictive model, however, both invasive management (HR, 0.5; 95% CI, 0.3-0.8; $P=0.01$) and the SCI (per point: HR, 1.5; 95% CI, 1.3-1.7; $P=0.0001$) were associated with mortality.

VALIDATION COHORT

In the validation cohort, 51 patients (8%) died and 72 (11%) died or experienced myocardial infarction. Patient distribution according to the SCI showed a gradient of risk from the subgroup at low risk (3% mortality) to those at intermediate (8%) and high (20%) risk ($P=0.0001$). Table 3 shows the performance of the SCI model in the derivation and validation cohorts. As expected, the model's performance in the validation cohort was less good than in the derivation cohort, according to R^2 (24.4% vs 33.0%) and scaled Brier scores (12.2% vs 23.6%). Furthermore, the C-statistic slightly decreased (from 0.848 to 0.831), indicating lower discriminative ability when this prediction model is refitted in a population different from the one in which it was developed. The calibration slope was close to 1, which precludes the need for shrinkage of the regression coefficients in the prediction model (to correct for overfitting). The Hosmer-Lemeshow test was not significant. Overall, and on the basis of these external validation parameters, the generalizability and transportability of our prediction model is credible and robust. Moreover, when the SCI model was refitted in the validation cohort, it was independently associated with mortality (per point: HR, 1.3; 95% CI, 1.1-1.6; $P=0.001$) and death or myocardial infarction (per point: HR, 1.3; 95% CI, 1.1-1.5; $P=0.0001$).

DISCUSSION

Our findings suggest that renal failure, dementia, and history of cardiovascular disease, such as peripheral artery disease, previous heart failure, or previous myocardial infarction, are the comorbid conditions with the greatest effect on prognosis in NSTEMACS. A simple index constructed with these variables proved to be as accurate as wider previously reported comorbidity indices, such as the ChCI and the CAD-specific index,²⁴ for patient reclassification purposes.

COMORBIDITY INDICES

The ChCI, created in 1987 and adapted to code diagnosis data in 1993, is the best-known comorbidity index²³; however, its complexity discourages its use. It includes 17 variables, each of which is scored on a range of 1 to 6 points,

and has demonstrated prognostic value in acute coronary syndromes.^{5,6} More recently, the CAD-specific index was introduced to facilitate the application of the ChCI.⁴ Based on the ChCI, the CAD-specific index reduced the number of variables to 10 and used a scoring system that ranged from 1 to 7 points. Our index represents a further simplification. The superior simplicity can be explained by the population on which each of the indices is based. The ChCI was based on a general medicine population with many comorbid conditions that are rarely observed in patients with acute coronary syndromes. In contrast, the CAD-specific index was calculated from patients with stable CAD referred for cardiac catheterization. Our index was derived from an NSTEMACS population, which is very different from the populations of both ChCI and of the CAD-specific index.

COMORBIDITY VARIABLES

Comorbidity variables are not considered in any of the scores derived from clinical trials,¹⁰⁻¹² which typically have included young persons with a lower-risk profile,²² and are scantily represented in registries including nonselected patients admitted with acute coronary syndromes.¹³⁻¹⁵ In a recent study, renal failure proved to be a powerful predictor of mortality in NSTEMACS.²³ Previous myocardial infarction or heart failure signals the impairment of ventricular function, whereas peripheral artery disease implies wide atherosclerotic involvement. Dementia was a strong predictor of mortality in patients hospitalized for heart failure.²⁴ The impairment of functional status, measured by urinary incontinence and assisted mobility, has also been associated with one-year mortality after acute myocardial infarction.²⁵ All of these conditions could be markers of frailty and are associated with decreased resistance and increased vulnerability to stressors.²⁶ Because the number of patients of advanced age admitted with an acute coronary syndrome is increasing, evaluation of geriatric conditions should be incorporated into the prognosis assessment.

INVASIVE MANAGEMENT

The cardiac catheterization rate was lower in patients with higher comorbidity, and this could have influenced the results. The paradox of applying maximum resources to lower-risk patients is a constant in national and international registries of NSTEMACS.^{15,27,28} This attitude may be rooted in the perception that patients with comorbid conditions do not benefit from invasive management or are poor candidates for revascularization. As observed in the Figure, most events occurred early after NSTEMACS in patients with comorbid conditions, suggesting that therapeutic management during hospitalization could be of key importance. Although the predictive value of comorbid conditions persisted after adjusting for cardiac catheterization use, the

COMORBIDITY PREDICTIVE OF MORTALITY IN NSTEMACS

poor short-term prognosis of patients stratified as high risk because of comorbid conditions leads us to speculate that an invasive approach could have potential benefit in this population.

STUDY LIMITATIONS

This study has some limitations. First, we did not collect admission systolic blood pressure and heart rate, and these indicators of hemodynamic impairment have prognostic value in NSTEMACS.¹¹ This limitation was overcome in part by adjusting the predictive models for admission heart failure and LVEF. Second, this is an observational study from 2002 to 2008, and the medical treatment at discharge does not reflect the current guidelines for NSTEMACS. This sub-optimal adherence to the guidelines has also been observed in other registries, especially in older people.¹⁴

CONCLUSION

Predictive models that include comorbidity indicators have the greatest discriminative accuracy for risk stratification after NSTEMACS. The current study shows that a simple comorbidity assessment using 5 variables improves patient risk classification. The optimal management of NSTEMACS patients with comorbid conditions warrants further investigation.

The authors thank Harlan Krumholz, MD, and Jaume Marrugat, MD, PhD, for their comments on the submitted manuscript, and Gemma Romero and Laura González for the management of the database.

REFERENCES

- Devlin G, Gore JM, Elliott J, et al. Management and 6-month outcomes in elderly and very elderly patients with high-risk non-ST-elevation acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events. *Eur Heart J*. 2008;29(10):1275-1282.
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, McKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-383.
- Romano PS, Roos LL, Jollis JG. Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative data: differing perspectives. *J Clin Epidemiol*. 1993;46(10):1075-1079.
- Sachdev M, Sun JL, Tsiatis AA, Nelson CL, Mark DB, Jollis JG. The prognostic importance of comorbidity for mortality in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(4):576-582.
- Jacobs DR, Kroenke C, Crow R, et al. PREDICT: a simple risk score for clinical severity and long-term prognosis after hospitalization for acute myocardial infarction or unstable angina: the Minnesota Heart Survey. *Circulation*. 1999;100(6):599-607.
- Núñez JE, Núñez E, Facila L, et al. Prognostic value of charlson comorbidity index at 30 days and 1 year after acute myocardial infarction. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57(9):842-849.
- Fácila Rubio L, Núñez Villota J, Bertomeu González V, et al. Influence of comorbidity on admission management and pharmacological treatment prescribed at discharge in acute myocardial infarction. *Med Clin (Barc)*. 2005;124(12):447-450.
- Chirinos JA, Verán A, Zambrano JP, et al. Evaluation of comorbidity scores to predict all-cause mortality in patients with established coronary artery disease. *Int J Cardiol*. 2007;117(1):97-102.
- Singh M, Rihal CS, Roger VL, et al. Comorbid conditions and outcomes after percutaneous coronary intervention. *Heart*. 2008;94(11):1424-1428.
- Antman EM, Cohen M, Bernink PJLM, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA*. 2000;284(7):835-842.
- Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW, et al. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation: results from an international trial of 9461 patients. *Circulation*. 2000;101(22):2557-2567.
- Lagerqvist B, Diderholm E, Lindahl B, et al. FRISC score for selection of patients for an early invasive treatment strategy in unstable coronary artery disease. *Heart*. 2005;91(8):1047-1052.
- Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, et al. Global Registry of Acute Coronary Events Investigators. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med*. 2003;163(19):2345-2353.
- Bhatt DL, Roe MT, Peterson ED, et al. CRUSADE Investigators. Utilization of early invasive management strategies for high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the CRUSADE quality improvement initiative. *JAMA*. 2004;292(16):2096-3104.
- Ferreira-González I, Permyer-Miralda G, Marrugat J, et al. MASCARA Study Research Team. MASCARA (Manejo del Síndrome Coronario Agudo. Registro Actualizado) Study. General findings [article in English, Spanish]. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61(8):803-816.
- Sanchis J, Bodí V, Llacer A, et al. Emergency room risk stratification of patients with chest pain without ST segment elevation. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56(10):955-962.
- Sanchis J, Bodí V, Núñez J, et al. New risk score for patients with acute chest pain, non-ST-segment deviation and normal troponin concentrations: a comparison with the TIMI risk score. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(3):443-449.
- Cortell A, Sanchis J, Bodí V, et al. Non-ST-elevation acute myocardial infarction with normal coronary arteries: predictors and prognosis. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62(11):1260-1266.
- Sanchis J, Bodí V, Núñez J, et al. Prognostic usefulness of white blood cell count on admission and one-year outcome in patients with non-ST-segment elevation acute chest pain. *Am J Cardiol*. 2006;98(7):885-889.
- Ford I, Bezlyak V, Stott DJ, et al. Reduced glomerular filtration rate and its association with clinical outcome in older patients at risk of vascular events: Secondary analysis. *PLoS Med*. 2009;6(1):e16.
- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604-612.
- Bosch X, Delgado V, Verbal F, et al. Causes of ineligibility in randomized controlled trials and long-term mortality in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Int J Cardiol*. 2008;124(1):86-91.
- Goldenberg I, Subirana I, Boyko V, et al. Relation between renal function and outcomes in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: real-world data from the European Public Health Outcome and Indicators Collection Project. *Arch Intern Med*. 2010;170(10):888-895.
- Chaudhry SI, Wang Y, Gill TM, Krumholz HM. Geriatric conditions and subsequent mortality in older patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(4):309-316.
- Krumholz HM, Chen J, Chen YT, Wang Y, Radford MJ. Predicting one-year mortality among elderly survivors of hospitalization for an acute myocardial infarction: results from the cooperative cardiovascular project. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(2):453-459.
- Singh M, Reeder GS, Jacobsen SJ, Weston S, Killian J, Roger VL. Frailty and its potential relevance to cardiovascular care. *Mayo Clin Proc*. 2008;83(10):1146-1153.
- Tricoci P, Peterson ED, Mulgund J, et al. Temporal trends in the use of early cardiac catheterization in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome (results from CRUSADE). *Am J Cardiol*. 2006;98(9):1172-1176.
- Fox KAA, Anderson FA, Dabbous OH, et al. Intervention in acute coronary syndromes: do patients undergo intervention on the basis of their characteristics? The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Heart*. 2007;93(2):177-182.