



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Programa de Doctorado: Biología Molecular, Biomedicina e Investigación Clínica
Línea de Investigación: Investigación Clínica
Sevilla (España)

**“Impacto de la fragilidad en los resultados de la
revascularización coronaria en pacientes ancianos con
síndrome coronario agudo”**

Memoria para optar al grado de Doctor en Medicina

por la Universidad de Sevilla

Pedro Joaquín Caravaca Pérez

Sevilla, 2021

“No le temas al fracaso, que no te hará más débil, sino más fuerte”

- Abraham Lincoln -

A Carol, a Pedrito y a Marina,

mi razón de ser, el motor de mi vida ...

Prof. Dr. D. Victor Sánchez Margalet

Profesor Titular de Bioquímica Clínica de la Facultad de Medicina de Sevilla

Director del Departamento de Bioquímica Médica, Biología Molecular e Inmunología de la Universidad de Sevilla

Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla

Dr. D. Alejandro Recio Mayoral

Facultativo Especialista de Área de Cardiología

Servicio de Cardiología

Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla

**Autorización del director y tutor de la Tesis Doctoral para su
presentación**

CERTIFICAN

Que bajo su dirección, **Don Pedro Joaquín Caravaca Pérez** ha realizado la Tesis Doctoral:

***“IMPACTO DE LA FRAGILIDAD EN LOS RESULTADOS DE LA REVASCULARIZACIÓN
CORONARIA EN PACIENTES ANCIANOS CON SINDROME CORONARIO AGUDO”***

dentro del programa de Doctorado de *“Biología Molecular, Biomedicina e Investigación Clínica”*; línea de investigación: *“Investigación Clínica”* y que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para su presentación y defensa para poder optar al GRADO DE DOCTOR en MEDICINA.

Lo que firmamos, para dar cumplimiento a los Reales Decretos 185/1985, en Sevilla a 10 de Febrero de 2021.

FIRMAS

Fdo.: Dr. Víctor Sánchez Margalet

Fdo.: Dr. Alejandro Recio Mayoral

Agradecimientos

Esta tesis es el resultado del esfuerzo de muchas personas, que de forma directa o indirecta han aportado su granito de arena para que culminase este proyecto. Personas imprescindibles, desinteresadas y enormemente valiosas, que sin su ayuda JAMÁS hubiese conseguido terminar mi tesis:

- Mis padres, todo lo que soy os lo debo a vosotros. Me habeis dado la vida, la educación y habéis moldeado, con mucho esfuerzo, mi personalidad.
- Carolina, eres la mujer de mi vida, sin ti no sería nada.
- Pedrito y Marina, veros cada día es el mejor regalo.
- Alejandro Recio, eres mi mentor y la persona que más me ha inspirado a nivel profesional, siempre te lo agradeceré.
- Víctor Sánchez. me acogiste sin dudar y aportaste tus valiosos conocimientos.
- Alberto García, mi pareja de baile. Gracias a nuestra amistad hemos conseguido finalizar el proyecto.
- Al hospital Virgen Macarena y los seres que en él habitan, gracias por haber hecho posible nuestro proyecto.

ÍNDICE

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	8
RESUMEN. PALABRAS CLAVE	9
INTRODUCCIÓN.....	11
MATERIAL Y MÉTODOS.....	42
RESULTADOS	52
DISCUSIÓN	83
CONCLUSIONES	95
BIBLIOGRAFÍA.....	97
ANEXOS.....	114

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

ECV: *Enfermedad cardiovascular*

IAM: *Infarto Agudo de Miocardio*

ICP: *Intervencionismo Coronario Percutáneo*

SCA: *Síndrome coronario agudo*

SRAA: *Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona*

RESUMEN. PALABRAS CLAVE

“Impacto de la fragilidad en los resultados de la revascularización coronaria en pacientes ancianos con síndrome coronario agudo”

Introducción: La población anciana representa un grupo heterogéneo de pacientes con mayor riesgo de eventos adversos tras un síndrome coronario agudo. La fragilidad refleja la edad biológica, discriminando mejor el pronóstico vital que la edad cronológica. Existe poca información sobre el impacto de la fragilidad en población anciana con SCA. Nuestro objetivo es estudiar la prevalencia de fragilidad en pacientes ancianos ingresados por SCA, analizar su relación con la estrategia de revascularización utilizada y evaluar el impacto pronóstico en los resultados de la revascularización.

Material y métodos: Registro prospectivo multicéntrico de pacientes ≥ 70 años ingresados por SCA, reclutados entre 2014 y 2016. Se evaluó la presencia de fragilidad según la escala SHARE-FI durante las primeras 48 horas. Durante el ingreso hospitalario se registró la estrategia de revascularización empleada (conservadora vs invasiva). La variable de resultado principal fue la mortalidad intrahospitalaria y durante el seguimiento a 12 meses.

Resultados: Se incluyeron 417 pacientes, con una prevalencia de fragilidad del 41%. En 58 (13.9%) pacientes se realizó un manejo conservador del SCA sin realización de coronariografía. La fragilidad se asoció con mayor probabilidad de optar por una estrategia conservadora (OR: 3.24 [1.62-6.44], $p=0.001$). Durante la hospitalización fallecieron 20 (4.8%), con un mayor riesgo de mortalidad en los pacientes frágiles (OR: 4.38 [1.33-14.3], $p=0.015$). Durante el seguimiento a 12 meses fallecieron 78 (18.7%) pacientes, con un mayor riesgo de mortalidad en los pacientes frágiles (HR 4.41 [2.48-7.83]; $p<0.001$). El riesgo de mortalidad durante el seguimiento fue mayor en los pacientes que se optó por un manejo conservador del SCA (HR:2.9 [1.8-4.7]; $p<0.001$). En el grupo de pacientes con manejo invasivo, la fragilidad incrementó el riesgo de mortalidad a 12 meses (HR:4.2 [2.2-7.9]; $p<0.001$).

Conclusiones: La prevalencia de fragilidad es elevada en población anciana y se asocia con mayor riesgo de optar por un manejo conservador. La fragilidad se asocia de forma significativa con mayor mortalidad intrahospitalaria y durante el seguimiento a 1 año, independientemente de la estrategia de revascularización.

Palabras clave: *fragilidad, cardiopatía isquémica, síndrome coronario agudo, ancianos, revascularización*

Introducción

1. Enfermedades cardiovasculares en nuestra población.

Las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de muerte a nivel mundial, cada año mueren más personas por ECV que por cualquier otra causa. Se estima que en 2015, unos 15 millones de personas fallecieron por este motivo, representando un 31% de la mortalidad global registrada a nivel mundial ¹. Además, afectan en mayor medida a los países de ingresos bajos y medianos: más de tres cuartas partes de las defunciones por esta causa se producen en estos países¹.

Ese mismo año en España, según fuentes del instituto Nacional de Estadística, se produjeron 422.568 defunciones, siendo igualmente la enfermedad cardiovascular la principal causa de muerte, con una tasa de 267,6 fallecidos por cada 100.000 habitantes, seguida de los tumores (240,0) y de las enfermedades del sistema respiratorio (111,7). Dentro del grupo de enfermedades circulatorias, la cardiopatía isquémica y la enfermedad cerebrovasculares ocupan el primer y segundo lugar, respectivamente².

La esperanza de vida está aumentando de forma incesante debido a las mejoras en el manejo y tratamiento de las enfermedades cardiovasculares, figura 1. El envejecimiento de la población es un reto prioritario para los sistemas de salud con el objetivo de garantizar un desarrollo sanitario sostenible y conseguir un envejecimiento saludable.

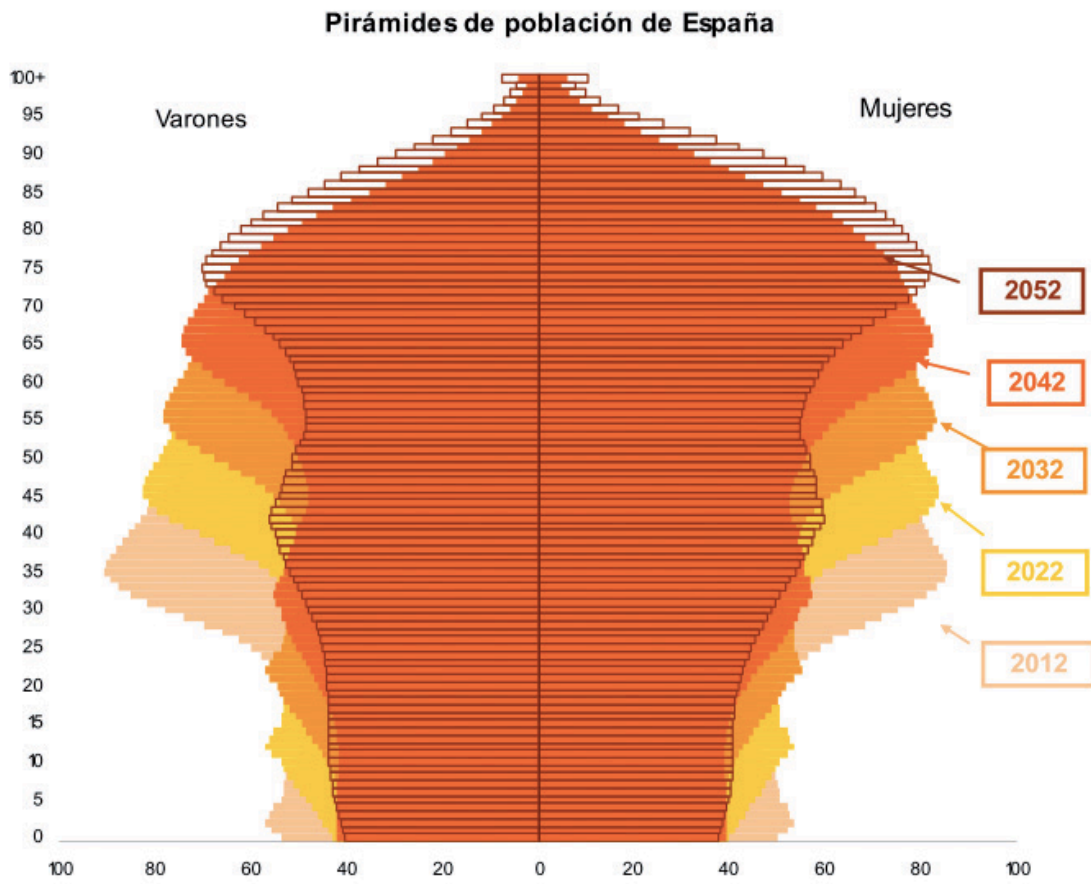


Figura 1. Pirámide poblacional española. Proyecciones 2012-2052. Instituto nacional estadística 2012.

2. La fragilidad.

2.1 Envejecimiento poblacional.

Las personas ancianas son uno de los grupos poblacionales con mayor crecimiento y expansión en las poblaciones occidentales. Los avances en la calidad de vida, un mejor tratamiento de enfermedades, especialmente las crónicas, se ve reflejado en un incremento en la expectativa de vida. El envejecimiento poblacional lleva parejo un significativo aumento de los recursos disponibles para atender a esta población³.

Los pacientes ancianos representan un grupo muy heterogéneo respecto a su estado de salud, desde sujetos que alcanzan edades avanzadas sin apenas deterioro de su estado de salud, tanto a nivel físico como cognitivo, lo que les permite llevar una vida autónoma y plena, a otros con problemas de salud por enfermedades crónicas, invalidantes y con necesidad de ayuda para desempeñar las actividades de la vida diaria. Por este motivo se hacen necesarios indicadores de salud que reflejen de forma fiel su estado vital, estratifiquen adecuadamente su riesgo y describan con exactitud su pronóstico.

2.2 Concepto de fragilidad.

La fragilidad es un concepto que nace de la necesidad de caracterizar diferentes fenotipos presentes en la población anciana y correlacionar con eventos clínicos durante el seguimiento. Son numerosas las definiciones propuestas, la más aceptada la define como un síndrome clínico asociado al envejecimiento que se caracteriza por una disminución de la reserva biológica que conduce a un estado de mayor vulnerabilidad a

sufrir eventos adversos ante situaciones estresantes⁴. Se asocia con mayor riesgo de aparición de discapacidad, dependencia, institucionalización y morbilidad.

2.3 Modelos de fragilidad

Existen diversos modelos de fragilidad. El fenotipo Fried⁴, describe al anciano frágil desde un punto de vista funcional. Se valora midiendo la pérdida de peso, el cansancio, la fuerza de la prensión manual, la velocidad de la marcha y la actividad física⁴. En el modelo propuesto por Rockwood y col. el abordaje es más holístico, incorporando a sus variables la presencia de comorbilidades, síndromes geriátricos, variables cognitivas, sociales, dependencia⁵. Con todo lo anterior, entendemos que un anciano frágil sería aquel con una disminución de reservas fisiológicas y elevada vulnerabilidad con una merma progresiva en su independencia, calidad de vida y bienestar psicológico. Todo esto asociado a un aumento en el riesgo de caídas, polifarmacia, multimorbilidad, consultas médicas, hospitalizaciones, institucionalización y mortalidad, y con los costes sanitarios y la problemática social y familiar que conlleva.

2.4 Prevalencia de la fragilidad.

Es complejo valorar la prevalencia de la fragilidad en la población general debido a la gran heterogeneidad de los trabajos publicados, las diferentes definiciones y las numerosas herramientas existentes para evaluarla³. En una revisión sistemática de población comunitaria >65 años, la prevalencia global de fragilidad se situó en el 10.7%, con una variabilidad enorme entre trabajos que oscila entre el 4 y 59%⁶. La prevalencia se incrementa con la edad existiendo claras diferencias de género con una mayor

afectación en mujeres respecto a los hombres. En pacientes institucionalizados la prevalencia se incrementa alcanzando el 52.3%⁷. Los factores socioeconómicos también se encuentran estrechamente relacionados con la fragilidad, varios estudios han demostrado que las personas desfavorecidas o con un nivel económico bajo presentan una prevalencia elevada de fragilidad⁸.

2.5 Fragilidad, Discapacidad, Comorbilidad.

Los términos fragilidad, discapacidad y comorbilidad se usan indistintamente en la práctica clínica para caracterizar a adultos con una mayor vulnerabilidad de presentar eventos adversos⁹. Estos parámetros se usan para estimar la verdadera edad biológica de las personas ancianas frente a la edad cronológica¹⁰, lo que se correlaciona mejor con el riesgo de mortalidad¹¹. Los adultos frágiles se describen como sujetos discapacitados con múltiples comorbilidades. Aunque se solapan entre ellos, representan 3 conceptos únicos con una especial interacción, figura 2.

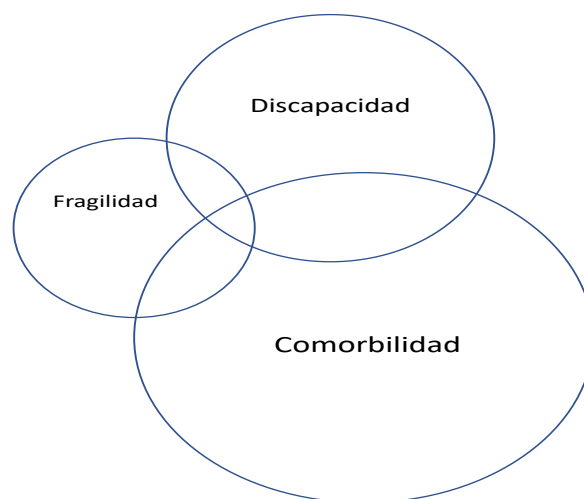


Figura 2. Diagrama Venn: solapamiento entre fragilidad, discapacidad y cormorbilidad⁹.

La discapacidad se define como la dificultad o incapacidad para realizar de forma autónoma tareas esenciales para el desarrollo de una vida independiente. Es un término que hace referencia a la situación funcional en relación a la posibilidad de desarrollar de forma independiente actividades esenciales de la vida cotidiana como las medidas de higiene y autocuidado, alimentación, labores del hogar, etcétera. El instrumento más empleado para medir la discapacidad es el índice propuesto por Katz y colaboradores que evalúa la independencia en la realización de varias actividades básicas de la vida diaria lo que permite clasificarlos en función del grado de discapacidad¹². Este cuestionario, que puede ser contestado por el propio enfermo o por sus familiares y/o cuidadores, es una herramienta sencilla y útil en la práctica clínica diaria no solo valora la situación funcional y el grado de dependencia sino que permite evaluar la respuesta a diferentes tratamientos, guiando en la toma de decisiones clínicas y estableciendo un pronóstico vital. Se han propuesto otros índices que relacionan varias actividades relacionadas con la vida diaria y con funciones básicas, aunque su uso no es tan generalizado¹³.

El término **comorbilidad** es la presencia adicional e independiente de una o más enfermedades en el mismo individuo, que no se encuentran relacionadas causalmente con la enfermedad principal¹⁴. De esta forma, se considera que el paciente presenta un trastorno primario que protagoniza los problemas del paciente y de forma secundaria padece otra enfermedad distinta. El índice más empleado para cuantificar las comorbilidades es el de Charlson¹⁵. Descrito en 1987, emplea una puntuación basada en

la presencia y gravedad de 19 enfermedades que se correlacionan estrechamente con la supervivencia.

En relación a este término se ha acuñado el de **multimorbilidad** que hace referencia a la concurrencia de dos o más enfermedades agudas o crónicas en la misma persona¹⁶. La prevalencia de comorbilidades en la población anciana aumenta con la edad presentando un impacto negativo en índices funcionales y eventos clínicos¹⁷.

Fragilidad, discapacidad y comorbilidad son índices que han demostrado de forma robusta su capacidad para predecir mortalidad tanto en pacientes hospitalizados como en institucionalizados, figura 3^{18,19}.

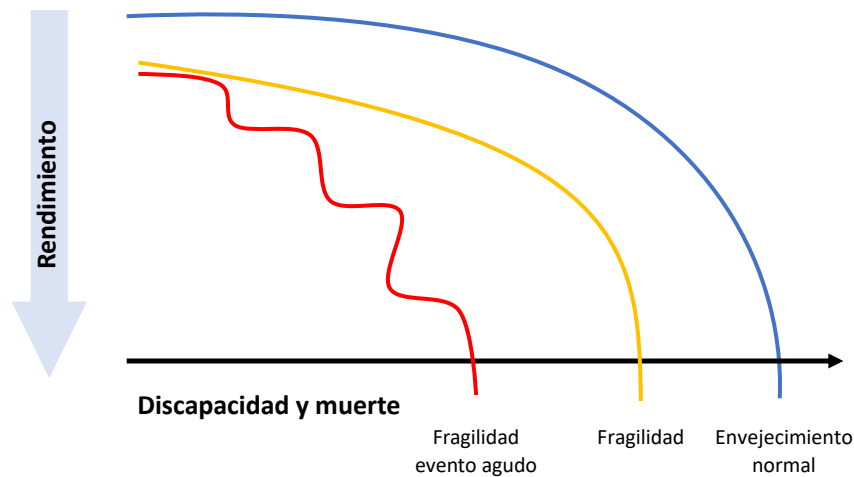


Figura 3. Evolución a discapacidad y muerte. Comparación entre envejecimiento normal, fragilidad y fragilidad asociada a evento agudo. Adaptado de Tonet y col.²⁰

2.6 Factores de riesgo para fragilidad

La aparición de fragilidad se relaciona con diversos factores de riesgo que incluyen una amplia gama de aspectos biológicos, sociodemográficos y relacionado con el estilo de vida. En una revisión de 23 estudios sobre factores de riesgo de fragilidad se observó una asociación estadísticamente significativa con aspectos sociodemográficos (edad, etnia, lugar de residencia y el acceso a seguro privado), físicos (obesidad, independencia funcional), biológicos (ácido úrico), estilo de vida (calidad de la dieta, consumo de frutas/hortalizas) y psicológicos como la presencia de síntomas depresivos²¹.

La actividad física es uno de los principales determinantes de su aparición ya que tiene efectos beneficiosos en números sistemas fisiológicos: muscular, cardiovascular, endocrino e inflamatorio. La inactividad es uno de los principales factores que contribuyen a la aparición de fragilidad y a su progresión²².

3. Medición de la fragilidad

Son múltiples las herramientas validadas para examinar, diagnosticar o medir la fragilidad, basadas en cuestionarios, medidas del rendimiento físico e índices de comorbilidad y discapacidad, tabla 1. La identificación de la escala más adecuada para su generalización en clínica o en investigación está actualmente en discusión²³. La diversidad de enfoques refleja la falta de consenso sobre qué parámetros o dominios deben de incluirse²⁴. La herramienta ideal debe ser fácil de aplicar, ser biológicamente plausible, además de tener la capacidad para predecir eventos clínicos y poder evaluar la respuesta a intervenciones específicas²⁵. Los dos enfoques más aceptados se basan en:

- Fenotipo fragilidad: Esta herramienta se basa en la teoría de Fried⁴, siendo la más ampliamente empleada en la práctica clínica y en investigación²³. Las variables recogidas pruebas de reducción clínicamente relevantes función física.
- Índice de fragilidad: propuesto por Rockwood y Mitnitski⁵, se basa en la acumulación de déficits a diferentes niveles, conteniendo 70 aspectos que incluyen enfermedades, condiciones de salud, síndromes geriátricos o medidas de discapacidad. Posteriormente, esos déficits se agruparon hasta construir una escala jerárquica con siete niveles.

	Fried	CSHA-CFS	SHARE-FI	Edmonton
Cansancio	X		X	
Baja fuerza	X		X	
Lentitud	X			X
Baja actividad física	X		X	
Pérdida de peso	X		X	X
Apetito			X	X
Deterioro cognitivo		X		X
Incontinencia				X
Discapacidad		X		X
Comorbilidad		X		
Soporte social				X
Polifarmacia				X
Ingresos hospitalarios				X

Tabla 1. Principales herramientas de medición de la fragilidad y dominios que valora.

3.1 Escalas de medición de fragilidad.

Escala de Fried:

En el año 2001, Fried et al⁴ describieron un fenotipo clínico de fragilidad basado en la cohorte Cardiovascular Health Study que incluyó a 5317 personas con una edad superior a 65 años con un seguimiento de 4 a 7 años, tabla 2. Los criterios empleados para caracterizar este fenotipo fueron: pérdida no intencional de peso, baja fuerza, lentitud de la marcha, baja actividad física, y agotamiento. Los sujetos con uno o dos criterios se consideran prefrágiles y aquellos con tres o más criterios se consideran frágiles. La prevalencia de fragilidad fue del 6.9% y se asoció a un mayor riesgo de caídas, empeoramiento funcional, discapacidad, hospitalización y mortalidad.

Fenotipo de Fragilidad de Fried	
Pérdida de peso	Pérdida de peso no intencionada en el último año superior a 4,5 kg o mayor del 5% del peso previo.
Baja fuerza	Medida en kilogramos y estratificada por género e índice de masa corporal. Se considera criterio de fragilidad cuando los sujetos están en el quintil inferior.
Lentitud de la marcha	Tiempo que se tarda en andar 15 pasos (4.57 m), estratificado por altura y género.
Baja actividad física	Kilocalorías gastadas por semana usando el <i>Minnesota Leisure Time Activity Questionnaire</i> (MLTAQ), estratificado por género.
Agotamiento	Autopercepción de baja energía según la escala de depresión CES-D: “¿Sintió usted la mayor parte del tiempo que todo lo que hacía le suponía un esfuerzo?” o “¿Sentía que no podía ponerse en marcha en la última semana?”.

Tabla 2. Criterios de fragilidad de Fried⁴.

Escala de Rockwood y Mitnisky:

Rockwood et al⁵ crearon un índice de fragilidad en base a la acumulación de déficits basado en la cohorte del Canadian Study of Health and Aging, tabla 3. En total se incluyen 70 ítems que valoran la presencia y gravedad de enfermedades, grado de independencia, deterioro cognitivo y pruebas de rendimiento físico. Posteriormente, realizaron una escala eminentemente clínica basada en la segunda cohorte del estudio CSHA, en las que dividieron en 7 categorías el grado de fragilidad del paciente²⁶, tabla x. Cada incremento de categoría aumentó el riesgo de muerte a medio plazo en un 21.2%.

Escala clínica de fragilidad	
Muy buena forma	Fuerte, activa, vigorosa y motivada. Son personas que realizan ejercicio regularmente. Son de los que están en mejor forma para su edad
En forma	Personas sin síntomas de enfermedad activa, pero que están menos en forma que las de la categoría 1.
Buen estado físico	Personas que tienen bien controladas sus comorbilidades en comparación a la categoría 4.
Vulnerable	Aunque no dependen de otros que les ayuden en la vida diaria, se suelen quejarse de estar "lentos" o tienen síntomas de enfermedad
Fragilidad ligera	Estas personas tienen dependencia de otras personas para realizar las actividades cotidianas.
Fragilidad moderada	Personas que necesitan ayuda para todas las actividades de la vida diaria.
Fragilidad grave	Completamente dependientes de otras personas para realizar las actividades o presentan una enfermedad terminal.

Tabla 3. Escala clínica de fragilidad. Adaptado de Rockwood y col. ²⁶.

Escala de Edmonton:

La escala de fragilidad de Edmonton se desarrolló en Canadá, valora 10 dominios: movilidad, estado cognitivo, estado de ánimo, independencia funcional, polifarmacia, soporte social, nutrición, continencia, autopercepción de salud y comorbilidad. En base a la puntuación, se clasifica al paciente en 5 grados de fragilidad: no frágil, vulnerable, fragilidad leve, fragilidad moderada y fragilidad grave²⁷.

Escala de SHARE-FI:

La escala SHARE-FI es la primera escala europea en proponer una medición estandarizada de la fragilidad, tabla 4. Se trata de una modificación de los criterios originales de Fried, realizada en una muestra de ciudadanos europeos > 50 años, no institucionalizados, de la Encuesta de Salud, Envejecimiento y Jubilación en Europa (SHARE-FI)²⁸, tabla x.

La escala SHARE-FI es una escala auto referida en el que cuatro de las cinco variables indicadoras de SHARE-FI se basan en la respuesta subjetiva del paciente, siendo únicamente la fuerza de prensión manual la única medida objetiva de la fuerza muscular. Ha mostrado una buena capacidad discriminativa de mortalidad en cohortes europeas²⁹.

Escala SHARE-FI	
Sentirse exhausto	Definido como respuesta afirmativa a la pregunta: «en el último mes, ¿ha sentido que no tenía suficiente energía para hacer las cosas que quería hacer?»
Pérdida de apetito	«disminución del apetito» durante el último mes o, en ausencia de una respuesta a dicha pregunta, haber estado comiendo «menos de lo habitual».
Fuerza muscular	Medición en kg usando el dinamómetro Smedley (S Dynamometer, TTM, Tokyo, 100 kg). Valores normalizados según género e índice de masa corporal. Se toman dos medidas consecutivas en cada mano y se selecciona la mayor de las cuatro.
Dificultad funcional	Respuesta afirmativa a la pregunta: «¿a causa de problemas físicos o de salud, le resulta difícil caminar 100 metros o subir un tramo de escalera sin descansar (excluyendo dificultades que crea que puedan durar menos de tres meses)?».
Actividad física	Se pregunta: «¿Con qué frecuencia lleva a cabo ejercicios físicos que requieran un nivel de actividad moderado, como la jardinería, limpiar el coche o dar un paseo?». Las respuestas se clasificaron de acuerdo al siguiente orden: 1) Más de una vez a la semana; 2) Una vez a la semana; 3) De una a tres veces al mes, y 4) Casi nunca, o nunca.

Tabla 4. Escala SHARE-FI. Adaptado de Romero y col. ²⁹.

Para la construcción de la calculadora de fragilidad, una para cada sexo, se emplean las siguientes fórmulas para predecir el valor esperado del factor discreto (DFS: discrete factor score):

- Mujeres:

$$\begin{aligned}
 \text{DFS (mujeres)} = & (2,077707 * \text{Exhausto} - 0,757295) * 0,4088 + (3,341539 \\
 & * \text{Pérdida de apetito} - 0,332289) * 0,3325 + (0,132827 * \text{Fuerza muscular} \\
 & - 3,534515) * - 0,4910 + (2,627085 * \text{Dificultad funcional} - 0,461808) * \\
 & 0,6012 + (0,918866 * \text{Actividad física} - 1,523633) * 0,4818
 \end{aligned}$$

Los puntos de corte para la calculadora de fragilidad en mujeres son:

- No frágil: DFS (mujeres) < 0,3151361243

- Pre-frágil: DFS (mujeres) < 2,1301121973
- Frágil: DFS (mujeres) < 6

- Hombres:

$$\begin{aligned} \text{DFS (hombres)} = & (2,280336 * \text{Exhausto} - 0,592393) * 0,3762 + (4,058274 \\ & * \text{Pérdida de apetito} - 0,263501) * 0,3130 + (0,092326 * \text{Fuerza muscular} \\ & - 3,986646) * - 0,4653 + (3,098226 * \text{Dificultad funcional} - 0,365971) * \\ & 0,6146 + (1,005942 * \text{Actividad física} - 1,571803) * 0,4680 \end{aligned}$$

Los puntos de corte para la calculadora de fragilidad en hombres son:

- No frágil: DFS (hombres) < 1,211878526
- Pre-frágil: DFS (hombres) < 3,0052612772
- Frágil: DFS (hombres) < 7

4. Pronóstico de la fragilidad. Implicaciones clínicas

La fragilidad se conceptualiza como un estado de vulnerabilidad asociado a un alto riesgo de morbilidad y mortalidad ante situaciones de estrés. Por ello el síndrome de fragilidad se considera un instrumento clínico útil para estratificar el riesgo de presentar eventos adversos³⁰. La evidencia actual que confirma el valor pronóstico de la fragilidad procede de numerosos estudios observacionales que han demostrado un incremento del riesgo de presentar caídas, peor calidad de vida, hospitalizaciones y mayor mortalidad. Este aumento del riesgo de resultados adversos puede ocurrir incluso sin la presencia de comorbilidades²⁵.

El valor pronóstico intrínseco a la fragilidad tiene importantes implicaciones para la atención médica de los pacientes ancianos, con el potencial diseño y planificación de intervenciones específicas para abordar la fragilidad. La evaluación de la fragilidad en personas ancianas podría facilitar la identificación de aquellas con mayor riesgo, quienes se beneficiarían más de una intervención. Cuando se producen situaciones de estrés (enfermedad aguda, cirugía), una persona con fragilidad se deteriora rápidamente estando en riesgo de presentar un resultado desfavorable. El impacto clínico de los pacientes frágiles se traduce en un alto consumo de recursos sanitarios para los sistemas de salud³¹.

Calidad de vida: La calidad de vida es un concepto de amplio alcance, condicionado de una manera compleja por el estado físico, psicológico y social³². La OMS lo define como “la percepción del individuo sobre su posición en la vida dentro del contexto cultural y el sistema de valores en el que vive y con respecto a sus metas,

expectativas, normas y preocupaciones". El envejecimiento poblacional va acompañado de un peor estado de salud respecto a la población más joven. Los pacientes frágiles presentan una calidad de vida significativamente peor según el cuestionario SF-36 comparado con personas de la misma edad que no lo son³³.

Discapacidad: Una revisión sistemática de 20 estudios muestra que la fragilidad es un predictor de la aparición futura de discapacidad³⁴. El paciente frágil tiene dos veces más riesgo de perder independencia funcional, al igual que los pacientes en situación de pre-fragilidad también presentaron un mayor riesgo de discapacidad, aunque en menor grado que los frágiles.

Caidas: La incidencia de caídas es mayor en los pacientes ancianos, con aproximadamente un tercio de caídas en las personas mayores de 65 años, superando el 50% en personas mayores de 80 años³⁵. En un metaanálisis de 11 estudios observacionales con 68.723 pacientes en los que se realizó una medición del grado de fragilidad, se observó un mayor riesgo de caídas en el futuro independientemente de la escala utilizada³⁶.

Hospitalizaciones: La hospitalización por cualquier causa es un factor de riesgo para infecciones, caídas, delirio, pérdida funcional por encamamiento prolongado, reacciones adversas y mayor mortalidad³⁷. Las personas ancianas catalogadas como frágiles tienen mayor riesgo de hospitalización, con mayor incremento del riesgo si son >75 años³⁸.

Mortalidad: La fragilidad es un potente predictor de mortalidad²⁵ según la evidencia de varios metaanálisis³⁹⁻⁴². Estas revisiones incluyen trabajos con diferentes definiciones de fragilidad, siendo el fenotipo de fragilidad y el índice de fragilidad las más utilizadas. Pese a la heterogeneidad de los trabajos, la fragilidad aumenta consistentemente el riesgo de mortalidad³. El desarrollo de fragilidad es un proceso dinámico y continuo, lo que establece diversos grados de fragilidad y de riesgos. Chang y col.⁴¹ observaron un gradiente de riesgo incrementándose el riesgo de eventos adverso conforme se desarrolla la fragilidad: pre-fragilidad y fragilidad establecida, figura 3.

Se han observado diferencias de género en el riesgo de mortalidad en los pacientes frágiles. Los hombres frágiles tienen un mayor riesgo de mortalidad que las mujeres, lo que implica que ser mujer tiene un beneficio en la supervivencia de los pacientes frágiles. Berges y col.⁴³, sugieren que las mujeres frágiles buscan activamente más apoyo social, en cambio, los hombres frágiles no suelen solicitar apoyo lo que puede ser un factor clave que puede explicar la mayor mortalidad observada.

Está en discusión qué herramienta se debe emplear en la práctica clínica para caracterizar con más precisión al paciente frágil. El fenotipo frágil descrito por Fried⁴, es más sencillo de aplicar y generalizar en cualquier nivel asistencial, por el contrario, el índice de fragilidad⁵ es más complejo y más específico de medios geriátricos. Rockwood y col.⁴⁴ compararon los dos enfoques clásicos de fragilidad, observando una buena correlación entre ambas definiciones ($r = 0.65$). No obstante, Shamliyan y col.⁴⁰ observaron diferencias en la prevalencia de fragilidad según la definición (fenotipo Fried: 14% vs. Índice fragilidad: 24%), sin embargo el valor predictivo de mortalidad fue del 70% sin diferencias entre ambos.



Figura 3. Pronóstico clínico de la fragilidad.

4.1 Fragilidad y enfermedad cardiovascular.

La prevalencia de fragilidad en pacientes con enfermedad cardiovascular es más elevada que en los pacientes sin ella, con una prevalencia del 25-50%⁴⁵. Así mismo, la prevalencia de enfermedad cardiovascular es también más elevada en pacientes con fragilidad. Este hecho establece que ambas entidades pueden compartir una vía biológica común, con una estrecha relación bidireccional en la que la fragilidad se puede considerar un factor de riesgo cardiovascular.

Wong y col⁴⁶. estudiaron la asociación entre ECV y fragilidad en un estudio observacional irlandés sobre envejecimiento (TILDA) que reclutó a 8.175 participantes > 50 años. El índice de fragilidad se calculó en 5.618 participantes para comparar las asociaciones de fragilidad en aquellos con los que no tienen antecedentes previos de ECV. El 16,4% de los participantes se definieron como frágiles, con un incremento de la prevalencia conforme aumentó la edad (7,6% a los 50-59 años y 42.5% en >80 años). Los pacientes con ECV tuvieron mayor prevalencia de fragilidad respecto a los que no (43% vs. 10.7%; $p < 0,001$).

En un metaanálisis de 10 estudios observacionales que incluyó a 31.343 ancianos, la fragilidad aumentó el riesgo de presentar ECV, insuficiencia cardíaca y mortalidad CV⁴⁷. Los pacientes frágiles presentan un perfil de riesgo cardiovascular desfavorable, caracterizado por tasas más elevadas de obesidad, hipertensión y diabetes tipo 2. Sin embargo, la asociación con un mayor riesgo de ECV es independiente de estos factores de riesgo potencialmente confusores, lo que refuerza el efecto de causalidad entre fragilidad-ECV.

4.2 Inflamación: riesgo de fragilidad y ECV

El envejecimiento está asociado a profundos cambios a nivel celular, que conducen al desarrollo y acumulación de células senescentes⁴⁸. Una hipótesis interesante surge de la observación de que las personas mayores tienden a desarrollar un estado proinflamatorio crónico caracterizado por niveles elevados de marcadores proinflamatorios, conocido como “*inflammageing*”, término acuñado por primera vez en 2000 por Claudio Franceschi⁴⁹. Esta respuesta inflamatoria se asocia con un mayor riesgo de ECV y fragilidad⁵⁰. Los principales marcadores proinflamatorios incluyen la IL-1, IL-6, IL-8, IL-13, IL-18, proteína C reactiva (PCR), IFN α e IFN β , factor de crecimiento transformante B (TGFB), factor de necrosis tumoral (TNF) y sus receptores solubles (miembros de la superfamilia de los receptores del TNF 1A y 1B) y amiloide sérico de tipo A. En base a estos resultados, muchos investigadores han propuesto que la inflamación es un marcador de envejecimiento acelerado y debe de considerarse uno de los pilares de la biología del envejecimiento⁵¹. Una cuestión no aclarada es si la inflamación es la causa directa de la aparición de las enfermedades o si sólo es un biomarcador del grado de envejecimiento biológico.

Por tanto, la aparición de fragilidad y ECV podría ser la consecuencia del daño crónico producido por la inflamación. Las posibles causas del inicio de la inflamación:

- Susceptibilidad genética: Estudios en grandes poblaciones han identificado una multitud de variantes genéticas que afectan los niveles

de mediadores inflamatorios⁵². La variabilidad genética podría ser un factor de riesgo para la aparición de enfermedades y de fragilidad, aunque esta hipótesis no ha sido probada.

- Alteración endocrina: Se ha observado una deficiencia hormonal en pacientes frágiles, con presencia de menores niveles de testosterona, factor de crecimiento insulinínico tipo 1 (IGF-I), lo que se ha relacionado con la aparición de ECV⁵³.
- Obesidad: La obesidad se ha relacionado con la aparición de múltiples enfermedades: diabetes, cáncer, enfermedades degenerativas. La obesidad se asocia a un proceso inflamatorio crónico que afecta al tejido adiposo en sus diferentes localizaciones. El tejido adiposo visceral se infiltra por macrófagos, monocitos y linfocitos T, que liberan quimiocinas que contribuyen a amplificar la señal inflamatoria.
- Alteración microbiota y barrera intestinal: En los últimos años ha crecido el interés por el envejecimiento intestinal. Con el envejecimiento la colonización por microorganismos beneficiosos se pierde (*Lactobacillus*). Estos microorganismos son importantes para mantener la barrera intestinal, evitando la colonización de agentes microbianos patógenos y prevenir su toxicidad. De hecho, la preservación de la homeostasis huésped-microbios puede contrarrestar la inflamación. Se ha demostrado que los pacientes tienen alteraciones intestinales en la microbiota en comparación con pacientes no frágiles⁵⁴.

Esta inflamación de bajo grado incrementa la probabilidad de daño endotelial, remodelado vascular, aterosclerosis y resistencia a la insulina que son el sustrato del mayor riesgo de aparición de ECV y fragilidad⁴⁸, figura 4. Por tanto, la inflamación es un potente factor de riesgo para la aparición de ECV, así como de fragilidad. Los estudios epidemiológicos no han terminado de demostrar si la inflamación es la respuesta a las enfermedades subyacentes o si la inflamación en sí misma contribuye al inicio de la enfermedad. Los principales mecanismos que contribuyen al inicio y progresión de la fragilidad y la enfermedad cardiovascular son:

- Aterosclerosis:. La inflamación de bajo grado es uno de los factores moduladores⁵⁵ del proceso de aterosclerosis. Se ha observado mayor carga de aterosclerosis en pacientes frágiles lo que sugiere que puede ser un precursor de la fragilidad por disminución del aporte sanguíneo con la consecuente disminución de la reserva funcional orgánica⁵⁶.
- Enfermedad cardiovascular subclínica: se ha observado alteraciones ecocardiográficas y vasculares en pacientes frágiles sin ECV establecida^{56,57}. Esto puede indicar la posibilidad de que algunos pacientes frágiles o pre-frágiles, especialmente hombres, puede que presenten ECV subclínica.

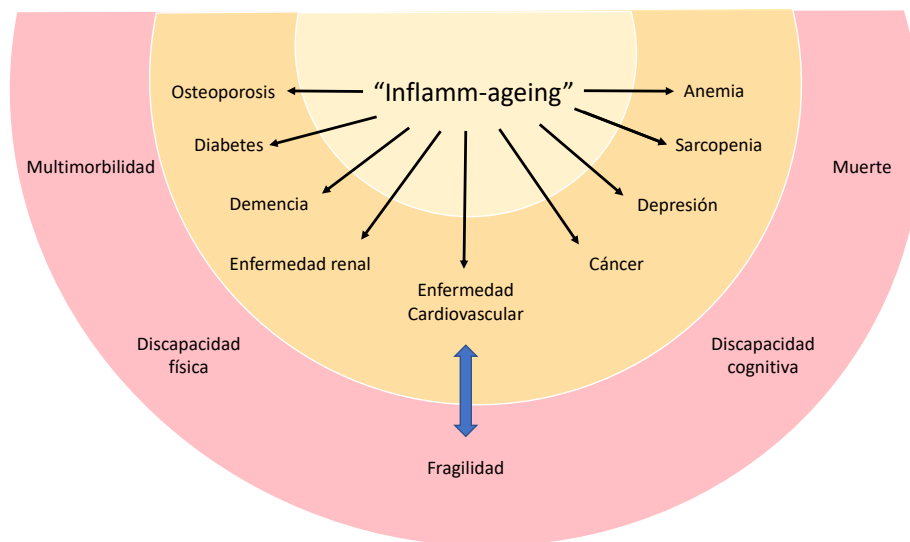


Figura 4. Modelo de inflamación y riesgo de enfermedades “Inflamm-ageing”. Adaptado de Ferrucci y col.⁴⁸

4.3 Cardiopatía isquémica en el anciano

La cardiopatía isquémica es la primera causa de fallecimiento y la responsable de gran parte de las necesidades de cuidados extrahospitalarios en la población anciana⁵⁸. En estudios de autopsia se observa una prevalencia de enfermedad coronaria de hasta el 70% en ancianos. Es un hecho comprobado que la edad se relaciona no sólo con la prevalencia de la enfermedad coronaria, sino también con su gravedad. El pronóstico de la cardiopatía isquémica empeora drásticamente con la edad. En el registro GRACE, la mortalidad se incrementó de forma incremental con la edad (1,3% en < 45 años; 9,3% en edad comprendida entre 75 a 84 años; y 18,4% en >85 años (p=0,0001)). El paciente anciano tiene unas peculiaridades que pueden explicar el peor pronóstico⁵⁹:

- Fisiopatología: La mayor carga de comorbilidades y la complejidad de la enfermedad coronaria son factores determinantes del peor pronóstico. Los ancianos suelen presentar con más frecuencia enfermedad multivaso y enfermedad del tronco coronario izquierdo⁶⁰. Adicionalmente, los ancianos presentan cambios en la fisiología cardiovascular que repercuten directamente en el riesgo de presentar peor evolución: menor elasticidad vascular, peor capacidad regenerativa y mayor disfunción endotelial⁶¹.
- Presentación clínica: Las manifestaciones clínicas en el anciano suelen ser atípicas y altamente variables lo que dificulta el diagnóstico⁶². Por otro lado, la repercusión clínica del evento coronario hace que el paciente anciano presente mayor gravedad clínica con mayor presencia de insuficiencia cardíaca⁶³.
- Síndromes geriátricos: El envejecimiento per se condiciona la aparición de patología intrínseca del anciano que produce mayor morbimortalidad en esta población: comorbilidad, discapacidad, fragilidad, demencia.

Por todo ello, el manejo del paciente anciano con enfermedad coronaria supone un reto por todas las implicaciones clínicas y pronósticas de los múltiples factores que modulan negativamente su pronóstico, tabla 5.

Retos del manejo del paciente anciano con enfermedad cardiovascular

	Manejo	Implicaciones pronósticas
Multimorbilidad (presencia de 2 o más enfermedades)	<ul style="list-style-type: none"> El manejo clínico ECV puede empeorar las comorbilidades. El acceso a tratamientos puede estar condicionado. 	<ul style="list-style-type: none"> Empeora pronóstico a corto y largo plazo Difícil valorar el riesgo cardiovascular en el contexto de comorbilidad.
Fragilidad	<ul style="list-style-type: none"> Puede modificar la estrategia de manejo. 	<ul style="list-style-type: none"> Incremento del riesgo de incidencia de ECV. Asociado con eventos adversos.
Polifarmacia	<ul style="list-style-type: none"> Incremento de interacciones farmacológicas. 	<ul style="list-style-type: none"> Se asocia con mayor hospitalización y mortalidad.
Deterioro cognitivo	<ul style="list-style-type: none"> Puede empeorar la situación cognitiva. Dificulta adherencia. 	<ul style="list-style-type: none"> Incrementa el riesgo de fragilidad y mortalidad. Mayor incidencia de fragilidad.
Discapacidad	<ul style="list-style-type: none"> Barrera para la interacción médico-paciente. Dificultad para el manejo clínico. 	<ul style="list-style-type: none"> Asociado con mayor riesgo de complicaciones y mortalidad

Tabla 5. Principales factores que afectan al paciente anciano con enfermedad cardiovascular.

Adaptado de Bell y col.⁶⁴.

Síndrome Coronario agudo

Los ancianos representan una población importante de los pacientes con SCA, que alcanza el 33%⁶⁵, con una perspectiva de crecimiento exponencial debido al envejecimiento poblacional. El impacto clínico de esta población es manifiesto, ya que supone el 60% de las muertes por eventos coronarios⁶⁶. Pese a la indudable participación de la población anciana en la práctica diaria, no suelen incluirse en la mayoría de ensayos clínicos publicados, representando sólo el 9% de la población

incluida en los mismos⁶⁷. Por ello, es difícil obtener evidencia fiable sobre cuales son las mejores opciones de tratamiento en esta población.

Los pacientes ancianos suelen presentar mayor carga de comorbilidades, tales como enfermedad renal crónica, diabetes, insuficiencia cardiaca. Además, presentan mayor grado de discapacidad, demencia y fragilidad, lo que influye en la toma de decisiones. En estudio observacionales los pacientes ancianos presentan mayor mortalidad y peores resultados tanto clínicos como de revascularización.⁶⁸

Tratamiento médico

El tratamiento médico de los pacientes con SCA incluye el empleo de terapia antitrombótica (doble terapia antiagregante), tratamiento antiisquémico (betabloqueantes y nitratos), estatinas y fármacos que traten la posible aparición de disfunción ventricular izquierda (inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, betabloqueantes). La población anciana presenta peculiaridades, como la polifarmacia, el deterioro de la función renal y cambios metabólicos que pueden afectar a la farmacocinética y farmacodinámica⁶⁹.

En general, el equilibrio hemostático en las personas ancianas tiende a promover un estado protrombótico debido a la mayor reactividad plaquetaria, disminución de la fibrinólisis, estasis sanguínea y la presencia de disfunción endotelial. Por el contrario, los cambios en la absorción, distribución y aclaramiento de los fármacos antitrombóticos incrementan el riesgo hemorrágico. La confluencia de estos factores se traduce en la paradójica presencia de un mayor riesgo de trombosis y de sangrado en los ancianos⁷⁰,

lo que requiere un equilibrio en el tratamiento antitrombótico con el objetivo de prevenir eventos cardiovasculares futuros minimizando el riesgo de complicaciones hemorrágicas. La sociedad europea de cardiología ha realizado un documento de posicionamiento sobre la doble terapia antiplaquetaria en pacientes con cardiopatía isquémica que aborda aspectos específicos de su empleo en pacientes ancianos⁷¹. Entre sus recomendaciones figuran evitar nuevos antiagregantes en aquellos que requieran triple terapia antitrombótica. Prasugrel tiene importantes limitaciones en su empleo en la población anciana. Su uso está contraindicado en pacientes con antecedentes de ictus, y la dosis de mantenimiento debe reducirse a 5 mg si la edad es >75 años o si el peso es inferior a 60 kg⁷². En el ensayo clínico ELDERLY ACS-2⁷³ evaluó la eficacia de la dosis reducida de prasugrel frente a clopidogrel en pacientes >74 años. No se observó diferencias en el evento combinado de muerte, IAM, ictus y rehospitalización de causa cardiovascular o por sangrado. Recientemente, en el ensayo clínico POPular AGE⁷⁴ no se observaron diferencias entre ticagrelor o clopidogrel en 1002 pacientes >70 años con IAMSEST, por lo que clopidogrel es una alternativa favorable que conduce a menos eventos hemorrágicos sin un aumento combinado de muerte, infarto de miocardio, ictus y sangrado.

Revascularización.

Las estrategias modernas de tratamiento del SCA, incluyendo la reducción de factores de riesgo, optimización del tratamiento médico y revascularización coronaria,

han conseguido mejorar drásticamente el pronóstico. Las opciones de revascularización se pueden dividir en dos opciones⁷⁵:

- Estrategia invasiva: se refiere a la realización de una coronariografía y eventual tratamiento de la enfermedad coronaria subyacente.
- Estrategia conservadora: Una estrategia dirigida por isquemia, que implica la realización de coronariografía solo a aquellos que presenten: a) angina refractaria pese a tratamiento médico óptimo, b) signos isquémicos objetivos en estudios de estrés no invasivos.

Globalmente, la estrategia invasiva ha demostrado ser superior respecto a la estrategia conservadora en los diferentes escenarios de presentación del SCA^{69,76}. Sin embargo, la mayoría de ensayos clínicos⁷⁷⁻⁷⁹ no incluyen población anciana, por lo que es difícil generalizar esta estrategia de forma universal. De hecho, actualmente no existen directrices internacionales sobre la mejor forma en la que se debe tratar a los pacientes ancianos. Los pacientes ancianos suelen recibir con menor frecuencia un tratamiento invasivo, por las dudas del beneficio clínico y por el mayor riesgo de presentar complicaciones que los pacientes más jóvenes.

El estudio "After Eighty"⁸⁰ aleatorizó a 457 pacientes >80 años con IAMSEST, procedentes de 16 hospitales de Noruega, a una estrategia invasiva (coronariografía precoz y revascularización, unido a tratamiento médico) o a una conservadora (tratamiento médico óptimo). El evento de resultado principal fue el combinado de IAM, necesidad de revascularización urgente, ictus o muerte. Después de un seguimiento de

1.5 años, la estrategia invasiva demostró reducir la incidencia del evento combinado (Hazard ratio [HR] 0.53 [95% CI 0.41–0.69], $p < 0.0001$), sin demostrar reducir la mortalidad por todas las causas. En el estudio se observó una reducción del beneficio con el incremento de la edad, de tal forma que para pacientes mayores de 90 años no se puede concluir que la estrategia invasiva sea beneficiosa. Por otro lado, no se observaron diferencias en la tasa de complicaciones hemorrágicas entre los grupos de comparación.

El grupo italiano de Savonitto y cols⁸¹, aleatorizaron a 313 pacientes >75 años a una estrategia invasiva vs una estrategia inicialmente conservadora (coronariografía y revascularización solo para pacientes con isquemia recurrente). No se observaron diferencias en el combinado de muerte, IAM, ictus o rehospitalización de causa cardiovascular o por sangrado mayor (HR: 0.80 (0.53 to 1.19), $p = 0.26$). Un análisis de subgrupos reveló que hubo una reducción del combinado en pacientes con elevación de troponina que fueron asignados a la estrategia invasiva.

Material y Métodos

HIPÓTESIS DE TRABAJO

La presencia de fragilidad en pacientes ancianos con síndrome coronario agudo condiciona un menor empleo de terapia de revascularización percutánea en estos pacientes. Así mismo, la fragilidad podría reducir el beneficio de la revascularización a corto y medio plazo.

OBJETIVOS

Objetivos primarios:

1. Evaluar la prevalencia de fragilidad en pacientes de 70 años o mayores hospitalizados por SCA, y su influencia en el porcentaje de pacientes remitidos a revascularización (estrategía invasiva).
2. Determinar la tasa de revascularización empleada en los pacientes ancianos según los grupos de fragilidad.
3. Analizar el impacto pronóstico de la fragilidad sobre los resultados de la revascularización coronaria en pacientes de 70 años o mayores que hayan sufrido un SCA.

Objetivos secundarios:

1. Analizar las variables que se relacionan con la presencia de fragilidad.

2. Estudiar que variables se asocian con el empleo de un manejo conservador.
3. Comparar los resultados de una estrategia invasiva frente una estrategia conservadora en los pacientes frágiles.
4. Explorar la relación entre la fragilidad y la complejidad de la anatomía coronaria.
5. Analizar la posible relacion entre la fragilidad y los resultados de la revascularización en los diferentes tipos de SCA.
6. Identificar que pacientes no se beneficiarán de la revascularización coronaria percutánea.

DISEÑO Y METODOLOGÍA

Tipo de estudio:

Estudio observacional multicéntrico, longitudinal, prospectivo que incluye pacientes consecutivos > 70 años que ingresan por síndrome coronario agudo.

Hipótesis nula/alternativa

- Hipótesis nula: La fragilidad no tiene significación pronóstica en los Síndromes Coronarios Agudos en pacientes por encima de los 70 años sometidos a revascularización.
- Hipótesis alternativa: La fragilidad tiene significación pronóstica en los Síndromes Coronarios Agudos en pacientes por encima de los 70 años sometidos a revascularización.

Criterios de selección

Se incluyeron en el estudio a pacientes consecutivos con edad igual o superior a los 70 años que presentaron un síndrome coronario agudo y aceptaron voluntariamente participar mediante firma de un consentimiento informado.

Criterios de inclusión

- Hombres o mujeres > 70 años que ingresaron por un infarto de miocardio tipo 1 (espontáneo, no secundario a embolismo, trastorno hemodinámico, intervencionismo o cirugía) o angina inestable.
- Firma del consentimiento informado con la voluntad expresa de participar en el estudio.

Criterios de exclusión

- Situación vital de extrema gravedad al ingreso que impida la participación en el estudio. Shock cardiogénico (Killip 4), arritmias ventriculares, intubación orotraqueal y conexión a ventilación mecánica.
- Deterioro cognitivo severo que le impide comprender y colaborar en el estudio, definido como grado E en la escala de Katz.
- Imposibilidad de comunicación para contestar el cuestionario del estudio por cualquier condición: delirium, sepsis.
- Expectativa de vida reducida (< 1 año) debido a enfermedad terminal, ya sea oncológica u cualquier otra enfermedad.
- Pacientes que no otorguen su consentimiento a participar en dicho estudio.

PROTOCOLO DE ACTUACIÓN

1. El manejo del SCA fue a criterio del médico responsable, siguiendo las recomendaciones de las guías de práctica clínica de la sociedad europea de cardiología^{69,82}.

2. Se realizó una evaluación del grado de fragilidad del paciente mediante la escala SHARE-FI, explicada en la introducción.

3. Recogida de datos generales del paciente, que incluyeron variables demográficas, constantes al ingreso, comorbilidades, tratamientos previos, datos sobre el síndrome coronario agudo actual, realización de cateterismo coronario, evolución y complicaciones intrahospitalarias, escalas de riesgo isquémico, hemorrágico, comorbilidad y fragilidad (*Anexo I*).

4. Recogida de las muestras analíticas para determinación de marcadores bioquímicos. La recogida de las muestras analíticas se realizó mediante venopunción en las primeras 48 horas del inicio de los síntomas y diagnóstico de SCA y conservación posterior mediante criopreservación

- Creación de base de datos y seroteca específicamente diseñada para el estudio, incluyendo las variables descritas previamente (*Anexo II*).

5. Duración prevista del estudio.

- Recogida de datos y reclutamiento de la fase hospitalaria: 1 año
- Seguimiento por paciente: 1 año
- En total, contando con la fase de reclutamiento, seguimiento, análisis de datos y preparación de comunicaciones y manuscritos, se prevé una duración de 3 años.

6. Definición de variables, escalas y eventos

Se definieron las características basales, escalas de riesgo y eventos intrahospitalarios y anuales de la población de estudio.

ASPECTOS ÉTICOS

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla (ANEXO). Código Interno: 2346 (*Anexo III*).

Hoja de información y formulario de consentimiento

El estudio se llevó a cabo de acuerdo a las recomendaciones para estudios de investigación hecha en seres humanos y siguiendo las Normas de Buena Práctica Clínica y la Declaración de Helsinki, última revisión Seúl (2.008) y en la actual Legislación Española en materia de proyectos de investigación (ley 14/2007 que regula la investigación biomédica).

Todos los participantes antes de iniciar el estudio fueron informados y dieron su consentimiento por escrito. Al participante se le entregó una copia de esta hoja de información para que la llevase consigo (*Anexo IV*).

Confidencialidad de datos

La información difundida y obtenida por la puesta en marcha del presente estudio fue considerada confidencial. Los sujetos del estudio se identificaron con un código numérico. Sólo aquellos datos de la historia clínica que estuvieron relacionados con el estudio fueron objeto de comprobación. Esta comprobación se hizo en la medida de lo posible en presencia del Investigador Principal/Investigadores Colaboradores,

responsables de garantizar la confidencialidad de todos los datos de las historias clínicas pertenecientes a los sujetos participantes en el estudio. Los datos recogidos para el estudio fueron identificados mediante un código y solo el investigador principal/colaboradores pudieron relacionar dichos datos con la historia clínica.

El tratamiento de los datos se hizo con las medidas de seguridad establecidas en cumplimiento de la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de carácter personal y si además se transmiten datos a terceros se hará según lo establecido en la mencionada Normativa y el R.D. 1720/2007.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables cuantitativas se expresaron como media y desviación estándar (SD) o mediana con el rango intercuartílico (RIQ, expresado como percentil 25-percentil 75) y las cualitativas, como frecuencia absoluta y relativa. Se utilizó el test de la X^2 o el exacto de Fisher para comparar las variables cualitativas y ANOVA o test de Kruskal-Wallis, y t de Student o U de Mann-Whitney, cuando fuese apropiado, para comparar variables cuantitativas. Se realizó un análisis multivariante de regresión logística para evaluar los predictores que se asociaron con la presencia fragilidad, manejo conservador, reportándose como odds ratio.

Para evaluar la asociación entre la fragilidad con la mortalidad intrahospitalaria se realizó un análisis de regresión logística multivariante. En el modelo inicial se incluyeron las variables con una asociación univariable con la mortalidad intrahospitalaria con un valor de $p < 0,1$. Las covariables incluidas en el modelo fueron la edad, la fragilidad, el

manejo conservador, la presencia de Killip III, la presión arterial sistólica, el filtrado glomerular estimado por la ecuación MDRD-4, los niveles de NT-ProBNP al ingreso, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) y la hemoglobina. Se eliminaron variables del modelo inicial con el método de pasos hacia atrás (“backward elimination method”) con un punto de corte de $p < 0,05$. La capacidad de discriminación del modelo final se calculó mediante el análisis del área bajo la curva. La calibración fue evaluada mediante el test de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow.

Para estudiar la asociación entre la fragilidad con la mortalidad a 12 meses se empleó el método de Kaplan-Meier. Las diferentes curvas de supervivencia se compararon mediante test de *log-rank*. Para la identificación de los predictores del evento de resultado primario durante el seguimiento a 12 meses, se realizó un análisis de regresión de Cox por pasos para elaborar un modelo de estimación del efecto de los diferentes patrones de discalemia sobre el evento principal. Primero se identificaron las variables con asociación univariable con la mortalidad con un valor de $p < 0,1$ y fueron incluidas como variables candidatas en el modelo inicial. Las principales covariables incluidas en el modelo fueron la edad, la fragilidad, la diabetes mellitus, la cardiopatía isquémica previa, la enfermedad arterial periférica, el índice de comorbilidad de Charlson, el filtrado glomerular estimado por la ecuación MDRD-4, los niveles de NT-ProBNP al ingreso y la FEVI. Finalmente, para hacer un modelo más simple sin afectar a la estimación del efecto, se eliminaron variables del modelo inicial con el método de pasos hacia atrás (“backward elimination method”) con un punto de corte de $p < 0,05$. El supuesto de riesgo proporcional se evaluó mediante la prueba de residuos de Schoenfeld. La capacidad discriminativa de los modelos se estimó mediante el

estadístico C de Harrell y su calibración por la prueba de Groennesby and Borgan. Los datos se analizaron con el paquete estadístico Stata 15.

Resultados

Desde Junio de 2014 hasta Julio de 2016, se evaluaron 479 pacientes mayores de 70 años que ingresaron por síndrome coronario agudo. Se excluyeron 33 pacientes, por diferentes motivos, por lo que finalmente se incluyeron 446 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión. 25 pacientes no tuvieron una medición adecuada de la fragilidad, por lo que se eliminaron del análisis. Tras el alta hospitalaria, 417 completaron el seguimiento a 1 año, conformando la población de análisis. En la figura 5 se muestra el flujo de pacientes en el estudio.

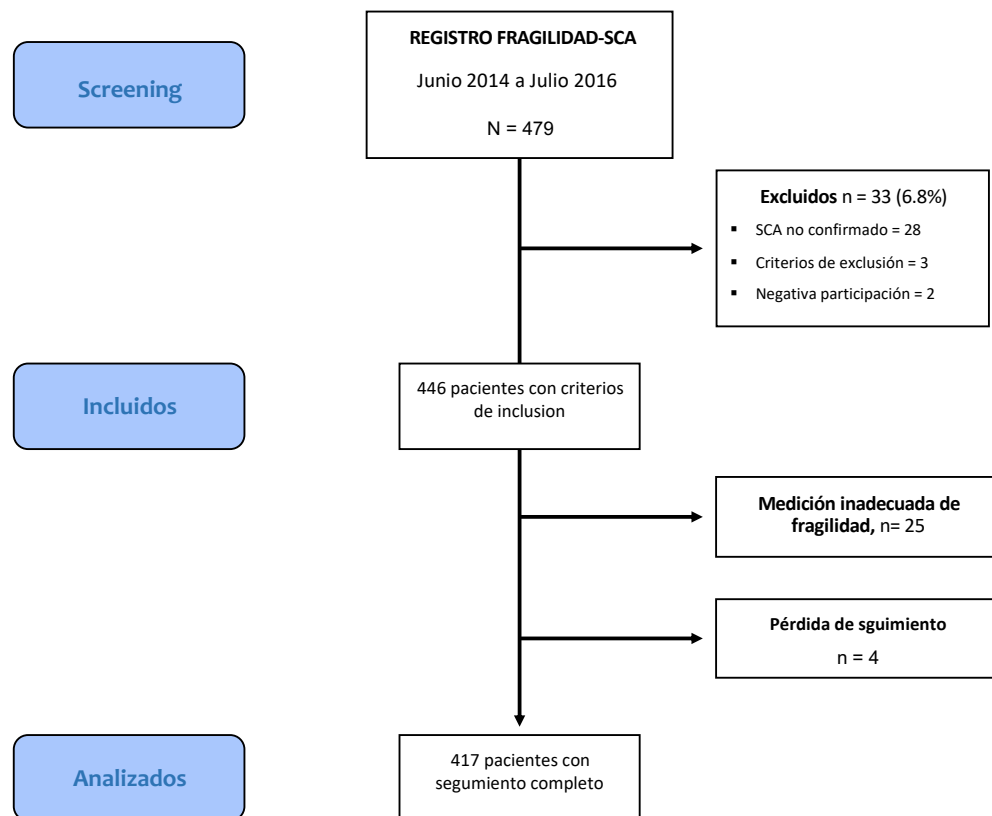


Figura 5: Flujo de pacientes del estudio.

1. Características de la población

La edad media de los pacientes fue 80.8 ± 6 años, predominantemente del sexo masculino (60.7), figura 6. El 82.3% tenían hipertensión arterial, el 46.3% diabetes mellitus y el 53.8% dislipemia. La prevalencia de comorbilidades en la población fue elevada (6.8 ± 2 puntos en la escala de Charlson) y el grado de dependencia fue leve en el 88% de los pacientes según la escala Katz. El 23.8% de los pacientes tenían antecedentes de cardiopatía isquémica previo a la inclusión en el estudio, y de insuficiencia cardiaca (10%). En la tabla 7 se presentan las principales características de la población del estudio.

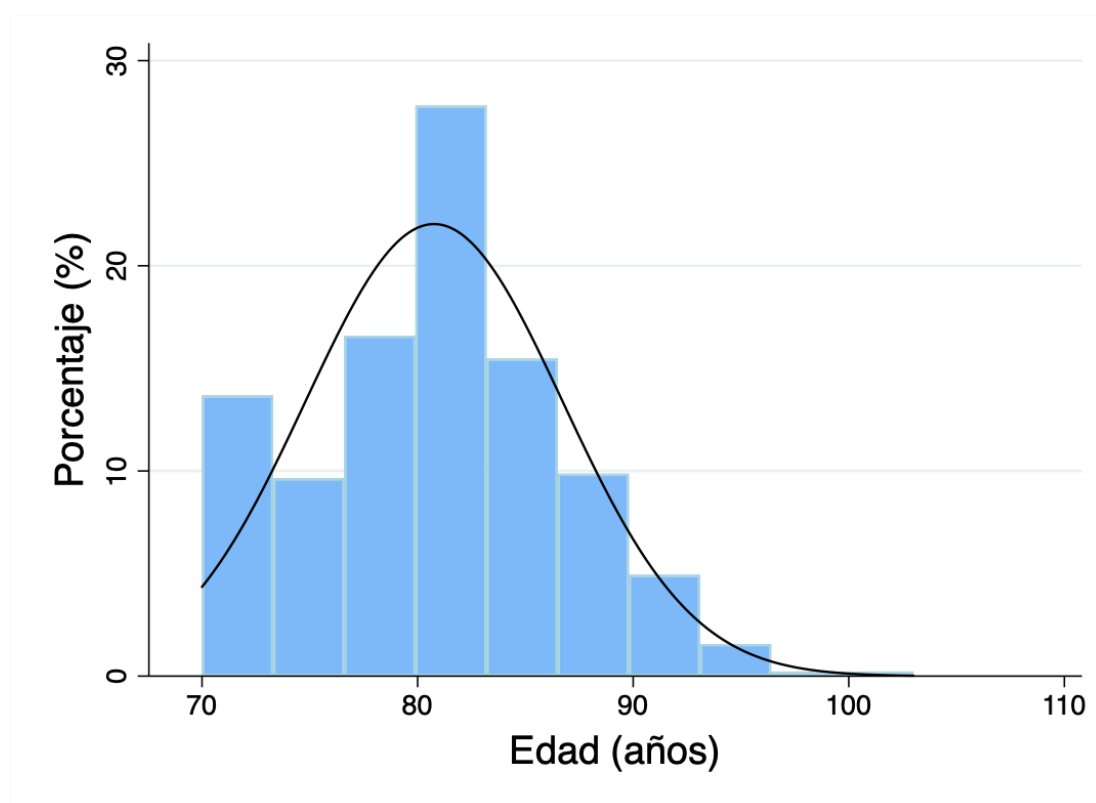


Figura 6: Histograma de edad de los pacientes de la población.

1.1 Prevalencia de fragilidad

En todos los pacientes se evaluó el grado de fragilidad según la escala SHARE-FI, durante las primeras 48 horas de hospitalización, tabla 6. En base a los resultados, el 41.1% de los pacientes fueron frágiles, el 28.3% fueron prefrágiles y el 30.6% no presentaron fragilidad. Los pacientes prefrágiles y sin fragilidad según la escala SHARE-FI se agruparon como no frágiles (58.9%).

	No frágil N=246 (59%)	Frágil N=171 (41%)	Total N=417	Valor p
Cansancio	100 (40.6)	94 (55)	194 (46.5)	0.002
Disminución apetito	54 (21.9)	47 (27.4%)	101 (24.2)	0.39
Fuerza agarre				
Mano derecha	18.5 ± 9.4	18.0 ± 9.8	18.3 ± 9.5	0.64
Mano izquierda	16.8 ± 8.7	16.9 ± 9.1	16.8 ± 8.8	0.94
Limitación funcional				
Caminar 100 metros	80 (32.5)	71 (41.5)	151 (36.2)	0.082
Subir un piso de escaleras	109 (44.3)	88 (51.4)	197 (47.2)	0.14
Actividad física cotidiana				0.11
Mas de una vez por semana	159 (64.3)	99 (57.9)	258 (61.9)	
Una vez a la semana	8 (3.4)	15 (8.7)	23 (5.5)	
1-3 veces all mes	13 (5.3)	11 (6.4)	24 (5.8)	
Casi nunca o nunca	66 (26.8)	46 (26.9)	112 (26.9)	

Tabla 6 Resultados de los items que evalúan la fragilidad según escala SHARE-FI.

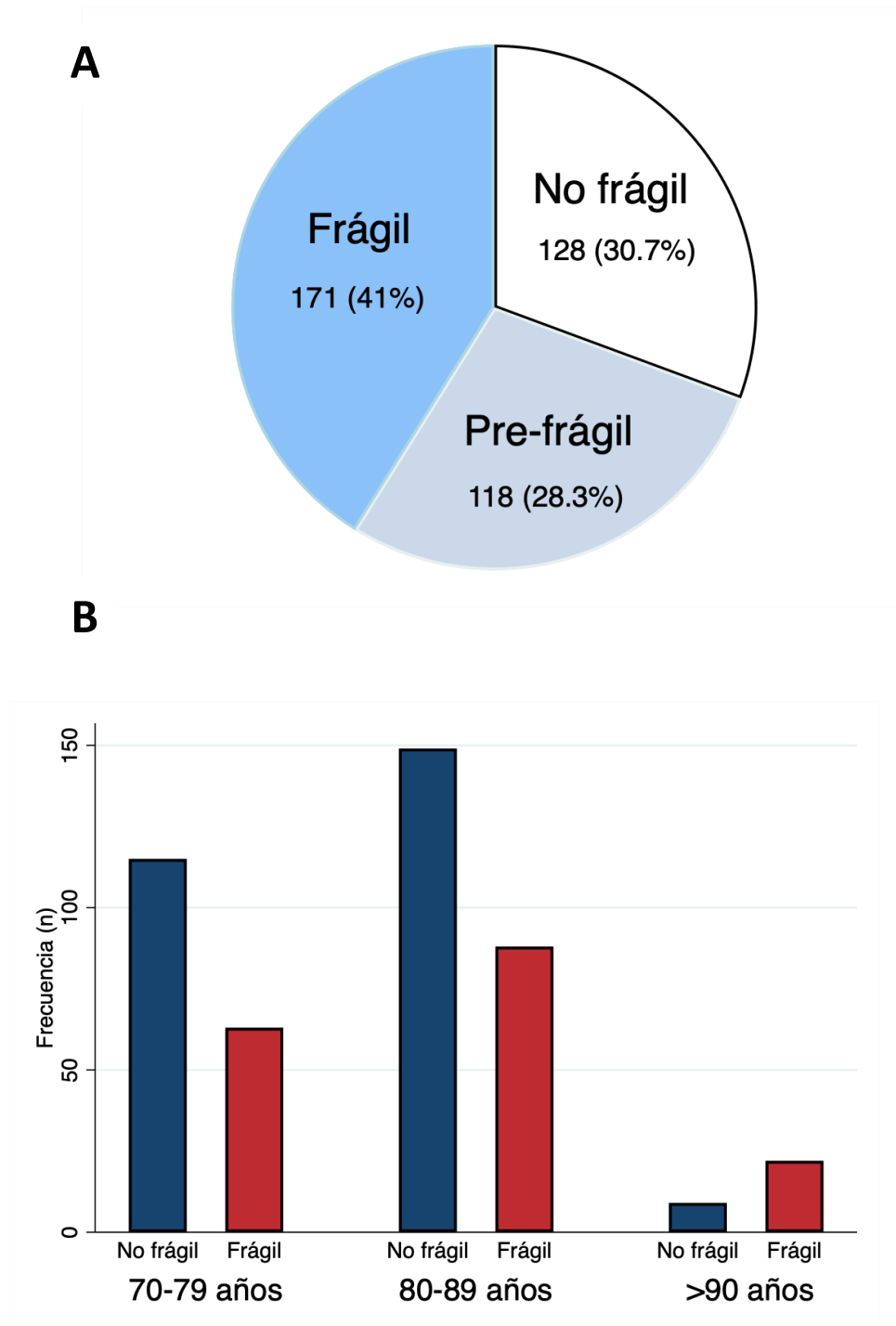


Figura 7: **A** Prevalencia de fragilidad según la escala SHARE-FI. **B** Prevalencia de fragilidad según intervalos de edad.

1.2 Características de los pacientes con fragilidad

Las características basales de los pacientes, según el grado de fragilidad, se presentan en la tabla 7. Los pacientes frágiles fueron más añosos y de sexo femenino, con mayor carga de comorbilidades y de dependencia. Así mismo, presentaron más antecedentes de enfermedad cardiovascular previa, cardiopatía isquémica e insuficiencia cardiaca.

	No frágil N=246 (59%)	Frágil N=171 (41%)	Total (N=417)	Valor P
Edad, años	80± 5	82 ± 7	81±6	<0.001
Hombres, n (%)	144 (68.6)	78 (49.4)	1046 (59)	<0.001
Talla, cm	162.9 ± 8	159.9 ± 8	161 ± 8	<0.001
Peso, Kg	72.0 ± 11	71.4 ± 13	71.6 ± 12	0.62
Perímetro abdominal, cm	105.3 ± 14.6	108.6 ± 18.4	108.6 ± 18.4	0.17
Antecedentes médicos				
Hipertensión arterial, n (%)	190 (77.2)	152 (88.9)	342 (82)	0.003
Diabetes mellitus, n (%)	101 (41.1)	87 (50.9)	188 (45)	0.057
Tabaquismo, n (%)	70 (28.5)	32 (18.7)	102 (24.4)	0.028
Dislipemia, n (%)	122 (49.6)	103 (60.2)	225 (53.9)	0.036
Enfermedad renal crónica, n (%)	15 (14.9)	21 (24.4)	36 (8.6)	0.14
Ictus previos, n (%)	24 (9.7)	28 (16.2)	52 (12.5)	0.05
Demencia, n (%)	5 (2.0)	12 (6.9)	17 (4.1)	0.021
Enfermedad reumatológica, n (%)	2 (0.8)	1 (0.6)	3 (0.7)	1.00
Hepatopatía crónica, n (%)	1 (0.4)	2 (1.2)	3 (0.7)	0.57
Historía ulcera péptica, n (%)	7 (2.8)	5 (2.9)	12 (2.9)	1.00
Historia cáncer, n (%)	18 (7.3)	19 (11)	37 (8.9)	0.22
Enfermedad arterial periférica, n (%)	8 (3.2)	5 (2.9)	13 (3.1)	1.00
Historia cardiológica				
Fibrilación auricular, n (%)	46 (18.7)	41 (24.0)	87 (20.9)	0.22
Cardiopatía isquémica, n (%)	50 (20.3)	52 (30.1)	102 (24.5)	0.02
Cirugía revascularización, n (%)	12 (4.8)	8 (4.6)	20 (4.8)	1.00
Intervencionismo coronario percutáneo, n (%)	33 (13.4)	38 (22.0)	71 (17)	0.02
Prótesis valvular, n (%)	1 (0.4)	4 (2.3)	5 (1.2)	0.16
Insuficiencia cardiaca, n (%)	18 (7.3)	25 (14.6)	43 (10.3)	0.02
Índice comorbilidad-dependencia				
Índice Charlson	6.2 ± 2.0	7.5 ± 2.4	6.8 ± 2.2	<0.001
Discapacidad severa (índice Katz)	3 (1.2)	12 (7.2)	15 (3.6)	<0.001

Tabla 7 Características de la población según la presencia de fragilidad.

1.3 Predictores relacionados con la fragilidad

En la tabla 8 se presentan las principales variables asociadas con la detección de fragilidad al ingreso. Tras el análisis multivariable, la hipertensión arterial, el índice de Charlson, la demencia y los niveles de hemoglobina al ingreso fueron predictores independientes relacionados con la presencia de fragilidad.

	Univariado		Multivariado	
	OR (IC 95%)	Valor p	OR (IC 95%)	Valor p
Edad	1.06 (1.02-1.02)	<0.001	NS	
Diabetes	1.48 (1.00-2.11)	0.049	NS	
Hipertensión	2.36 (1.34-4.14)	0.003	2.07 (1.10-3.90)	0.023
Dislipemia	1.54 (1.04-2.28)	0.031	NS	
Índice Charlson	1.31 (1.19- 1.45)	<0.001	1.22 (1.09- 1.37)	<0.001
Ictus previo	1.8 (1.00-3.23)	0.048	NS	
Demencia	3.62 (1.25-10.47)	0.018	3.84 (1.25-13.1)	0.032
Insuficiencia cardíaca	2.26 (1.19-4.26)	0.012	NS	
Cardiopatía isquémica	1.66 (1.06-2.59)	0.027	NS	
Filtrado glomerular estimado	0.97 (0.96-0.98)	<0.001	NS	
Hemoglobina	0.7 (0.62-0.79)	<0.001	0.75 (0.66-0.85)	<0.001
NT-ProBNP	1.00 (1.00-1.00)	0.015	NS	

Tabla 8 Características de la población según la presencia de fragilidad.

1.4 Tratamiento previo de la población a estudio

La tabla 9 recoge el tratamiento previo de los pacientes del estudio. Más de la mitad de los pacientes se encontraron bajo tratamiento previo con terapia antiagregante, betabloqueantes, inh SRAA y estatinas. Los pacientes frágiles presentaron con mayor frecuencia tratamiento antiagregante, antihipertensivo, tratamiento con diuréticos de asa y tratamiento con fármacos antidepresivos. El empleo de nuevos anticoagulantes (NACO) fue testimonial en nuestra cohorte.

	No frágil N=246 (59%)	Frágil N=171 (41%)	Total (N=417)	Valor P
Tratamiento antiagregante, n (%)	93 (44.5)	95 (60.1)	188 (45.1)	0.003
Acido acetilsalicílico, n (%)	84 (40.2)	83 (52.5)	167 (40)	0.02
Clopidogrel, n (%)	19 (9.1)	30 (19)	49 (11.8)	0.008
Tratamiento anticoagulante				
Antivitamina K, n (%)	29 (13.9)	25 (15.8)	54 (12.9)	0.66
Nuevos anticoagulantes, n (%)	7 (2.8)	3 (1.7)	10 (2.4)	0.24
Inhibidores SRAA, n (%)	128 (61.2)	109 (69)	237 (56.8)	0.15
Inhibidores ECA, n (%)	73 (34.9)	62 (39.2)	135 (32.4)	0.44
ARA-II, n (%)	56 (26.8)	48 (30.4)	104 (24.9)	0.48
Betabloqueante, n (%)	73 (34.9)	65 (41.1)	138 (33.1)	0.23
Antialdosterónico, n (%)	10 (4.8)	11 (7)	21 (5)	0.38
Calcioantagónistas, n (%)	47 (22.5)	53 (33.5)	100 (24)	0.024
Digoxina, n (%)	7 (3.3)	6 (3.8)	13 (3.1)	1.00
Diurético, n (%)	12 (4.8)	8 (4.6)	20 (4.8)	1.00
Asa, n (%)	41 (19.6)	53 (33.5)	94 (22.5)	0.004
Tiazida, n (%)	45 (21.5)	33 (20.9)	78 (18.7)	0.90
Estatina, n (%)	98 (46.9)	79 (50.3)	177 (42.4)	0.53
Antidepresivos, n (%)	16 (7.7)	29 (18.4)	45 (10.8)	0.002

Tabla 9 Tratamiento previo de los pacientes según la presencia de fragilidad.

1.5 Datos clínicos y analíticos al ingreso hospitalario según fragilidad

La mayoría de los pacientes cursaron con Killip-Kimbal (KK) I al ingreso (67.6%), con una tendencia a presentar peor situación clínica en los pacientes frágiles, con una mayor proporción de pacientes con KK ≥ 2 (24% No frágil vs. 44.4% - Frágil; $p < 0.001$). Respecto a los datos analíticos, los pacientes frágiles presentaron niveles más bajos de hemoglobina, peor función renal, niveles más elevados de péptidos natriuréticos, de proteína C reactiva y de troponina, tabla 10.

	No frágil N=246 (59%)	Frágil N=171 (41%)	Total (N=417)	Valor P
EXPLORACIÓN				
Presión arterial sistólica, mmHg	137.1 \pm 25.2	138.3 \pm 29.7	137.3 \pm 26	0.65
Presión arterial diastólica, mmHg	73.5 \pm 13.9	72.2 \pm 16	73 \pm 14.6	0.38
Frecuencia cardiaca, lpm	74.9 \pm 17.1	82.5 \pm 19.9	78.8 \pm 19.1	<0.001
Killip-Kimball				<0.001
I, n (%)	187 (76)	95 (55.6)	282 (67.6)	
II, n (%)	47 (19.1)	56 (32.7)	103 (24.7)	
III, n (%)	12 (4.9)	20 (11.7)	32 (7.6)	
Analítica				
Hemoglobina, g/dl	13.6 \pm 1.8	12.3 \pm 2.0	13 \pm 2	<0.001
Hematocrito, %	41.2 \pm 6.3	37.6 \pm 5.9	39.5 \pm 6.3	<0.001
VCM, fL	89.6 \pm 10.2	91.8 \pm 6.6	90.5 \pm 8.3	0.078
ADE, %	14 \pm 1.3	14.6 \pm 1.4	14.3 \pm 1.4	0.002
Leucocitos, x 10 ⁹ /L	9.53 \pm 3,1	9.78 \pm 3.6	9.6 \pm 3.3	0.44
Plaquetas, x 10 ⁹ /L	222.1 \pm 70.1	244.1 \pm 89	234.1 \pm 80	0.057
Glucosa, mg/dl	159 \pm 69	154 \pm 70	159 \pm 70	0.61
Creatinina, mg/dl	1.2 \pm 0.6	1.6 \pm 1.2	1.3 \pm 0.9	<0.001
FGe MDRD-4, ml/min/1,73 m ²	65 \pm 22	52 \pm 26	60 \pm 24	<0.001
Urea, mg/dl	51 \pm 27	70 \pm 49	59 \pm 39	0.001
GOT, UI/L	65 \pm 94	46 \pm 59	55 \pm 76	0.24
GPT, UI/L	44 \pm 83	27 \pm 36	35 \pm 61	0.12
Albúmina, g/dL	4.0 \pm 0.4	3.9 \pm 0.5	3.9 \pm 0.5	0.030
Proteínas totales, g/dL	6.6 \pm 0.6	6.5 \pm 0.7	6.5 \pm 0.7	0.25
NT-ProBNP, pg/ml	2525 \pm 5948	4511 \pm 8357	3682 \pm 7600	0.012
PCR, mg/dl	26.2 \pm 53	38.6 \pm 64	32 \pm 59	0.054
Troponina T hs, ng/ml	1072 \pm 4302	3360 \pm 7302	1238 \pm 4329	0.012

Los datos expresan n (%), mediana [intervalo intercuartílico] o media \pm desviación estándar ADE: ancho distribución eritrocitaria. FGe: filtrado glomerular estimado; MDRD-4: Modification of Diet in Renal Disease; PCR: proteína c reactiva; VCM: volume corpuscular medio.

Tabla 10 Datos clínicos y analíticos según la presencia de fragilidad.

1.6 Prevalencia de manejo conservador Vs invasivo

Durante la hospitalización se realizó coronariografía a 359 (86.1%) pacientes, mientras que en 58 (13.9%) se optó por un manejo conservador sin realización de coronariografía, figura 8. En la tabla 11, se presentan las principales características de los pacientes según el tipo de manejo.

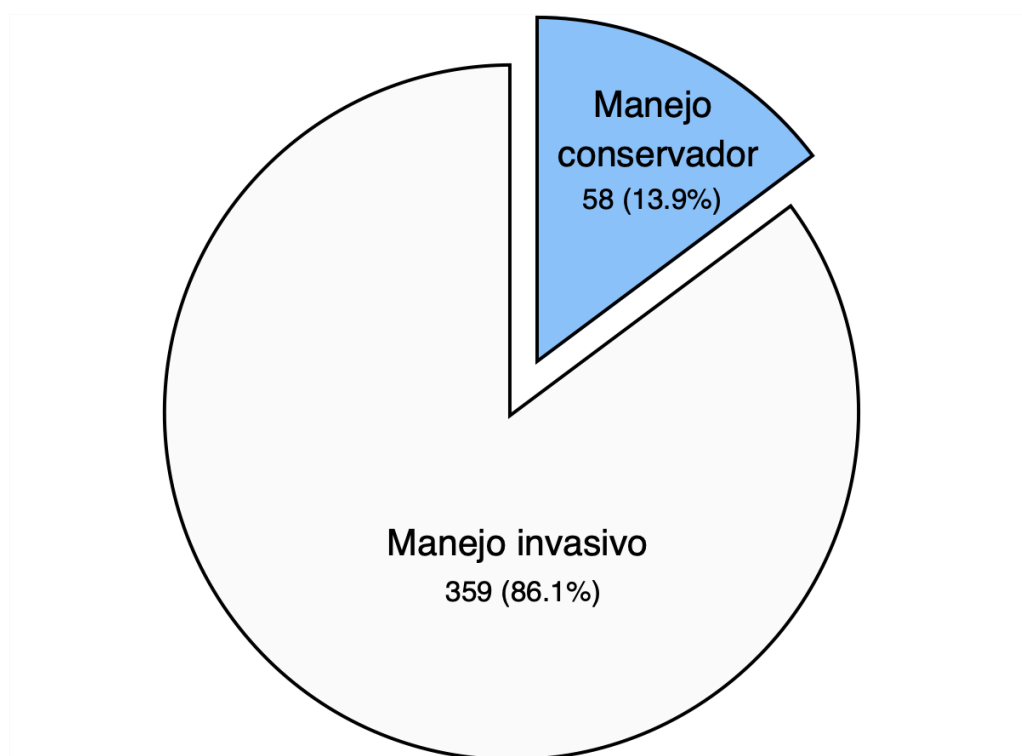


Figura 8. Tipo de estrategia de manejo del SCA.

1.6.1 Características de los pacientes con manejo conservador

Los pacientes con un manejo conservador, fueron de mayor edad, con mayor carga de comorbilidades, entre ellas fibrilación auricular e insuficiencia cardiaca. Así mismo, así mismo estos pacientes presentaron de forma significativa una mayor fragilidad comparados con aquellos en los que se realizó coronariografía, 72.4% vs 35.9%; $p < 0.001$, respectivamente.

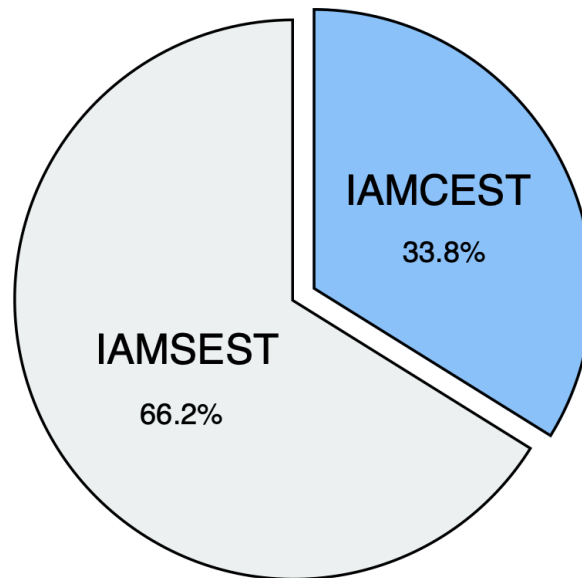
	Manejo conservador N=58 (13.9%)	Manejo Invasivo N=359 (86.1%)	Total (N=417)	Valor P
Edad (años)	85± 3	80 ± 5	81±6	<0.001
Hombres, n (%)	37 (67.3)	185 (59.1)	1046 (59)	0.30
Antecedentes médicos				
Hipertensión arterial, n (%)	53 (91.4)	289 (80.5)	342 (82)	0.044
Diabetes mellitus, n (%)	35 (60.3)	153 (42.6)	188 (45.1)	0.015
Enfermedad renal crónica, n (%)	13 (41.9)	23 (14.7)	36 (8.6)	0.002
Demencia, n (%)	9 (15.5)	8 (2.2)	17 (4.1)	<0.001
Enfermedad arterial periférica, n (%)	12 (20.7)	42 (11.7)	54 (12.9)	0.088
Índice Charlson, n (%)	8.6 ± 2.4	6.5 ± 2.1	6.8 ± 2.2	<0.001
Fragilidad, n (%)	42 (72.4)	129 (35.9)	171 (41)	<0.001
Historia cardiológica				
Fibrilación auricular, n (%)	24 (41.4)	63 (17.5)	87 (20.9)	<0.001
Cardiopatía isquémica, n (%)	13 (22.4)	58 (16.2)	71 (17)	0.26
Insuficiencia cardiaca, n (%)	15 (25.9)	28 (7.8)	43 (10.3)	<0.001

Tabla 11. Características basales según la estrategia de manejo.

2. Características del evento coronario

El 66.2% de los pacientes presentaron un síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST), frente al 33.8% con elevación del ST (SCACEST), figura 9.

A



B

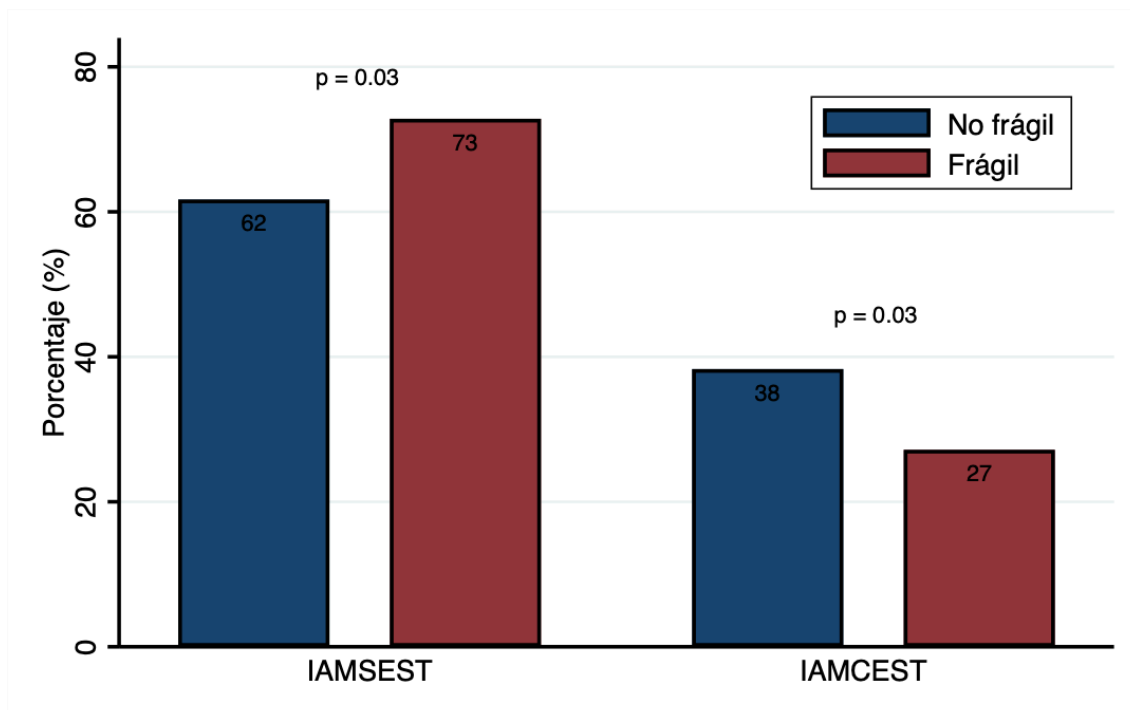


Figura 9 A Prevalencia de tipos de eventos coronarios **B** Prevalencia de tipos de SCA en los diferentes grupos de fragilidad.

2.1 Características del evento coronario según los grupos de fragilidad.

Se observaron diferencias significativas entre los grupos de fragilidad, con mayor proporción de pacientes frágiles con IAMSEST y menor proporción de IAMCEST, tabla 12. Los pacientes frágiles presentaron mayor puntuación en la escala de riesgo pronóstico GRACE (No frágil: 139.1 ± 22.6 vs. Frágil: 150.7 ± 28.4 ; $p < 0.001$), así como en la escala de riesgo hemorrágico CRUSADE (No frágil: 34.5 ± 13 vs. Frágil: 47.9 ± 14 ; $p < 0.001$). En la **Tabla x** se recoge las principales características del síndrome coronario agudo.

El tipo de revascularización más empleada fue la percutánea, con una utilización de la revascularización quirúrgica en un 4.8% de los pacientes, sin observarse diferencias entre los grupos de fragilidad.

	No frágil N=246 (59%)	Frágil N=171 (41%)	Total (N=417)	Valor P
IAM				
IAMCEST	94 (38.2)	47 (27.5)	141 (33.8)	0.027
IAMSEST	152 (61.8)	124 (72.5)	276 (66.2)	0.027
Score de riesgo				
GRACE	139 ± 22.6	150 ± 28.4	144 ± 26	<0.001
CRUSADE	34 ± 13	47 ± 14	40.3 ± 14.9	<0.001
Realización coronariografía	230 (93.5)	129 (75.4)	359 (86)	<0.001
Fibrinólisis	36 (14.6)	20 (11.7)	56 (13.4)	0.47
Intervencionismo				
Intervencionismo percutáneo	178 (72.3)	87 (50.9)	265 (63.5)	0.008
CABG	13 (5.2)	7 (2.3)	20 (4.8)	0.82
Intervencionismo fallido	10 (4.1)	5 (2.9)	15 (3.6)	1.00

Tabla 12. Principales características del evento coronario según los grupos de fragilidad.

2.2 Predictores asociados a manejo conservador.

En la tabla 13 se presenta el análisis de regresión logística con las principales variables asociadas con la realización de un manejo conservador. En los pacientes no frágiles, se realizó con más frecuencia un tratamiento invasivo con realización de coronariografía (93.5% No frágil vs. 75.4% - Frágil; $p < 0.001$), por lo que presentar fragilidad incrementó el riesgo de no realizar un abordaje invasivo (OR: 3.24 [1.62-6.44]; $p = 0.001$). En el análisis multivariable, tras ajustar por otras variables pronósticas, la edad, la fragilidad, el índice de Charlson, la demencia y la fibrilación auricular fueron las principales variables independientes asociados a realizar un manejo conservador.

Variables	Univariado		Multivariado	
	OR (IC 95%)	Valor p	OR (IC 95%)	Valor p
Edad	1.18 (1.12-1.24)	<0.001	1.12 (1.05-1.19)	<0.001
Diabetes	2.29 (1.34-3.94)	0.003	NS	
Hipertensión	2.95 (1.14-7.6)	0.025	NS	
Fragilidad	4.94 (2.68-9.11)	<0.001	3.24 (1.62-6.44)	0.001
Índice Charlson	1.42 (1.26-1.6)	<0.001	1.25 (1.09- 1.43)	0.001
Enfermedad arterial periférica	1.95 (1.00-3.8)	0.048	NS	
Demencia	7.36 (2.86-18.9)	0.018	3.74 (1.12-12.1)	0.031
Insuficiencia cardiaca	3.73 (1.9-7.3)	<0.001	NS	
Fibrilación auricular	3.35 (1.91-5.86)	<0.001	2.67 (1.36-5.24)	0.004
Filtrado glomerular estimado	0.97 (0.96-0.98)	<0.001	NS	
Hemoglobina	0.75 (0.65-0.86)	<0.001	NS	

Tabla 13 Análisis univariado/multivariado de predictores asociados a manejo conservador.

2.3 Características enfermedad coronaria

El acceso vascular más frecuente para la realización de la coronariografía fue el acceso radial (96.4%), sin embargo en pacientes frágiles el acceso femoral fue de forma significativa mas empleado (No frágil: 0.9% vs. Frágil: 4.8%; p=0.026). La localización coronaria más frecuente del IAM fue el IAM no anterior, con más de la mitad de los pacientes con enfermedad multivaso (54%). No se observaron diferencias en cuanto a la arteria responsable del IAM ni a la extensión de la enfermedad coronaria entre los grupos de fragilidad, TABLA 14.

	No frágil N=246 (59%)	Frágil N=171 (41%)	Total (N=417)	Valor P
Realización coronariografía, n (%)	230 (93.5)	129 (75.4)	359 (86)	<0.001
Acceso vascular				0.026
Radial, n (%)	226 (99.1)	120 (95.2)	346 (96.4)	
Femoral, n (%)	2 (0.9)	6 (4.8)	8 (2.3)	
Localización				0.23
Anterior, n (%)	81 (33.9)	47 (27.6)	128 (30.7)	
No anterior, n (%)	118 (48.3)	77 (44.9)	195 (46.8)	
Marcapasos o BCRIHH, n (%)	7 (2.8)	10 (6.1)	17 (4.1)	
Normal, n (%)	37 (15.0)	36 (21.4)	73 (17.5)	
Extensión enfermedad coronaria				0.78
No lesiones significativas, n (%)	15 (6.5)	12 (9.4)	27 (7.5)	
1 vaso, n (%)	91 (39.6)	47 (36.7)	138 (38.5)	
2 vasos, n (%)	60 (26.1)	34 (26)	94 (26.3)	
3 vasos, n (%)	64 (27.8)	35 (27.3)	99 (27.7)	
Enfermedad TCI, n (%)	9 (%)	11 (%)	20 (5.6)	
Fibrinólisis, n (%)	36 (14.6)	20 (11.7)	56 (13.4)	0.47
Intervencionismo				
Intervencionismo percutáneo, n (%)	178 (72.4)	87 (50.1)	265 (63.5)	0.008
CABG, n (%)	13 (5.3)	7 (4.1)	20 (4.8)	0.82
Intervencionismo fallido, n (%)	10 (4.1)	5 (2.9)	15 (3.6)	1.00
Revascularización completa, n (%)	125 (50.8)	76 (44.4)	201(48.2)	0.65

Tabla 14 Principales hallazgos del evento coronario.

2.4 Tratamiento médico del evento coronario

La prescripción de tratamiento antiagregante fue elevada en los pacientes (95.2%), sin diferencias en los grupos de fragilidad, siendo el segundo antiagregante más empleado el clopidogrel, con una menor prescripción de nuevos antiagregantes en los pacientes frágiles (No frágil: 34.9% vs. Frágil: 24.5%; $p=0.032$). También se observó, una menor prescripción de estatinas en los pacientes frágiles (No frágil: 92.1% vs. Frágil: 81.3%; $p=0.002$). Por el contrario, hubo una mayor prescripción de calcioantagonistas (No frágil: 13.3% vs. Frágil: 25.8%; $p=0.002$), tratamiento diurético (No frágil: 41.1% vs. Frágil: 58.7%; $p<0.001$) y de fármacos antidepresivos. En la tabla 15, se presentan los principales fármacos prescritos al alta, según los grupos de fragilidad.

	No frágil N=241 (60.7%)	Frágil N=156 (39.2%)	Total (N=397)	Valor P
Tratamiento antiagregante alta	234 (97.1)	144 (92.9)	378 (95.2)	0.081
Acido acetilsalicílico, n (%)	227 (94.2)	136 (87.7)	363 (91.4)	0.026
Clopidogrel, n (%)	128 (53.1)	76 (49.0)	204 (51.4)	0.47
Prasugrel, n (%)	4 (1.7)	2 (1.3)	6 (1.5)	1.00
Ticagrelor, n (%)	81 (33.6)	36 (23.2)	117 (29.4)	0.032
Tratamiento anticoagulante alta				
Antivitamina K, n (%)	40 (16.6)	33 (21.3)	77 (19.4)	0.29
Dabigatrán, n (%)	7 (2.9)	4 (2.5)	11 (2.7)	0.16
Inhibidores SRAA, n (%)	190 (78.8)	118 (76.1)	308 (77.5)	0.54
Inhibidores ECA, n (%)	150 (62.2)	91 (58.7)	241 (60.7)	0.53
ARA-II, n (%)	40 (16.6)	29 (18.7)	69 (17.4)	0.59
Betabloqueante, n (%)	195 (80.9)	117 (75.5)	312 (78.6)	0.21
Antialdosterónico, n (%)	29 (12.0)	27 (17.4)	56 (14.1)	0.14
Calcioantagonistas, n (%)	32 (13.3)	40 (25.8)	72 (18.4)	0.002
Digoxina, n (%)	7 (2.9)	1 (0.6)	8 (2)	0.16
Diurético, n (%)	99 (41.1)	91 (58.7)	190 (47.9)	<0.001
Asa, n (%)	83 (34.4)	86 (55.5)	169 (42.6)	<0.001
Tiazida, n (%)	20 (8.3)	12 (7.8)	32 (8)	1.00
Estatina, n (%)	222 (92.1)	126 (81.3)	348 (87.7)	0.002
Antidepresivos, n (%)	12 (5.0%)	30 (19.4%)	42 (10.6)	<0.001

Tabla 15 Tratamiento médico prescrito al alta según grupos de fragilidad.

3. Complicaciones intrahospitalarias.

Durante la hospitalización fallecieron 20 (4.8%) pacientes, la causa más frecuente de mortalidad fue la cardiovascular 12 (2.9%).

3.1 Complicaciones intrahospitalarias según fragilidad.

Los pacientes frágiles presentaron mayor mortalidad (No frágil: 2% vs. Frágil: 8.8%; $p=0.002$). Presentar fragilidad se asoció, de forma significativa, con un mayor riesgo de fallecer durante la hospitalización (OR: 4.61 [1.64-12.9]; $p=0.004$). No se observaron diferencias en el riesgo de presentar complicaciones hemorrágicas graves (No frágil: 2% vs. Frágil: 5.3%; $p=0.09$), aunque si mayor probabilidad de anemia y de necesidad de recibir transfusión de hemoderivados, tabla 16 y figura 10.

	No frágil N=246 (59%)	Frágil N=171 (41%)	Total N=417	Valor P
Mortalidad intrahospitalaria	5 (2)	15 (8.8)	20 (4.8)	0.002
Muerte CV	3 (1.2)	9 (5.2)	12 (2.9)	0.026
Muerte no CV	2 (0.8)	6 (3.3)	8 (1.9)	0.47
Complicaciones isquémicas				
Re-IAM	0 (0.0)	3 (1.8)	3 (0.7)	0.068
Ictus	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.5)	0.22
Complicaciones hemorrágicas				
Hemorragia acceso vascular	5 (2)	4 (3.1)	9 (2.2)	0.73
Anemización	17 (6.9)	24 (14.0)	41 (9.8)	0.019
Transfusión hemoderivados	12 (4.9)	24 (14.0)	36 (8.6)	0.001
Hemorragia grave hospitalaria	5 (2)	9 (5.3)	14 (3.4)	0.096

Tabla 16 Principales complicaciones intrahospitalarias según grupos de fragilidad

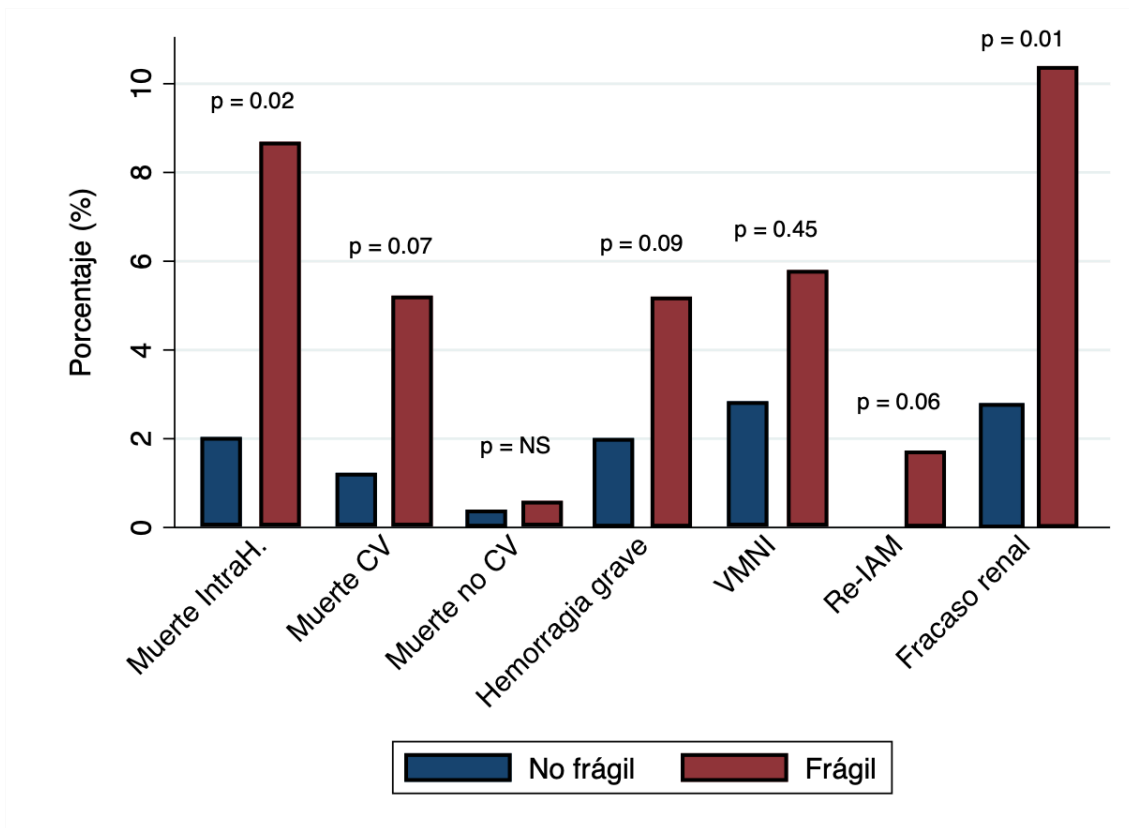


Figura 10 Principales complicaciones intrahospitalarias según grupos de fragilidad

3.2 Complicaciones intrahospitalarias según manejo conservador/invasivo.

Los pacientes sometidos a manejo conservador presentaron mayor mortalidad (Conservador: 10.3% vs. Invasivo: 3.9%; $p=0.045$). El manejo conservador no se asoció, de forma significativa, con un mayor riesgo de morir durante la hospitalización (OR: 2.25 [0.9-5.59]; $p=0.08$). Los pacientes con manejo conservador presentaron más complicaciones hemorrágicas graves (Conservador: 8.6% vs. Invasivo: 2.5%; $p=0.032$), mayor probabilidad de anemización y necesidad de recibir transfusión de hemoderivados, tabla 17.

	Manejo conservador N=58 (13.9%)	Manejo invasivo N=359 (86.1%)	Total N=417	Valor P
Mortalidad intrahospitalaria	6 (10.3)	14 (3.9)	20 (4.8)	0.045
Muerte CV	5 (8.6)	7 (1.9)	12 (2.9)	0.026
Muerte no CV	1 (1.7)	7 (1.9)	8 (1.9)	0.47
Complicaciones isquémicas				
Re-IAM	0 (0)	3 (0.8)	3 (0.7)	1.00
ACV	1 (1.7)	1 (3.1)	2 (0.5)	0.22
Complicaciones hemorrágicas				
Hemorragia grave hospitalaria	5 (8.6)	9 (2.5)	14 (3.3)	0.032
Anemización	11 (19)	30 (8.4)	41 (9.8)	0.018
Transfusión hemoderivados	11 (19)	25 (7.0)	36 (8.6)	0.009
Hemorragia acceso vascular	0 (0)	9 (2.5)	9 (2.1)	NS

Tabla 17 Principales complicaciones intrahospitalarias según manejo conservador/invasivo

3.3 Variables asociadas a mortalidad intrahospitalaria

En el análisis de regresión logística las principales variables las principales variables asociadas con la mortalidad intrahospitalaria se presentan en la tabla 18. Tras ajustar por las variables pronósticas en el análisis multivariado, la fragilidad y la FEVI fueron predictores independientes de mortalidad hospitalaria. El manejo conservador no se

relacionó de forma independiente con la mortalidad tras ajustar con el resto de variables.

Variables	Univariado		Multivariado	
	OR (IC 95%)	Valor p	OR (IC 95%)	Valor p
Edad	1.08 (0.99-1.13)	0.008	NS	
Fragilidad	4.94 (2.68-9.11)	0.004	4.38 (1.33-14.3)	0.015
Manejo conservador	2.25 (0,9-5,6)	0.08	NS	
Killip 3	7.7 (2.82-21.01)	<0.001	NS	
Presión arterial sistólica	0.97 (0,96-0,99)	0.005	NS	
Filtrado glomerular MDRD-4	0.98 (0,96-0,99)	0.047	NS	
NT-ProBNP	1.0001 (1,002-1,0002)	<0.001	NS	
FEVI	0.91 (0,88-0,95)	<0.001	0.91 (0,88-0,95)	<0.001
Hb	0.75 (0.62-.091)	0.004	NS	

Tabla 18 Análisis univariado/multivariado de variables asociadas con mortalidad hospitalaria.

4. Mortalidad por todas las causas durante el seguimiento a 12 meses.

En el seguimiento a un año fallecieron 78 (18.7%) pacientes, 54 (12.9%) pacientes presentaron un nuevo evento coronario. 143 (34.3%) pacientes tuvieron una rehospitalización, siendo la causa cardiovascular la más frecuente (68.5%). La tasa cruda de mortalidad fue superior en los paciente con fragilidad (No frágil: 8.9% vs. Frágil: 32.7%; $p<0.001$). La figura 11 muestra las curvas de Kaplan-Meier de mortalidad, según las categorías de fragilidad. Presentar fragilidad se asoció, de forma significativa, con un mayor riesgo de mortalidad durante el seguimiento a un año (HR: 4.23 [2.58-6.93]; $p<0.001$).

	No frágil N=246 (59%)	Frágil N=171 (41%)	Total N=417	Valor P
Mortalidad	22 (8.9%)	56 (32.7%)	78 (18.7)	<0.001
Muerte CV	18 (7.3%)	46 (26.9%)	64 (15.3)	<0.001
Muerte no CV	4 (1.6%)	10 (5.8%)	14 (3.3)	0.005
Complicaciones isquémicas				
Re-IAM	21 (8.6%)	33 (19.5%)	54 (12.9)	0.002
ACV	1 (0.4%)	4 (2.6%)	5 (1.2)	0.080
Rehospitalización	70 (29.0%)	73 (46.8%)	143 (34.3)	<0.001
CV	43 (28.3%)	55 (45.8%)	98 (23.5)	0.011
No CV	25 (16.4%)	15 (12.5%)	40 (9.6)	0.091
Complicaciones hemorrágicas	41 (16.9%)	38 (24.5%)	79 (18.9)	0.072
Insuficiencia cardiaca	13 (5.3%)	32 (18.7%)	45 (10.8)	<0.001

Tabla 19 Eventos clínicos durante el seguimiento a 12 meses entre los grupos de fragilidad.

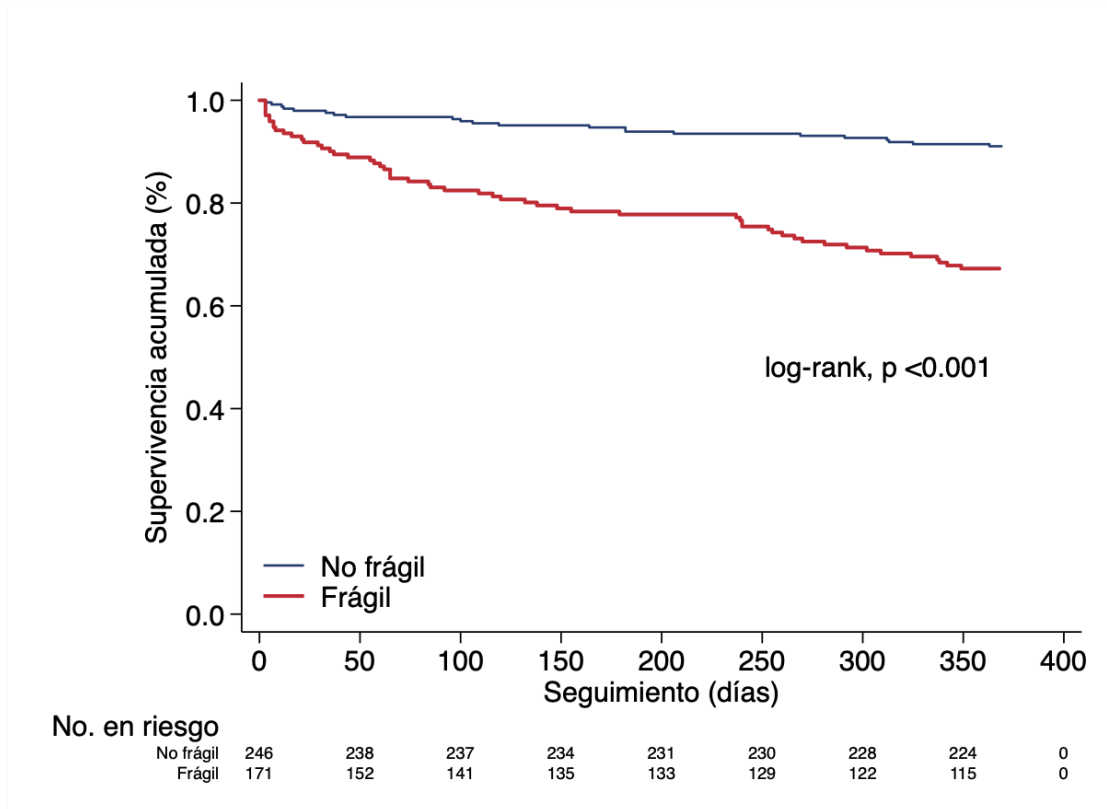


Figura 11. Curvas de Kaplan-Meier de mortalidad por todas las causas a 12 meses según los diferentes patrones de discalemia

4.1 Impacto de la fragilidad en los resultados de la revascularización

De los 359 (86.1%) pacientes que se revascularizaron fallecieron a los 12 meses de seguimiento 54 (15.04%), siendo diferentes la tasa de mortalidad en función de la presencia de fragilidad (No frágil: 7.3% Vs Frágil: 28.6%). La fragilidad se asoció con el riesgo de fallecer durante el seguimiento a 12 meses pese a haber realizado una actitud invasiva, HR 4.41 (2.48-7.83); $p < 0.001$, figura 12 .

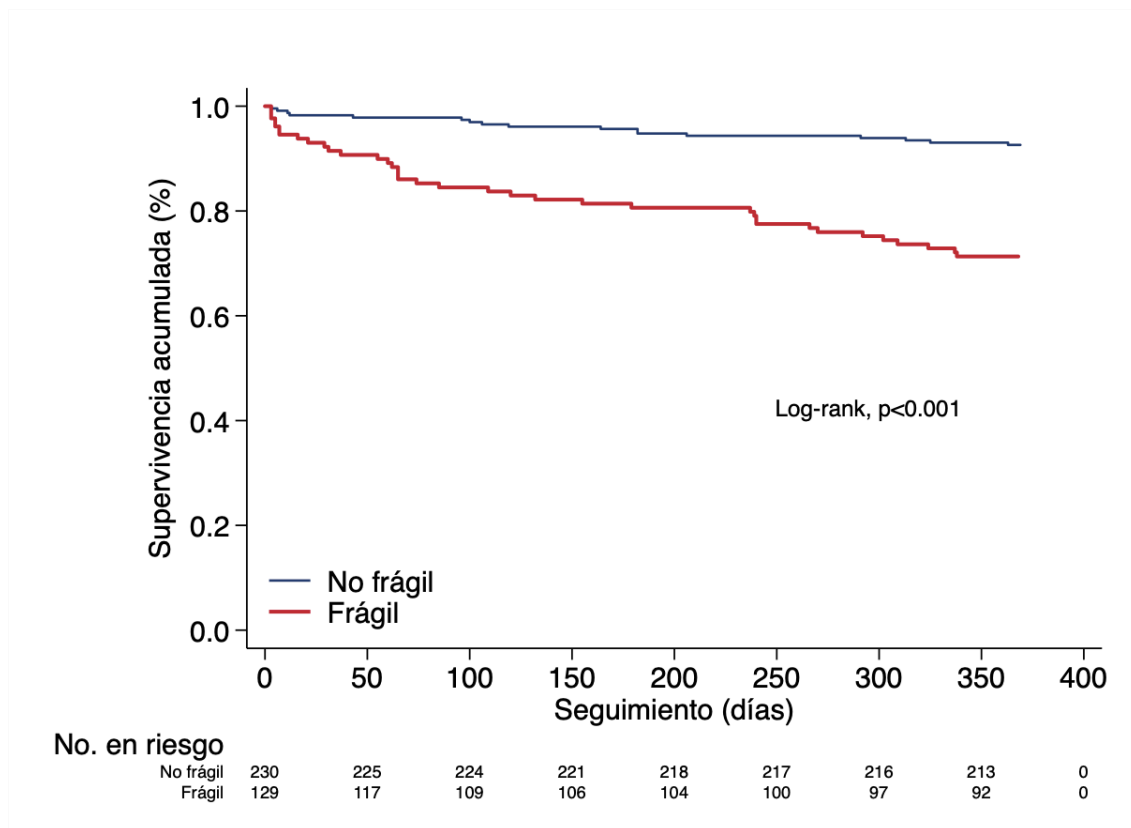


Figura 12. Curvas de Kaplan-Meier de mortalidad por todas las causas a 12 meses en paciente con manejo invasivo, según los grupos de fragilidad.

4.1.1 Resultados en pacientes con IAMCEST

De los 136 (32.6%) pacientes que se revascularizaron fallecieron a los 12 meses de seguimiento 18 (13.3%), siendo diferente en función de la presencia de fragilidad (No frágil: 7.6% Vs Frágil: 25%). La presencia de fragilidad incrementó el riesgo de fallecer durante el seguimiento a 12 meses pese a haber realizado una actitud invasiva, HR= 3.64 (1.4-9.3); p=0.008, figura 13.

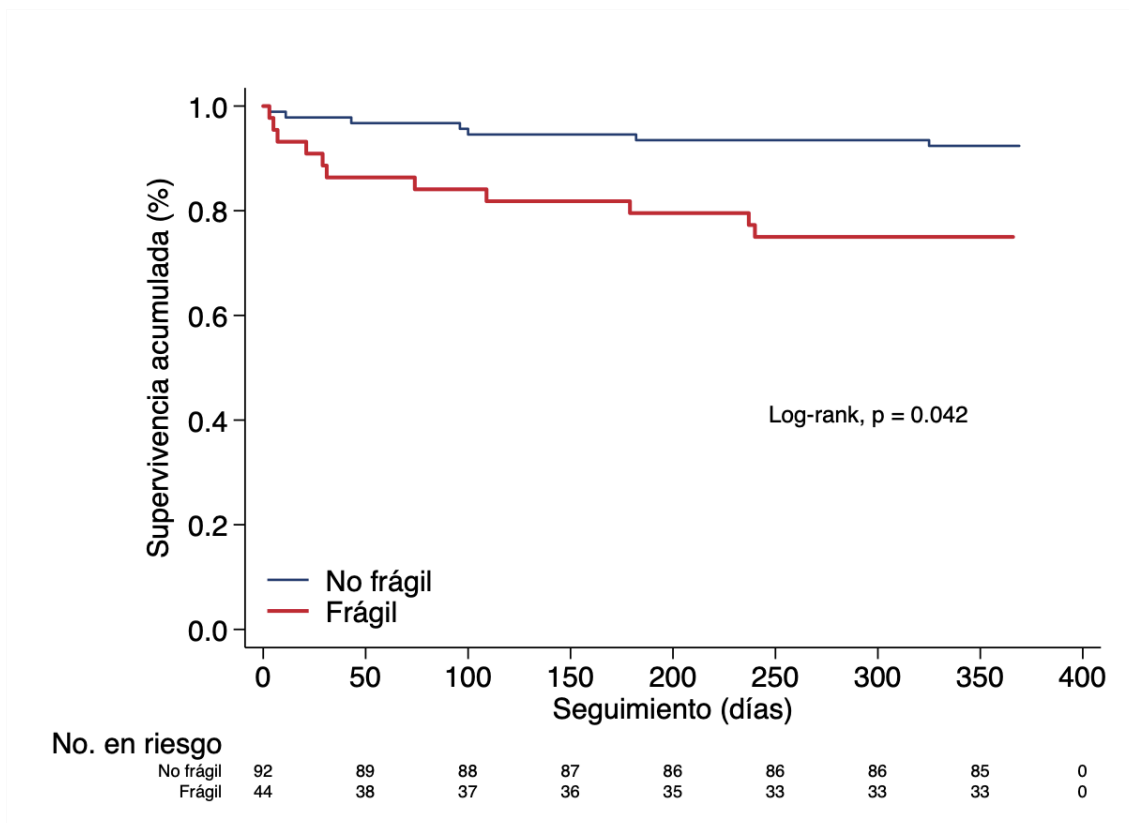


Figura 13. Curvas de Kaplan-Meier de mortalidad por todas las causas a 12 meses en paciente con manejo invasivo e IAMCEST, según los grupos de fragilidad.

4.1.2 Resultados en pacientes con IAMCEST

De los 223 (53.4%) pacientes con IAMSEST que tuvieron un abordaje invasivo, 36 (16.1%) fallecieron a los 12 meses de seguimiento siendo diferente en función de la presencia de fragilidad (No frágil: 7.3% Vs Frágil: 30.6%). La fragilidad incrementó el riesgo de fallecer durante el seguimiento a 12 meses pese a haber realizado una actitud invasiva, HR= 4.86 (2.3-10.1); $p < 0.001$, figura 14.

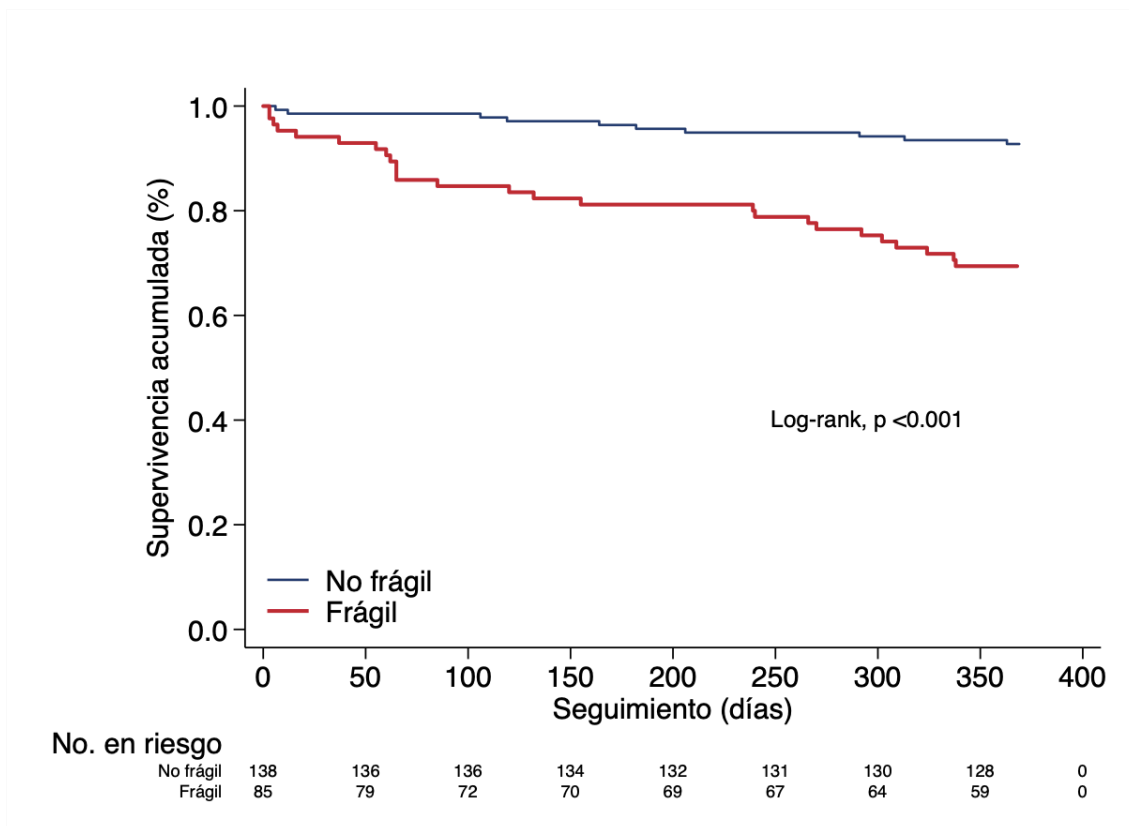


Figura 14. Curvas de Kaplan-Meier de mortalidad por todas las causas a 12 meses en paciente con manejo invasivo e IAMSEST, según los grupos de fragilidad.

4.2 Variables relacionadas con el pronóstico en pacientes revascularizados

En la tabla 20 se presentan las principales variables relacionadas con la mortalidad a 12 meses de seguimiento. La fragilidad se asoció con mayor mortalidad durante el seguimiento a 12 meses, HR 4.41 (2.48-7.83); $p < 0.001$. En el análisis multivariado, tras ajustar por otras variables pronósticas, la fragilidad, el índice de Charlson y la FEVI se relacionaron de forma independiente con la mortalidad, estadístico C = 0.75.

Variables	Univariado		Multivariado	
	HR (IC 95%)	Valor p	HR (IC 95%)	Valor p
Edad	1.06 (1.01-1.11)	0.011	NS	
Fragilidad	4.41 (2.48-7.83)	<0.001	4.01 (2.31-6.97)	<0.001
Diabetes mellitus	1.59 (0,95-2,65)	0.08	NS	
Cardiopatía isquémica previa	1.63 (0,94-2,81)	0.08	NS	
Enfermedad arteria periférica	2.38 (1,31-4,34)	0.004	NS	
Índice Charlson	1.23 (1.13-1.33)	<0.001	1.20 (1.09-1.33)	<0.001
Filtrado glomerular MDRD-4	0.97 (0,96-0,99)	<0.001	NS	
NT-ProBNP	1.00 (1,00-1,00)	<0.001	NS	
FEVI	0.96 (0,93-0,98)	0.001	0.96 (0,94-0,98)	0.002

Tabla 20 Análisis univariado/multivariado de variables asociadas con mortalidad a 12 meses.

4.3 Mortalidad entre manejo conservador Vs invasivo

En nuestra cohorte de pacientes ancianos con síndrome coronario agudo, la actitud conservadora se asoció con mayor mortalidad durante el seguimiento a 12 meses (Conservador: 41.3% Vs Invasivo: 15.04%; $p < 0.001$). En la Figura x se presentan las curvas de supervivencia para el evento mortalidad según el tipo de manejo. La actitud conservadora incremento el riesgo de mortalidad a 12 meses, HR= 2.96 (1.87-4.70); $p > 0.001$, figura 15.

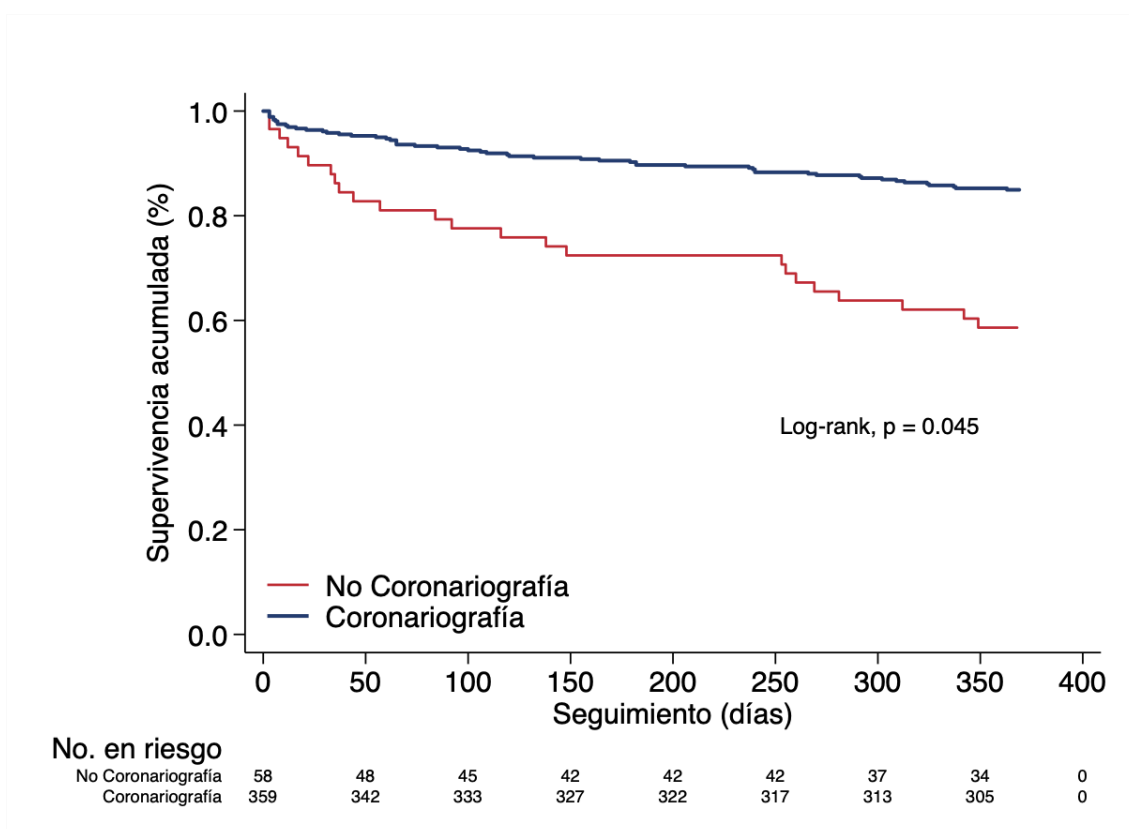


Figura 15. Curvas de Kaplan-Meier de mortalidad por todas las causas a 12 meses según el manejo del evento coronario.

4.3. Impacto de la revascularización en pacientes frágiles

De forma exploratoria, se estudió el impacto de la revascularización en los pacientes frágiles. Para ello se compararon las curvas de supervivencia según el tipo de manejo del IAM. De los 171 (41%) pacientes frágiles se revascularizaron 124 (75.4%). A los 12 meses de seguimiento 36 (16.1%) fallecieron, siendo diferente en función de la actitud (Invasivo: 28.6% Vs Conservador: 45.2%). El manejo conservador se asoció con un mayor riesgo de mortalidad, HR=1.74 (1.00-3.03), p=0.048, figura 16.

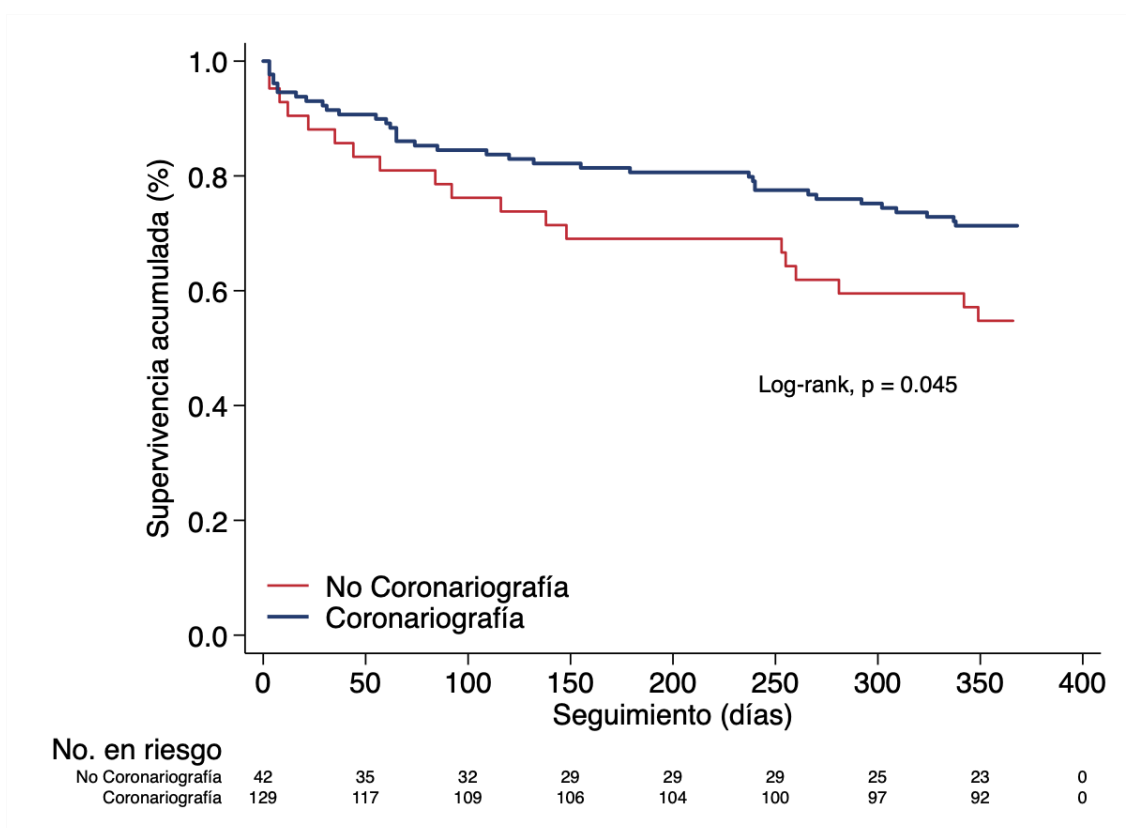


Figura 16. Curvas de Kaplan-Meier de mortalidad por todas las causas a 12 meses en paciente frágiles según la actitud de revascularización.

4.3.1 Impacto de la revascularización en pacientes frágiles con IAMCEST

De los 47 (32.6%) pacientes frágiles con IAMCEST, 3 (6.3%) tuvieron un manejo conservador. La mortalidad en los pacientes con manejo conservador fue del 100% frente al 25 % en pacientes sometidos a manejo invasivo. El manejo conservador incrementó el riesgo de fallecer durante el seguimiento a 12 meses, HR= 6.02 (1.6-21); $p=0.006$, figura 17.

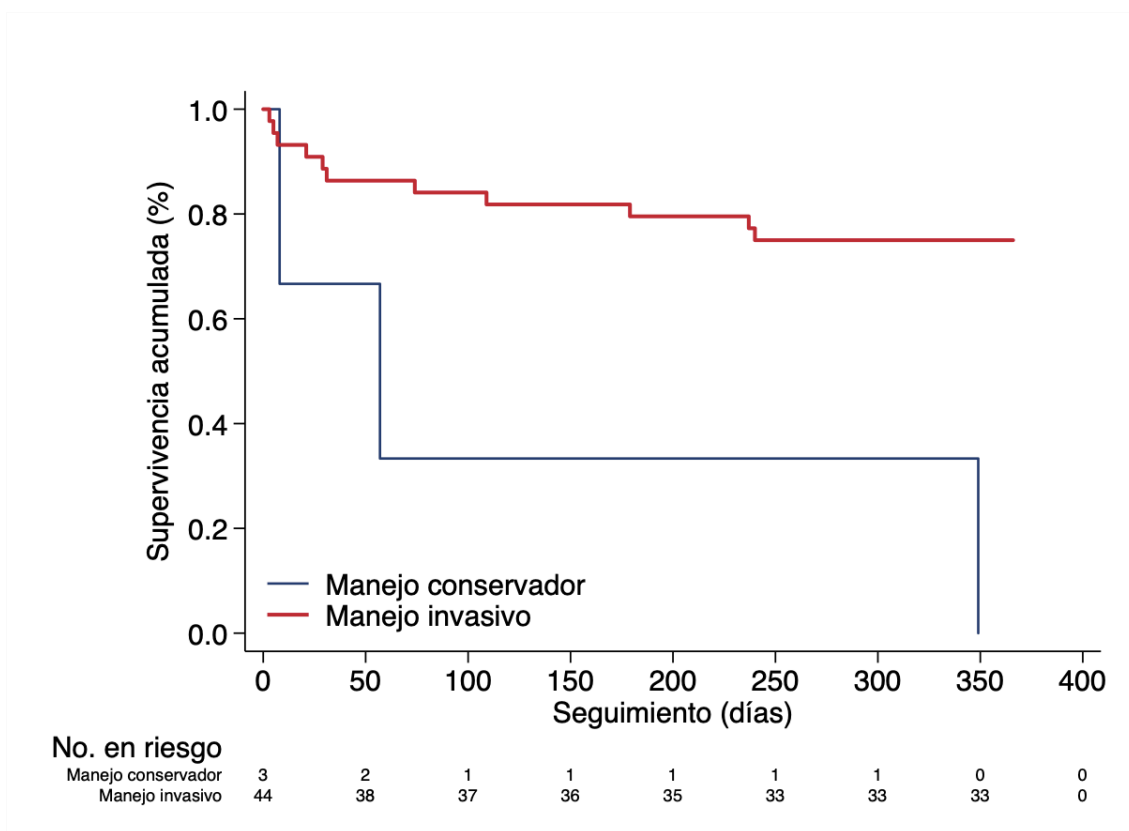


Figura 17. Curvas de Kaplan-Meier de mortalidad por todas las causas a 12 meses en paciente frágiles con IAMCEST según la actitud de revascularización.

4.3.2 Impacto de la revascularización en pacientes frágiles con IAMSEST

De los 124 (29.7%) pacientes frágiles con IAMSEST, 39 (31.4%) tuvieron un manejo conservador. La mortalidad en los pacientes con manejo conservador fue del 41% frente al 31% en pacientes sometidos a manejo invasivo. El manejo conservador no se asoció a un mayor riesgo de fallecer durante el seguimiento a 12 meses, HR= 1.46 (0.7-2.7); p=0.23, figura 18.

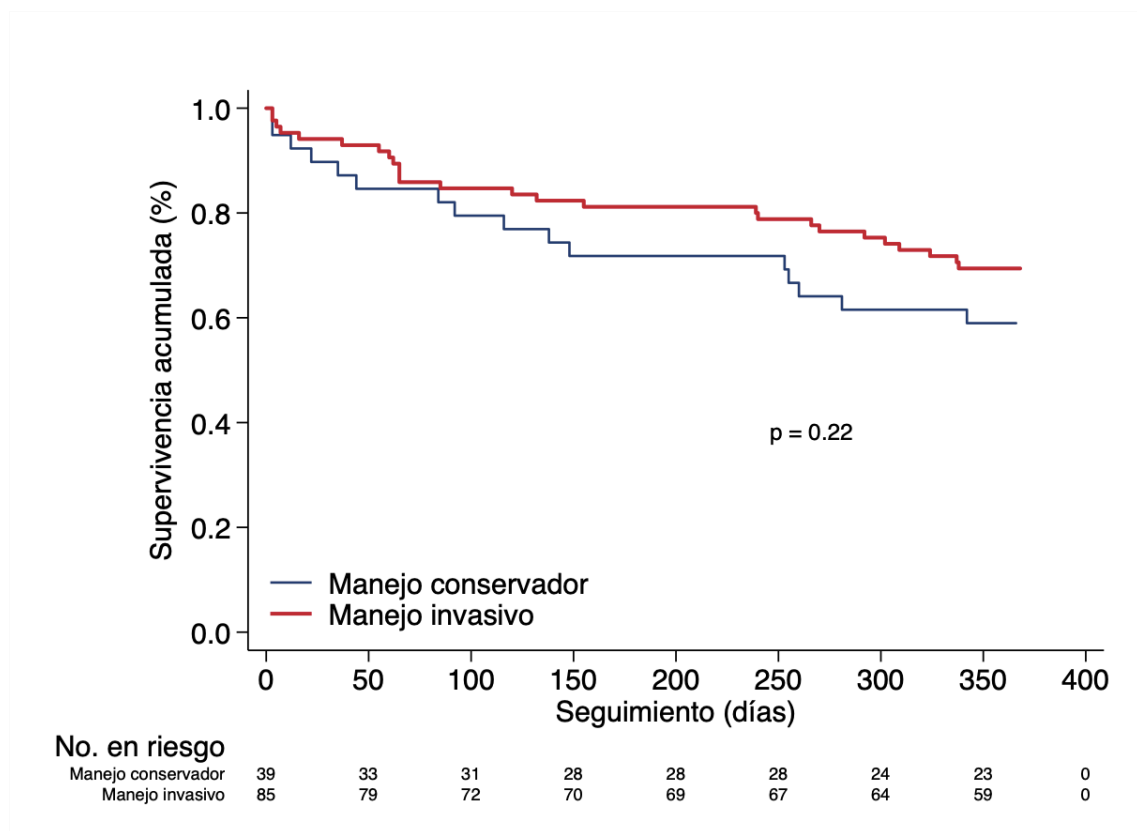


Figura 18. Curvas de Kaplan-Meier de mortalidad por todas las causas a 12 meses en paciente frágiles con IAMSEST según la actitud de revascularización.

4.3.2 Predictores asociados a mortalidad en pacientes frágiles

En la tabla 21 se presentan las principales variables relacionadas con la mortalidad a 12 meses de seguimiento en los pacientes frágiles. En el análisis univariado, el manejo conservador se asoció con mayor mortalidad durante el seguimiento a 12 meses, HR 1.74 (1.00-3.03); p=0.048. En el análisis multivariado, tras ajustar por otras variables pronósticas, la hepatopatía, el filtrado glomerular y la FEVI se relacionaron de forma independiente con la mortalidad, estadístico C = 0.74, mientras que el manejo conservador no se relacionó con la mortalidad.

Variables	Univariado		Multivariado	
	HR (IC 95%)	Valor p	HR (IC 95%)	Valor p
Manejo conservador	1.74 (1.00-3.03)	0.048	NS	
Hepatopatía	7.71 (1,83-32,5)	0.005	15.23 (3,04-76,1)	0.001
Enfermedad arteria periférica	1.77 (0,95-3,29)	0.071	NS	
Insuficiencia cardiaca previa	2.63 (1,45-4,77)	0.001	NS	
Índice Charlson	1.18 (1.07-1.31)	0.001	NS	NS
Filtrado glomerular MDRD-4	0.98 (0,96-0,99)	<0.001	0.98 (0,96-0,99)	0.012
NT-ProBNP	1.00 (1,00-1,00)	0.051	NS	
FEVI	0.96 (0,93-0,98)	0.09	0.96 (0,94-0,98)	0.001

Tabla 21 Análisis univariado/multivariado de variables asociadas con mortalidad a 12 meses en pacientes frágiles.

Discusión

Nuestro trabajo demuestra que la fragilidad es frecuente en pacientes ancianos con SCA y se asocia de forma robusta con mayor mortalidad a corto y largo plazo, independientemente de la estrategia de revascularización. La fragilidad se asocia con un mayor riesgo de optar por un manejo conservador sin realización de coronariografía, lo que empeora el pronóstico. Los resultados de la revascularización fueron diferentes según el estado de fragilidad, de modo que la presencia de fragilidad modificó el beneficio clínico de la revascularización, presentando peores eventos durante el seguimiento. Tras ajustar por otros factores de riesgo cardiovascular y comorbilidades relevantes, la fragilidad se mantuvo como un predictor independiente de eventos adversos, lo que destaca el valor predictivo de su medición.

Nuestro trabajo es un estudio multicéntrico de una cohorte no seleccionada de pacientes ancianos con SCA con muy pocos criterios de exclusión que refleja práctica del mundo real, lo que le confiere gran aplicabilidad clínica. La escala SHARE-FI es una herramienta sencilla que evalúa rápidamente los principales dominios de la fragilidad: fuerza motora, debilidad, inactividad, agotamiento y pérdida de peso. Su principal valor es su fácil aplicabilidad en el SCA ya que puede realizarse a pie de cama del paciente, obteniendo fácilmente una medición del grado de fragilidad.

Prevalencia

La prevalencia de fragilidad en nuestra cohorte es elevada, presente en el 41% de los pacientes, similar a la descrita en la literatura que oscila entre el 5-85%⁸³⁻⁸⁵. Existe gran heterogeneidad en los estudios clínicos publicados debido a la enorme variedad de herramientas disponibles para evaluar la fragilidad, el momento de su medición y la población incluida²⁰. Actualmente se han desarrollado más de 20 herramientas⁸⁶, que evalúan diferentes dominios fenotípicos alrededor de la fragilidad mediante el empleo de pruebas de rendimiento físico y cuestionarios. Purser y col⁸⁷, estudiaron la prevalencia de fragilidad con diferentes escalas en 309 pacientes mayores de 70 años hospitalizados por SCA con enfermedad coronaria de 2 vasos. La variabilidad fue amplia: 27% con la escala de Fried, 50% con el análisis de velocidad de la marcha (<0,65 m/s) y 63% con la escala de Rockwood. La velocidad de la marcha fue el mejor predictor de mortalidad a los 6 meses, OR: 4.

Características de los pacientes frágiles

Los pacientes frágiles fueron ligeramente mayores que los pacientes no frágiles y mostraron una mayor carga de comorbilidad (Índice Charlson: frágil 7.5 vs no frágil 6.2, $p < 0.001$). La asociación entre comorbilidad y fragilidad es frecuente en la práctica clínica, utilizándose indistintamente con frecuencia ambos términos. Este solapamiento es evidente en nuestro trabajo, ya que los pacientes frágiles presentaron mayor carga de comorbilidades según el índice de Charlson lo que no es extraño al incluir población

anciana con un evento coronario. Si bien la carga de comorbilidades se asoció con eventos adversos, después de ajustar por otras variables pronósticas perdió su significación, a diferencia de la fragilidad que permaneció como un predictor independiente de mortalidad, lo que refuerza la superioridad pronóstica de la fragilidad sobre la comorbilidad. Los pacientes frágiles presentaron globalmente un mayor perfil de riesgo isquémico y hemorrágico según las escalas GRACE, TIMI y CRUSADE. Estas diferencias se pueden justificar por la mayor edad y los antecedentes de cardiopatía isquémica e insuficiencia cardíaca.

De forma llamativa, no observamos diferencias en las características de la enfermedad coronaria entre los grupos de fragilidad, presentando el mismo grado de afectación, extensión de la enfermedad, complejidad y resultados tras la revascularización. Estos hallazgos difieren de los mostrados por otros trabajos, en los que los pacientes frágiles presentaron mayor afectación y gravedad de enfermedad coronaria⁸⁸⁸⁹. Esta homogeneidad entre grupos refuerza el concepto de que el peor pronóstico que confiere la fragilidad no está justificado por un resultado subóptimo de la revascularización y/o una mayor gravedad de la enfermedad coronaria.

Manejo conservador Vs Manejo invasivo

Los pacientes frágiles fueron tratados con más frecuencia de forma conservadora que los no frágiles (Frágiles: 25% Vs No frágiles 7%; $p < 0.001$), pese a que presentaron mayor riesgo de eventos adversos según las escalas de riesgo. De esta forma, la

presencia de fragilidad fue un predictor de optar por un manejo conservador (OR: 3.24 (1.62-6.44), $p=0.001$). Un manejo invasivo se asoció con mejor pronóstico de forma global. En el grupo de pacientes frágiles la revascularización disminuyó la mortalidad durante el seguimiento, pero esta asociación perdió su significación en los pacientes frágiles con IAMSEST.

Las guías de práctica clínica recomiendan un abordaje invasivo en los pacientes con SCA⁶⁹. Sin embargo, los pacientes ancianos normalmente se encuentran infrarrepresentados en estos estudios y no necesariamente estos resultados se deben generalizar a población anciana⁹⁰. Además, poco se conoce sobre el balance riesgo-beneficio de la revascularización en pacientes frágiles, lo que hace que elegir la mejor opción terapéutica sea un reto.⁹¹

Múltiples ensayos clínicos han comparado una estrategia invasiva rutinaria frente a una estrategia invasiva seleccionada sólo en aquellos con síntomas persistentes o isquemia inducible. El ensayo FRISC II mostró una reducción significativa en el combinado de muerte e IAM con el manejo invasivo rutinario, aunque no encontró diferencias en la mortalidad⁷⁷. El ensayo TACTICS-TIMI 18 presentó resultados similares: beneficio en la reducción de IAM sin diferencias en la mortalidad⁹². Sin embargo, el ensayo RITA-3 falló en encontrar un beneficio clínico, sin observarse diferencias en IAM recurrente o mortalidad⁷⁹. Por el contrario, el ensayo ICTUS evidenció un mayor riesgo de IAM en los pacientes asignados a una estrategia invasiva, sin diferencias en mortalidad⁷⁸.

Globalmente, la estrategia invasiva se suele asociar a una reducción del combinado de muerte e IAM, sin embargo, no ha demostrado reducir la mortalidad por todas las causas en esta población⁹³. Por el contrario, la estrategia invasiva se suele asociar a un mayor riesgo de IAM recurrente y de complicaciones hemorrágicas como consecuencia de la terapia antiagregante y anticoagulante.

Nuestros hallazgos son similares a otros trabajos, que muestran un mayor empleo de un manejo conservador en los pacientes frágiles respecto a los pacientes no frágiles^{94,95}. Devlin y col⁹⁶ analizaron los pacientes ancianos presentes entre los 18466 incluidos en el registro GRACE. El 26% fueron >70 años y el 16% >80 con un incremento del uso de una estrategia conservadora conforme se incrementa la edad, lo que se relacionó con un impacto negativo en eventos clínicos. Llaó y col⁹⁷, realizaron un subanálisis del registro LONGEVO-SCA en el que se incluyeron 531 pacientes mayores de 80 con IAMSEST. Los pacientes con un manejo invasivo fueron más jóvenes, presentaron menor fragilidad y menos eventos cardiovasculares. En este trabajo los resultados de la revascularización presentaron una clara interacción con la presencia de fragilidad.

El efecto clínico de la estrategia invasiva está estrechamente relacionado con el riesgo del paciente, con mayor beneficio en pacientes con un riesgo medio-alto. Sin embargo, observamos una disociación entre el riesgo estimado de los pacientes frágiles y la estrategia utilizada. Este hecho pone de relieve, que la toma de decisiones en pacientes ancianos con SCA, con frecuencia se basan en otros factores distintos a las escalas de riesgo cardiovascular. Pese al alto riesgo observado según las escalas GRACE

y TIMI en nuestros pacientes, los pacientes frágiles fueron tratados de forma conservadora con más frecuencia. Los factores asociados al empleo de un manejo conservador suelen ser la edad avanzada, el sexo femenino, la enfermedad renal crónica, la diabetes mellitus, la presencia de insuficiencia cardiaca, historia de cáncer y la fragilidad^{98,99}.

En este sentido, existen dos posturas enfrentadas en el manejo de pacientes frágiles con SCA. Una puede argumentar que los pacientes frágiles se benefician del manejo invasivo del SCA, por lo que optan por la realización de una coronariografía y una eventual revascularización. Por el contrario, otra corriente pone en cuestión el beneficio de la estrategia invasiva debido al alto riesgo de mortalidad y de complicaciones, independientemente de la actitud realizada.

En el Italian Elderly ACS Study⁸¹, 313 pacientes >75 años con un IAMSEST fueron aleatorizados a una estrategia invasiva o conservadora (coronariografía y revascularización solo si isquemia recurrente).⁸¹ El evento de resultado principal fue el combinado de muerte, revascularización urgente, IAM, ictus u hospitalización de causa cardiovascular o secundaria a sangrado. Al año de seguimiento no se observaron diferencias en el combinado principal (HR: 0.80 (0.53-1.19); p= 0.26).

Recientemente, el estudio After Eighty⁸⁰ aleatorizó a 457 pacientes con una edad > 80 años a una estrategia invasiva vs conservadora. Durante el seguimiento a 1.5 años se evaluó el evento combinado de muerte, revascularización urgente, IAM e ictus. La estrategia invasiva se asoció con una reducción del riesgo de presentar el evento combinado (HR: 0.53, p=0.0001).

Ambos estudios seleccionaron a pacientes con poca comorbilidad y la fragilidad no fue un parámetro registrado, por lo que estos trabajos no terminan de esclarecer cuál es la mejor estrategia en pacientes ancianos con SCA. Por tanto, la evidencia existente es muy escasa, ya que estos pacientes están sistemáticamente excluidos de los ensayos clínicos y actualmente no se dispone de ensayos aleatorizados en pacientes frágiles¹⁰⁰.

Impacto pronóstico

En base a nuestros resultados, los pacientes frágiles presentan mayores complicaciones fatales y no fatales durante la hospitalización y en el seguimiento a 12 meses. La fragilidad condiciona que el paciente sea más vulnerable a factores estresantes, lo que conduce a una evolución desfavorable tras el SCA¹⁰¹. Es por ello que la fragilidad emerge como una medida de la edad biológica del paciente que predice de forma robusta eventos adversos en pacientes ancianos. Durante la hospitalización los pacientes frágiles presentaron más complicaciones tanto isquémicas como hemorrágicas, siendo la principal causa de muerte el origen cardiovascular.

En nuestro trabajo, la fragilidad es un predictor independiente de mortalidad superior a la edad en el escenario del SCA. Nuestros resultados van en línea con otros trabajos que han observado que la fragilidad se asocia con un mayor riesgo de mortalidad, estancia hospitalaria y complicaciones tras un SCA¹⁰¹. Ekerstad y col.⁹⁴, evaluaron la fragilidad según la escala de fragilidad clínica del estudio canadiense de salud y envejecimiento (Canadian Study of Health and Aging Clinical Frailty Scale) en 307

pacientes hospitalización por IAMSEST. La fragilidad estuvo presente en el 48.5% de los pacientes, y se asoció con peores eventos durante el seguimiento. White y col.⁸⁵ analizaron el impacto de la fragilidad en el ensayo clínico TRILOGY-ACS, que aleatorizó a 9326 pacientes con SCA al empleo de clopidogrel o prasugrel. El 23% de los pacientes se clasificaron como prefrágiles y el 4.7% como frágiles según la escala Fried. La fragilidad se asoció con mayor incidencia del combinado de muerte cardiovascular, MI o ictus (HR: 1,76; IC 95%: 1,36-2,28; $p < 0,001$). A diferencia de nuestro trabajo, no observaron relación entre la fragilidad y la presencia de complicaciones hemorrágicas.

Los mecanismos por los que la fragilidad se asocia con un peor pronóstico se deben a múltiples causas. Por un lado, presentan mayor carga de comorbilidades, un perfil de riesgo superior por las escalas de riesgo y una mayor gravedad clínica, con mayor presencia de insuficiencia cardíaca y peores datos analíticos. Por otro lado, tienen menor acceso a una estrategia invasiva lo que empeora drásticamente el pronóstico, especialmente en el escenario del IAMCEST. Los peores resultados no se pueden explicar por mayor gravedad de la enfermedad coronaria ni en aspectos técnicos de la revascularización, ya que en nuestro trabajo observamos los mismo ratios de revascularización completa en los pacientes sometidos a revascularización

En el estudio de regresión múltiple de COX, solo la fragilidad, la puntuación de comorbilidad y la FEVI, se asociaron con la mortalidad, lo que hace hincapié en la fuerza predictiva de la fragilidad en predecir eventos por encima de otros potentes parámetros pronósticos.

La estratificación del riesgo es fundamental para la adecuada toma de decisiones en base a la estimación del riesgo de mortalidad y reinfarto^{102,103}. Las escalas de riesgo tradicionales, como la escala GRACE¹⁰² (Global Registry of Acute Coronary Events) o TIMI¹⁰³ (Thrombolysis in Myocardial Infarction) no presentan una buena discriminación en pacientes ancianos¹⁰⁴, ya que solo incluyen la edad como variable pronóstica, lo que se correlaciona pobremente con la edad biológica¹¹. Diversos trabajos han evaluado el valor incremental de incorporar la fragilidad a las escalas de riesgo tradicionales, demostrando una mejor discriminación de eventos. Campo y col¹⁰⁵, estudiaron la capacidad predictiva de diferentes escalas de fragilidad en 402 pacientes ancianos (>70 años) con SCA y su valor incorporadas a las escalas de riesgo. La incorporación del test de Guralnik (Short Physical Performance Battery) mejoró la capacidad pronóstica en un 15% de las escalas GRACE y TIMI. Estos trabajos demuestran que es necesario incorporar la fragilidad a las escalas de riesgo por su mejor discriminación de eventos en pacientes ancianos.

Aplicación en práctica clínica

La incorporación de la evaluación de la fragilidad en la práctica clínica puede contribuir a la toma de decisiones para mejorar la asistencia del SCA en pacientes ancianos. Aporta valiosa información pronóstica que puede guiar al clínico a realizar intervenciones específicas para mejorar la evolución. La fragilidad, per se, no debe de ser un motivo para retirar o abandonar la atención al paciente, sino más bien una herramienta para estructurar mejor la atención y guiar el manejo más centrado en las

necesidades, características y pronóstico del paciente. Las principales aplicaciones del empleo de la fragilidad:

- Mejorar la estratificación del riesgo: identificar a aquellos pacientes ancianos en riesgo de sufrir eventos fatales independientemente de la estrategia de revascularización. La incorporación de la fragilidad mejora la capacidad predictiva de las escalas de riesgo tradicionales en el SCA.
- Guiar la estrategia invasiva: Los pacientes frágiles presentan un alto riesgo de presentar un alto riesgo de eventos fatales a pesar de la revascularización.
- Seleccionar la estrategia de antiagregación: El riesgo de sangrado es superior en los pacientes frágiles, por lo que puede ser un factor a considerar para seleccionar el tipo de estrategia antiagregante.
- Intervenciones específicas: La disminución de la capacidad física está relacionada con un peor pronóstico en pacientes ancianos con enfermedad cardiovascular. Realizar programas de ejercicio físico adaptados podría mejorar el estado funcional.

Controversias y cuestión futuras en investigación.

Son necesarios ensayos clínicos aleatorizados para esclarecer cual es la mejor opción terapéutica para los pacientes frágiles. Las intervenciones se pueden clasificar en diferentes aspectos:

1) Tratamientos dirigidos para mejorar la condición clínica de los pacientes frágiles y/o revertir la fragilidad.

2) Plan de seguimiento estructurado para monitorizar la fragilidad, mejorar la atención y prevenir los efectos adversos.

3) Conocer el impacto de las comorbilidades en el proceso de fragilización.

4) Identificar la mejor estrategia de revascularización en los pacientes frágiles: manejo conservador vs. Manejo invasivo.

Limitaciones.

Nuestro trabajo es un registro observacional prospectivo, que presenta las limitaciones inherentes a la naturaleza de estos estudios epidemiológicos. Los hallazgos no se deben interpretar como causales/confirmatorios sino como generadores de hipótesis. Los análisis se han realizado ajustando por las principales variables de confusión, desconocemos la influencia de posibles factores que no se hayan tenido en cuenta. No disponemos de información sobre la evolución de la fragilidad, ni sobre los cambios de tratamiento, por lo que no sabemos que influencia han podido tener en la evolución y en los resultados.

Conclusiones

CONCLUSIONES

1. La presencia de fragilidad se asocia de forma independiente con una menor utilización de terapias de revascularización.
2. En pacientes ancianos en los que se opta por una estrategia invasiva del SCA, la fragilidad constituye un predictor independiente de mayor mortalidad a corto y medio plazo.
3. En el subgrupo de paciente frágil con IAMSEST, la opción invasiva no aportó beneficio en términos de un mejor pronóstico a corto y medio plazo.
4. La fragilidad es frecuente en pacientes de 70 años o mayores hospitalizados por un SCA, con una prevalencia del 41%.

BIBLIOGRAFÍA

1. WHO | Cardiovascular diseases (CVDs). WHO.
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>. Published 2016. Accessed July 24, 2016.
2. INE. Defunciones segun la causa de muerte AÑO 2015. Estadística de defunciones según la causa de muerte. http://www.ine.es/prensa/edcm_2015.pdf. Published 2017. Accessed February 27, 2017.
3. Hoogendijk EO, Afilalo J, Ensrud KE, Kowal P, Onder G, Fried LP. Frailty: implications for clinical practice and public health. *Lancet*. 2019;394(10206):1365-1375.
doi:10.1016/S0140-6736(19)31786-6
4. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype. *Journals Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci*. 2001;56(3):M146-M157.
doi:10.1093/gerona/56.3.M146
5. Mitnitski AB, Mogilner AJ, Rockwood K. Accumulation of deficits as a proxy measure of aging. *ScientificWorldJournal*. 2001;1:323-336. doi:10.1100/tsw.2001.58
6. Collard RM, Boter H, Schoevers RA, Oude Voshaar RC. Prevalence of frailty in community-dwelling older persons: A systematic review. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60(8):1487-1492. doi:10.1111/j.1532-5415.2012.04054.x
7. Kojima G. Prevalence of Frailty in Nursing Homes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Med Dir Assoc*. 2015;16(11):940-945. doi:10.1016/j.jamda.2015.06.025
8. Poli S, Cella A, Puntoni M, et al. Frailty is associated with socioeconomic and lifestyle factors in community-dwelling older subjects. *Aging Clin Exp Res*. 2017;29(4):721-728.
doi:10.1007/s40520-016-0623-5

9. Fried LP, Ferrucci L, Darer J, Williamson JD, Anderson G. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2004;59(3):255-263. doi:10.1093/gerona/59.3.M255
10. Mitnitski A, Song X, Rockwood K. Assessing biological aging: the origin of deficit accumulation. *Biogerontology*. 2013;14(6):709-717. doi:10.1007/s10522-013-9446-3
11. Mitnitski AB, Graham JE, Mogilner AJ, Rockwood K. Frailty, fitness and late-life mortality in relation to chronological and biological age. *BMC Geriatr*. 2002;2(1):1. doi:10.1186/1471-2318-2-1
12. Katz S. Studies of Illness in the Aged. *JAMA*. 1963;185(12):914. doi:10.1001/jama.1963.03060120024016
13. Noël-Miller C. Longitudinal Changes in Disabled Husbands' and Wives' Receipt of Care. *Gerontologist*. 2010;50(5):681-693. doi:10.1093/geront/gnq028
14. Feinstein AR. The pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. *J Chronic Dis*. 1970;23(7):455-468. doi:10.1016/0021-9681(70)90054-8
15. 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. doi:10.1016/0021-9681(87)90171-8
16. Van den Akker M, Buntix F, Metsemakers JFM, Roos S, Knottnerus JA. Multimorbidity in general practice: Prevalence, incidence, and determinants of co-occurring chronic and recurrent diseases. *J Clin Epidemiol*. 1998;51(5):367-375. doi:10.1016/S0895-4356(97)00306-5
17. Tooth L, Hockey R, Byles J, Dobson A. Weighted multimorbidity indexes predicted

- mortality, health service use, and health-related quality of life in older women. *J Clin Epidemiol.* 2008;61(2):151-159. doi:10.1016/j.jclinepi.2007.05.015
18. Formiga F, Ferrer A, Padros G, Montero A, Gimenez-Argente C, Corbella X. Evidence of functional declining and global comorbidity measured at baseline proved to be the strongest predictors for long-term death in elderly community residents aged 85 years: a 5-year follow-up evaluation, the OCTABAIX study. *Clin Interv Aging.* April 2016:437. doi:10.2147/CIA.S101447
 19. Nakajima H, Yoshioka J, Totsuka N, et al. Activities of daily living as an additional predictor of complications and outcomes in elderly patients with acute myocardial infarction. *Clin Interv Aging.* 2016;Volume 11:1141-1147. doi:10.2147/CIA.S107136
 20. Tonet E, Pavasini R, Biscaglia S, Campo G. Frailty in patients admitted to hospital for acute coronary syndrome: when, how and why? *J Geriatr Cardiol.* 2019;16(2):129-137. doi:10.11909/j.issn.1671-5411.2019.02.005
 21. Feng Z, Lugtenberg M, Franse C, et al. Risk factors and protective factors associated with incident or increase of frailty among community-dwelling older adults: A systematic review of longitudinal studies. Ginsberg SD, ed. *PLoS One.* 2017;12(6):e0178383. doi:10.1371/journal.pone.0178383
 22. McPhee JS, French DP, Jackson D, Nazroo J, Pendleton N, Degens H. Physical activity in older age: perspectives for healthy ageing and frailty. *Biogerontology.* 2016;17(3):567-580. doi:10.1007/s10522-016-9641-0
 23. Dent E, Kowal P, Hoogendijk EO. Frailty measurement in research and clinical practice: A review. *Eur J Intern Med.* 2016;31:3-10. doi:10.1016/j.ejim.2016.03.007

24. Rodríguez-Mañas L, Féart C, Mann G, et al. Searching for an operational definition of frailty: A delphi method based consensus statement. the frailty operative definition-consensus conference project. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci*. 2013;68(1):62-67. doi:10.1093/gerona/gls119
25. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet*. 2013;381(9868):752-762. doi:10.1016/S0140-6736(12)62167-9
26. Rockwood K, Song X, MacKnight C, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *Cmaj*. 2005;173(5):489-495. doi:10.1503/cmaj.050051
27. Rolfson DB, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Tahir A, Rockwood K. Validity and reliability of the Edmonton Frail Scale. *Age Ageing*. 2006;35(5):526-529. doi:10.1093/ageing/afl041
28. Romero-Ortuno R, Walsh CD, Lawlor BA, Kenny RA. A frailty instrument for primary care: findings from the Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe (SHARE). *BMC Geriatr*. 2010;10(1):57. doi:10.1186/1471-2318-10-57
29. Romero-Ortuno R. The Frailty Instrument for primary care of the Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe predicts mortality similarly to a frailty index based on comprehensive geriatric assessment. *Geriatr Gerontol Int*. 2013;13(2):497-504. doi:10.1111/j.1447-0594.2012.00948.x
30. Leng S, Chen X, Mao G. Frailty syndrome: an overview. *Clin Interv Aging*. March 2014;433. doi:10.2147/cia.s45300
31. Morley JE, Vellas B, Abellan van Kan G, et al. Frailty consensus: A call to action. *J Am Med Dir Assoc*. 2013;14(6):392-397. doi:10.1016/j.jamda.2013.03.022
32. The World Health Organization quality of life assessment (WHOQOL): Position paper

from the World Health Organization. *Soc Sci Med*. 1995;41(10):1403-1409.

doi:10.1016/0277-9536(95)00112-K

33. Kojima G, Iliffe S, Jivraj S, Walters K. Association between frailty and quality of life among community-dwelling older people: A systematic review and meta-analysis. *J Epidemiol Community Health*. 2016;70(7):716-721. doi:10.1136/jech-2015-206717
34. Kojima G. Frailty as a predictor of disabilities among community-dwelling older people: a systematic review and meta-analysis. *Disabil Rehabil*. 2017;39(19):1897-1908. doi:10.1080/09638288.2016.1212282
35. Tinetti ME, Speechley M, Ginter SF. Risk Factors for Falls among Elderly Persons Living in the Community. *N Engl J Med*. 1988;319(26):1701-1707. doi:10.1056/nejm198812293192604
36. Kojima G. Frailty as a Predictor of Future Falls Among Community-Dwelling Older People: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Med Dir Assoc*. 2015;16(12):1027-1033. doi:10.1016/j.jamda.2015.06.018
37. D'Souza S, Guptha S. Preventing admission of older people to hospital. *BMJ*. 2013;346(7909):f3186-f3186. doi:10.1136/bmj.f3186
38. Kojima G. Frailty as a predictor of hospitalisation among community-dwelling older people: A systematic review and meta-analysis. *J Epidemiol Community Health*. 2016;70(7):722-729. doi:10.1136/jech-2015-206978
39. Kojima G, Iliffe S, Walters K. Frailty index as a predictor of mortality: A systematic review and meta-analysis. *Age Ageing*. 2018;47(2):193-200. doi:10.1093/ageing/afx162
40. Shamliyan T, Talley KMC, Ramakrishnan R, Kane RL. Association of frailty with survival:

A systematic literature review. *Ageing Res Rev.* 2013;12(2):719-736.

doi:10.1016/j.arr.2012.03.001

41. Chang S-F, Lin P-L. Frail phenotype and mortality prediction: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Nurs Stud.* 2015;52(8):1362-1374.
doi:10.1016/j.ijnurstu.2015.04.005
42. Kane RL, Shamliyan T, Talley K, Pacala J. The association between geriatric syndromes and survival. *J Am Geriatr Soc.* 2012;60(5):896-904. doi:10.1111/j.1532-5415.2012.03942.x
43. Berges IM, Graham JE, Ostir G V., Markides KS, Ottenbacher KJ. Sex differences in mortality among older frail Mexican Americans. *J Women's Heal.* 2009;18(10):1647-1651. doi:10.1089/jwh.2008.1083
44. Rockwood K, Andrew M, Mitnitski A. A comparison of two approaches to measuring frailty in elderly people. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci.* 2007;62(7):738-743.
doi:10.1093/gerona/62.7.738
45. Afilalo J. Frailty in Patients with Cardiovascular Disease: Why, When, and How to Measure. *Curr Cardiovasc Risk Rep.* 2011;5(5):467-472. doi:10.1007/s12170-011-0186-0
46. Wong TY, Sofia Massa M, O'Halloran AM, Kenny RA, Clarke R. Cardiovascular risk factors and frailty in a cross-sectional study of older people: Implications for prevention. *Age Ageing.* 2018;47(5):714-720. doi:10.1093/ageing/afy080
47. Veronese N, Cereda E, Stubbs B, et al. Risk of cardiovascular disease morbidity and mortality in frail and pre-frail older adults: Results from a meta-analysis and exploratory meta-regression analysis. *Ageing Res Rev.* 2017;35:63-73.

doi:10.1016/j.arr.2017.01.003

48. Ferrucci L, Fabbri E. Inflammaging: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty. *Nat Rev Cardiol.* 2018;15(9):505-522. doi:10.1038/s41569-018-0064-2
49. Franceschi C, Bonafè M, Valensin S, et al. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann N Y Acad Sci.* 2000;908(1):244-254. doi:10.1111/j.1749-6632.2000.tb06651.x
50. Soysal P, Stubbs B, Lucato P, et al. Inflammation and frailty in the elderly: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev.* 2016;31:1-8. doi:10.1016/j.arr.2016.08.006
51. Hodes RJ, Sierra F, Austad SN, et al. Disease drivers of aging. *Ann N Y Acad Sci.* 2016;1386(1):45-68. doi:10.1111/nyas.13299
52. Smith AJP, Humphries SE. Cytokine and cytokine receptor gene polymorphisms and their functionality. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2009;20(1):43-59. doi:10.1016/j.cytogfr.2008.11.006
53. Ren J, Anversa P. The insulin-like growth factor i system: Physiological and pathophysiological implication in cardiovascular diseases associated with metabolic syndrome. *Biochem Pharmacol.* 2015;93(4):409-417. doi:10.1016/j.bcp.2014.12.006
54. Biagi E, Franceschi C, Rampelli S, et al. Gut Microbiota and Extreme Longevity. *Curr Biol.* 2016;26(11):1480-1485. doi:10.1016/j.cub.2016.04.016
55. Fulop T, Witkowski JM, Olivieri F, Larbi A. The integration of inflammaging in age-related diseases. *Semin Immunol.* 2018;40:17-35. doi:10.1016/j.smim.2018.09.003

56. Newman AB, Gottdiener JS, McBurnie MA, et al. Associations of subclinical cardiovascular disease with frailty. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci.* 2001;56(3):M158-M166. doi:10.1093/gerona/56.3.M158
57. Gharacholou SM, Tashiro T, Cha SS, Scott CG, Takahashi PY, Pellikka PA. Echocardiographic Indices Associated with Frailty in Adults ≥ 65 Years. *Am J Cardiol.* 2015;116(10):1591-1595. doi:10.1016/j.amjcard.2015.08.023
58. Jackson CF, Wenger NK. Enfermedad cardiovascular en el anciano. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64(8):697-712. doi:10.1016/j.recesp.2011.05.001
59. Varghese T, Wenger NK. Non-ST elevation acute coronary syndrome in women and the elderly: Recent updates and stones still left unturned [version 1; referees: 2 approved]. *F1000Research.* 2018;7:1865. doi:10.12688/f1000research.16492.1
60. Halon DA, Adawi S, Dobrecky-Mery I, Lewis BS. Importance of Increasing Age on the Presentation and Outcome of Acute Coronary Syndromes in Elderly Patients. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(3):346-352. doi:10.1016/j.jacc.2003.08.044
61. Badimon L, Bugiardini R, Cubedo J. Pathophysiology of acute coronary syndromes in the elderly. *Int J Cardiol.* 2016;222:1105-1109. doi:10.1016/j.ijcard.2016.07.205
62. Martínez-Sellés M, Gómez Huelgas R, Abu-Assi E, Calderón A, Vidán MT. Chronic ischaemic heart disease in the elderly. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2016;51(3):170-179. doi:10.1016/j.regg.2016.01.012
63. Rosengren A, Wallentin L, Simoons M, et al. Age, clinical presentation, and outcome of acute coronary syndromes in the Euroheart acute coronary syndrome survey. *Eur Heart J.* 2006;27(7):789-795. doi:10.1093/eurheartj/ehi774

64. Bell SP, Orr NM, Dodson JA, et al. What to expect from the evolving field of geriatric cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(11):1286-1299. doi:10.1016/j.jacc.2015.07.048
65. Alexander KP, Roe MT, Chen AY, et al. Evolution in cardiovascular care for elderly patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: Results from the CRUSADE National Quality Improvement Initiative. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(8):1479-1487. doi:10.1016/j.jacc.2005.05.084
66. Roger VL, Jacobsen SJ, Weston SA, et al. Trends in the incidence and survival of patients with hospitalized myocardial infarction, Olmsted County, Minnesota, 1979 to 1994. *Ann Intern Med*. 2002;136(5):341-348. doi:10.7326/0003-4819-136-5-200203050-00005
67. Jokhadar M, Wenger NK. Review of the treatment of acute coronary syndrome in elderly patients. *Clin Interv Aging*. 2009;4:435-444. doi:10.2147/cia.s3035
68. DeGeare VS, Stone GW, Grines L, et al. Angiographic and clinical characteristics associated with increased in-hospital mortality in elderly patients with acute myocardial infarction undergoing percutaneous intervention (a pooled analysis of the primary angioplasty in myocardial infarction trials). *Am J Cardiol*. 2000;86(1):30-34. doi:10.1016/S0002-9149(00)00824-9
69. Collet J-P, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2020:1-79. doi:10.1093/eurheartj/ehaa575
70. Armaganijan L V., Alexander KP, Huang Z, et al. Effect of age on efficacy and safety of vorapaxar in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: Insights from the Thrombin Receptor Antagonist for Clinical Event Reduction in Acute Coronary Syndrome (TRACER) trial. *Am Heart J*. 2016;178:176-184.

doi:10.1016/j.ahj.2016.05.012

71. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2018;39(3):213-254. doi:10.1093/eurheartj/ehx419
72. Nusdeo G, Terrosu P, Parodi G. Optimal antiplatelet therapy after an acute coronary syndrome in the elderly: An old issue. *Int J Cardiol.* 2018;259:49-50.
doi:10.1016/j.ijcard.2018.02.061
73. Savonitto S, Ferri LA, Piatti L, et al. Comparison of reduced-dose prasugrel and standard-dose clopidogrel in elderly patients with acute coronary syndromes undergoing early percutaneous revascularization. *Circulation.* 2018;137(23):2435-2445.
doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032180
74. Gimbel M, Qaderdan K, Willemsen L, et al. Clopidogrel versus ticagrelor or prasugrel in patients aged 70 years or older with non-ST-elevation acute coronary syndrome (POPular AGE): the randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet.* 2020;395(10233):1374-1381. doi:10.1016/S0140-6736(20)30325-1
75. Leonardi S, Bueno H, Ahrens I, Hassager C, Bonnefoy E, Lettino M. Optimised care of elderly patients with acute coronary syndrome. *Eur Hear journal Acute Cardiovasc care.* 2018;7(3):287-295. doi:10.1177/2048872618761621
76. Ibáñez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2017;70(12):1082. doi:10.1016/j.rec.2017.11.010
77. Ragmin F. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery

- disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. *Lancet*. 1999;354(9180):708-715. doi:10.1016/S0140-6736(99)07349-3
78. de Winter RJ, Windhausen F, Cornel JH, et al. Early Invasive versus Selectively Invasive Management for Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2005;353(11):1095-1104. doi:10.1056/NEJMoa044259
79. Fox KAA, Poole-Wilson PA, Henderson RA, et al. Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: The British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. *Lancet*. 2002;360(9335):743-751. doi:10.1016/S0140-6736(02)09894-X
80. Tegn N, Abdelnoor M, Aaberge L, et al. Invasive versus conservative strategy in patients aged 80 years or older with non-ST-elevation myocardial infarction or unstable angina pectoris (After Eighty study): An open-label randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10023):1057-1065. doi:10.1016/S0140-6736(15)01166-6
81. Savonitto S, Cavallini C, Petronio AS, et al. Early aggressive versus initially conservative treatment in elderly patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: A randomized controlled trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012;5(9):906-916. doi:10.1016/j.jcin.2012.06.008
82. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2018;39(2):119-177. doi:10.1093/eurheartj/ehx393
83. Ekerstad N, Swahn E, Janzon M, et al. Frailty is independently associated with 1-year mortality for elderly patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur J Prev Cardiol*. 2014;21(10):1216-1224. doi:10.1177/2047487313490257

84. Lisiak M, Uchmanowicz I, Wontor R. Frailty and quality of life in elderly patients with acute coronary syndrome. *Clin Interv Aging*. 2016;11:553-562. doi:10.2147/CIA.S99842

85. White HD, Westerhout CM, Alexander KP, et al. Frailty is associated with worse outcomes in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: Insights from the TaRgeted platelet Inhibition to cLarify the Optimal strateGy to medically manage Acute Coronary Syndromes (TRILOGY ACS) trial. *Eur Hear journal Acute Cardiovasc care*. 2016;5(3):231-242. doi:10.1177/2048872615581502

86. de Vries NM, Staal JB, van Ravensberg CD, Hobbelen JSM, Olde Rikkert MGM, Nijhuis-van der Sanden MWG. Outcome instruments to measure frailty: A systematic review. *Ageing Res Rev*. 2011;10(1):104-114. doi:10.1016/j.arr.2010.09.001

87. 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(11):1674-1681. doi:10.1111/j.1532-5415.2006.00914.x

88. Rowe R, Iqbal J, Murali-Krishnan R, et al. Role of frailty assessment in patients undergoing cardiac interventions. *Open Hear*. 2014;1(1):e000033. doi:10.1136/openhrt-2013-000033

89. Murali-Krishnan R, Iqbal J, Rowe R, et al. Impact of frailty on outcomes after percutaneous coronary intervention: a prospective cohort study. *Open Hear*. 2015;2(1):e000294. doi:10.1136/openhrt-2015-000294

90. Bebb O, Smith FG, Clegg A, Hall M, Gale CP. Frailty and acute coronary syndrome: A structured literature review. *Eur Hear journal Acute Cardiovasc care*. 2018;7(2):166-175. doi:10.1177/2048872617700873

91. Kayani WT, Khan MR, Deshotels MR, Jneid H. Challenges and Controversies in the Management of ACS in Elderly Patients. *Curr Cardiol Rep.* 2020;22(7).
doi:10.1007/s11886-020-01298-x
92. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, et al. Comparison of Early Invasive and Conservative Strategies in Patients with Unstable Coronary Syndromes Treated with the Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitor Tirofiban. *N Engl J Med.* 2001;344(25):1879-1887.
doi:10.1056/NEJM200106213442501
93. Fanning JP, Nyong J, Scott IA, Aroney CN, Walters DL. Routine invasive strategies versus selective invasive strategies for unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction in the stent era. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2016(5).
doi:10.1002/14651858.CD004815.pub4
94. 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(22):2397-2404.
doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.025452
95. 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(12):1610-1615. doi:10.1016/j.cjca.2013.08.016
96. 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.
doi:10.1093/eurheartj/ehn124
97. Llaó I, Ariza-Solé A, Sanchís J, et al. Invasive strategy and frailty in very elderly patients

with acute coronary syndromes. *EuroIntervention*. 2018;14(3):e336-e342.

doi:10.4244/EIJ-D-18-00099

98. Puymirat E, Taldir G, Aissaoui N, et al. Use of invasive strategy in non-ST-segment elevation myocardial infarction is a major determinant of improved long-term survival: FAST-MI (French registry of acute coronary syndrome). *JACC Cardiovasc Interv*. 2012;5(9):893-902. doi:10.1016/j.jcin.2012.05.008
99. Bueno H, Rossello X, Pocock SJ, et al. In-Hospital Coronary Revascularization Rates and Post-Discharge Mortality Risk in Non–ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(11):1454-1461. doi:10.1016/j.jacc.2019.06.068
100. Díez-Villanueva P, Arizá-Solé A, Vidán MT, et al. Recommendations of the Geriatric Cardiology Section of the Spanish Society of Cardiology for the Assessment of Frailty in Elderly Patients With Heart Disease. *Rev Esp Cardiol*. 2019;72(1):63-71. doi:10.1016/j.recesp.2018.06.015
101. Kumar S, McDaniel M, Samady H, Forouzandeh F. Contemporary Revascularization Dilemmas in Older Adults. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(3):1-13. doi:10.1161/JAHA.119.014477
102. 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(7578):1091-1094. doi:10.1136/bmj.38985.646481.55
103. 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. *J Am Med Assoc*. 2000;284(7):835-842. doi:10.1001/jama.284.7.835

104. Alonso Salinas GL, Sanmartin M, Pascual Izco M, et al. The Role of Frailty in Acute Coronary Syndromes in the Elderly. *Gerontology*. 2018;64(5). doi:10.1159/000488390
105. Campo G, Maietti E, Tonet E, et al. The assessment of scales of frailty and physical performance improves prediction of major adverse cardiac events in older adults with acute coronary syndrome. Newman A, ed. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci*. 2020;75(6):1113-1119. doi:10.1093/gerona/glz123

ANEXOS

ANEXO I. HOJA DE RECOGIDA DE DATOS.

Fecha Ingreso:

PACIENTE (iniciales):

FECHA NACIMIENTO:

EDAD:

<u>CONSTANTES</u>			
<input type="checkbox"/>			
Peso (kg):	Talla (m):	TAS/TAD:	Fc:
<u>FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR</u>			
<input type="checkbox"/>			
Tabaquismo		Hipertensión arterial	
Dislipemia		Diabetes Mellitus	
<u>ANTECEDENTES DE INTERÉS</u>			
<input type="checkbox"/>			
Insuficiencia cardíaca previa		Arteriopatía extracardíaca	
ICP previa		Prótesis valvular	
SCA previo		Enfermedad cerebrovascular	
CABG previa		Insuficiencia renal previa	
Fibrilación auricular		Demencia	
<u>TRATAMIENTO PREVIO</u>			
<input type="checkbox"/>			
AAS	Clopidogrel	Prasugrel	Ticagrelor
AVK	Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixabán
IECA		ARAII	
BB		Estatina	
Antialdosterónico		Diurético asa	Tiazidas
ACA		Digoxina	
Antidepresivos			
<u>PROCESO ACTUAL</u>			
<input type="checkbox"/>			
SCACEST		SCASEST	
ICP aguda		Killip	
<u>EVENTOS O COMPLICACIONES</u>			
<input type="checkbox"/>			
Muerte hospitalaria		FEVI (%)	
Ictus hospitalario		Reinfarto hospitalario	
Fecha alta		Sangrado	

GRACE ACS	
<input type="checkbox"/>	
http://www.mdcalc.com/grace-acs-risk-and-mortality-calculator/	
Edad	
Fc	
TAS	
Creatinina	
PCR al ingreso	
Desviación ST en ECG	
Movilización de enzimas	
Killip al ingreso	
Puntuación:	
Probabilidad de muerte a los 6 meses: %	

CRUSADE	
<input type="checkbox"/>	
http://www.crusadebleedingscore.org/	
Hematocrito basal (%)	
Enfermedad previa vascular (EAP o AVC)	
FG por Cockcroft-Gault (ml/min)	
DM	
Fc al ingreso (lpm)	
Signos de IC al ingreso	
TAS al ingreso	
Sexo	
Puntuación:	
Riesgo intrahospitalario de sangrado mayor: %	

Índice Comorbilidad de Charlson (CCI)
<input type="checkbox"/>
http://www.samiuc.es/index.php/calculadores-medicos/calculadores-de-evaluadores-pronosticos/indice-de-comorbilidad-de-charlson-cci.html
<ul style="list-style-type: none"> - IAM - ICC - Enf vascular periférica - Enf cerebrovascular - Demencia - EPOC - Patología tejido conectivo - Enf ulcerosa - Patología hepática ligera - Patología hepática moderada o severa - DM

<ul style="list-style-type: none"> - DM con lesión orgánica - Hemiplejía - Patología renal (moderada o grave) - Neoplasias - Leucemias - Linfomas malignos - Metástasis sólida - SIDA
Puntuación:
Supervivencia estimada a los 10 años: %

Escala SHARE-FI	
<input type="checkbox"/>	
Descargar en: https://sites.google.com/a/tcd.ie/share-frailty-instrument-calculators/translated-calculators	
1. <u>Sentirse exhausto</u> : En el último mes, ¿ha sentido que no tenía suficiente energía para hacer las cosas que quería hacer?	Sí / No
2. <u>Pérdida de apetito</u> : a) Ha disminuido o estoy comiendo menos b) No ha disminuido, estoy comiendo más o menos lo mismo c) Ha aumentado o estoy comiendo más	A, B o C
3. <u>Fuerza muscular de prensión manual</u> : Dos medidas consecutivas en cada mano, seleccionándose la mayor de las cuatro	MD: ___ / ___ MI: ___ / ___
4. <u>Dificultades funcionales</u> : A causa de problemas físicos o de salud (excluyendo dificultades que crea que puedan durar menos de tres meses)... a) Le resulta difícil caminar 100 metros? b) Le resulta difícil subir un tramo de escalera sin descansar? Positivo si hubo alguna de las respuestas afirmativa	Sí / No Sí / No Sí / No
5. <u>Actividad física</u> : ¿Con qué frecuencia lleva a cabo ejercicios físicos que requieran un nivel de actividad moderado, como la jardinería, limpiar el coche o dar un paseo? a) Más de una vez a la semana b) Una vez a la semana c) De una a tres veces al mes d) Casi nunca o nunca	A, B, C o D
Puntuación: ➔ No frágil / Frágil	

DATOS ANALÍTICOS	
<u>Hemograma (analítica primera) → CÓDIGO</u>	
Hemoglobina	
Hematocrito	
Leucocitos	
Plaquetas	
<u>Bioquímica (analítica primera) → CÓDIGO</u>	
Urea	
Crea	
TnT- hs	
CPK-T	
PCR	
Nt-ProBNP	
MDRD4	
<u>Analítica Reglada → CÓDIGO</u>	
HbA1c	
25-OH-VITD	
TSH	
ProBNP	
<u>Perfil Lipídico:</u>	
Colesterol total	
LDLc	

SEGUIMIENTO 12 MESES	
Mortalidad postalta	<input type="checkbox"/>
Reingreso	<input type="checkbox"/>
Reinfarto	<input type="checkbox"/>
AVC	<input type="checkbox"/>
Sangrado	<input type="checkbox"/>

ANEXO 2. DEFINICIÓN DE VARIABLES

Variable	Definición	Tipo de Variable	Valores
Edad	Edad de los individuos expresadas en años \geq 70 años	Cuantitativa continua	
Sexo	Masculino/Femenino	Cualitativa nominal dicotómica	1=Masculino 2=Femenino
Tensión arterial	Tensión arterial al ingreso	Cualitativa continua	-
Frecuencia cardiaca	Frecuencia cardiaca al ingreso	Cuantitativa discreta	-
Tabaquismo	Consumo activo de tabaco al ingreso	Cualitativa nominal dicotómica	0 = No 1 = Sí
Hipertensión arterial	Diagnóstico previo de Hipertensión arterial	Cualitativa nominal dicotómica	0 = No 1 = Sí
Dislipemia	Diagnóstico previo de Dislipemia	Cualitativa nominal dicotómica	0 = No 1 = Sí
DM	Diagnóstico previo de Diabetes	Cualitativa nominal dicotómica	0 = No 1 = Sí
AVC previo	Diagnóstico previo de Accidentes Vasculocerebral	Cualitativa nominal dicotómica	0 = No 1 = Sí
Insuficiencia cardiaca congestiva	Diagnóstico previo de Insuficiencia Cardiaca Congestiva	Cualitativa nominal dicotómica	0 = No 1 = Sí
ICP previa	Realización de angioplastia coronaria	Cualitativa nominal dicotómica	0 = No 1 = Sí

	percutánea previa al ingreso		
Arteriopatía extracardíaca	Diagnóstico previo de Arteriopatía periférica	Cualitativa nominal dicotómica	0 = No 1 = Sí
Insuficiencia Renal	Diagnóstico previo al ingreso de insuficiencia renal crónica con filtrado glomerular <80ml/min	Cualitativa nominal dicotómica	0 = No 1 = Sí
Prótesis valvular	Portador de prótesis valvular previo al ingreso	Cualitativa nominal dicotómica	0 = No 1 = Sí
SCA previo	Síndrome Coronario Agudo previo al ingreso	Cualitativa nominal dicotómica	0 = No 1 = Sí
CABG previa	Cirugía de derivación coronaria previa al ingreso	Cualitativa nominal dicotómica	0 = No 1 = Sí
FA	Antecedentes de fibrilación auricular previo al ingreso	Cualitativa nominal dicotómica	0 = No 1 = Sí
Demencia	Presencia de demencia previa al ingreso	Cualitativa nominal dicotómica	0 = No 1 = Sí
Aspirina	Toma de aspirina previo al ingreso	Cualitativa nominal dicotómica	0 = No 1 = Sí
Clopidogrel	Toma de clopidogrel previo al ingreso	Cualitativa nominal dicotómica	0 = No 1 = Sí
Prasugrel	Toma de prasugrel previo al ingreso	Cualitativa nominal dicotómica	0 = No 1 = Sí
Ticagrelor	Toma de ticagrelor previo al ingreso	Cualitativa nominal dicotómica	0 = No 1 = Sí

Antivitamina K	Toma de antivitaminas K previo al ingreso	Cualitativa nominal dicotómica	0 = No 1 = Sí
Dabigatrán	Toma de dabigatrán previo al ingreso	Cualitativa nominal dicotómica	0 = No 1 = Sí
Apixabán	Toma de apixabán previo al ingreso	Cualitativa nominal dicotómica	0 = No 1 = Sí
Rivaroxabán	Toma de rivaroxabán previo al ingreso	Cualitativa nominal dicotómica	0 = No 1 = Sí
IECAs	Toma de inhibidores de la enzima convertidora del angiotensinógeno previo al ingreso	Cualitativa nominal dicotómica	0 = No 1 = Sí
ARAI	Toma de antagonistas de los receptores de angiotensina II previo al ingreso	Cualitativa nominal dicotómica	0 = No 1 = Sí
Estatinas	Toma de estatinas previo al ingreso	Cualitativa nominal dicotómica	0 = No 1 = Sí
Betabloqueantes	Toma de betabloqueantes previo al ingreso	Cualitativa nominal dicotómica	0 = No 1 = Sí
Antagonistas del calcio	Toma de antagonistas del calcio previo al ingreso	Cualitativa nominal dicotómica	0 = No 1 = Sí
Digoxina	Toma de digoxina previo al ingreso	Cualitativa nominal dicotómica	0 = No 1 = Sí
Diuréticos de asa	Toma de diuréticos de asa previo al ingreso	Cualitativa nominal dicotómica	0 = No 1 = Sí
Tiazidas	Toma de tiazidas previo al ingreso	Cualitativa nominal dicotómica	0 = No

			1 = Sí
Antialdosterónicos	Toma de antialdosterónicos previo al ingreso	Cualitativa nominal dicotómica	0 = No 1 = Sí
Antidepresivos	Toma de antidepresivos previo al ingreso	Cualitativa nominal dicotómica	0 = No 1 = Sí
SCACEST	Presencia o no de Síndrome Coronario Agudo con elevación del ST	Cualitativa nominal dicotómica	0 = No 1 = Sí
SCASEST	Presencia o no de Síndrome Coronario Agudo sin elevación del ST	Cualitativa nominal dicotómica	0 = No 1 = Sí
ICP aguda	Realización de intervencionismo coronario agudo	Cualitativa nominal dicotómica	0 = No 1 = Sí
Killip inicial	Clasificación de Killip-Kimbal al ingreso hospitalario (I : infarto no complicado; II: Insuficiencia cardiaca moderada; III: Edema agudo de pulmón; IV: Shock cardiogénico.	Cualitativa ordinal	I = 1 II = 2 III = 3 IV = 4
FEVI (%)	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo durante el ingreso en %	Cuantitativa discreta	0-100%
Accidente vasculocerebral	Presencia de un accidente vasculocerebral durante la hospitalización	Cualitativa nominal dicotómica	0 = No 1 = Sí

Reinfarto hospitalario	Presencia de un reinfarto durante la hospitalización	Cualitativa nominal dicotómica	0 = No 1 = Sí
Muerte hospitalaria	Muerte durante la estancia hospitalaria del paciente	Cualitativa nominal dicotómica	0 = No 1 = Sí
Sangrado	Sangrado grave durante la estancia hospitalaria	Cualitativa nominal dicotómica	0 = No 1 = Sí
Hemoglobina	Niveles de hemoglobina al ingreso	Cuantitativa continua	-
Hematocrito	Nivel de hematocrito en % al ingreso	Cuantitativa continua	-
Leucocitos	Número de leucocitos al ingreso	Cuantitativa discreta	-
Plaquetas	Número de plaquetas al ingreso	Cuantitativa discreta	-
Urea	Cifras de urea al ingreso	Cuantitativa continua	-
Creatinina	Cifras de creatinina al ingreso	Cuantitativa continua	-
CPK total	Cifras de CPK total al ingreso	Cuantitativa continua	-
MDRD4	Filtrado glomerular estimado por la ecuación MDRD4 al ingreso	Cuantitativa continua	ml/min 1,73m ²
Troponina hs	Cifras de Troponina ultrasensible al ingreso	Cuantitativa continua	-
PCR	Cifras de Proteína C Reactiva al ingreso	Cuantitativa continua	-
NT-pro-BNP	Cifras de propéptido atrial natriurético al ingreso	Cuantitativa continua	-

HbA1c	Niveles de hemoglobina glicada al ingreso	Cuantitativa continua	-
TSH	Niveles de TSH al ingreso	Cuantitativa continua	-
Colesterol total	Niveles de colesterol total al ingreso	Cuantitativa continua	-
Colesterol LDL	Niveles de colesterol LDL al ingreso	Cuantitativa continua	-
Prealbúmina	Cifras de prealbúmina al ingreso	Cuantitativa continua	-
25-OH-VITD	Niveles de 25-dihidroxitamina D al ingreso	Cuantitativa continua	-
Reinfarto	Episodio de Reinfarto durante el año de seguimiento	Cualitativa nominal dicotómica	0 = No 1 = Sí
Ictus	Episodio de accidente vasculocerebral durante el año de seguimiento	Cualitativa nominal dicotómica	0 = No 1 = Sí
Sangrado	Sangrado grave durante el año de seguimiento	Cualitativa nominal dicotómica	0 = No 1 = Sí
Mortalidad	Muerte por cualquier causa desde el alta hospitalaria hasta el año de seguimiento	Cuantitativa continua	0 = No 1 = Sí
Reingreso	Reingreso hospitalario durante el año de seguimiento	Cuantitativa continua	0 = No 1 = Sí
Escala GRACE	Score de riesgo isquémico	Cuantitativa continua	-
Escala CRUSADE	Score de riesgo hemorrágico	Cuantitativa continua	-

Escala CHARLSON	Score de morbilidad del paciente	Cuantitativa continua	-
Índice SHARE-FI	Score de fragilidad	Cualitativa discreta	NO FRÁGIL = 1 PREFRÁGIL = 2 FRÁGIL = 3

ApoA1: Apolipoproteína A1; **ApoB100:** Apolipoproteína B100; **ARAI:** Antagonistas de receptores de la angiotensina II; **AVC:** Accidente vasculocerebral; **BAV:** Bloqueo auriculoventricular; **BCRIHH:** Bloqueo completo de rama izquierda del Haz de His; **CPK:** Creatin-fosfo-quinasa; **CPK-MB:** Creatin-fosfo-quinasa fracción MB; **DM:** Diabetes Mellitus; **EPOC:** Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica; **FA:** Fibrilación Auricular; **FEVI:** Fracción eyección ventrículo izquierdo; **FV:** Fibrilación Ventricular; **GOT:** Transaminasas glutámico oxalacética; **GPT:** Transaminasas glutámico pirúvica; **Hb1Ac:** Hemoglobina glicada; **HDL:** Lipoproteína de alta densidad; **ICP:** Intervencionismo coronario percutáneo; **IECAS:** Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensinógeno; **LDH:** Lactato deshidrogenasa; **LDL:** Lipoproteína de baja densidad; **MP:** Marcapasos; **RBP:** Proteína transportadora de retinol; **SAHS:** Síndrome apnea-hipopnea del sueño; **SCA:** Síndrome Coronario Agudo; **SCACEST:** Síndrome Coronario Agudo con elevación de ST; **SCASEST:** Síndrome Coronario Agudo sin elevación de ST; **TnT_{hs}:** Troponina T ultrasensible; **TSH:** Hormona estimulante del tiroides; **TV:** Taquicardia Ventricular; **VLDL:** Lipoproteína de muy baja densidad; **VMNI:** Ventilación mecánica no invasiva

ANEXO 3. INFORME COMITÉ ÉTICO



Informe Dictamen Favorable
Proyecto Investigación Biomédica

C.P. - C.I. 2346

CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío

Dr. Víctor Sánchez Margalet
Secretario del CEI del Hospital Universitario Virgen Macarena

CERTIFICA

1º. Que el CEI del Hospital Universitario Virgen Macarena en su reunión del día 27/05/2014, acta 05/2014 ha evaluado la propuesta del promotor referida al estudio:

Título: Fragilidad y marcadores pronósticos en mayores de 70 años con síndrome coronario agudo. Estudio FRAILTY

Código Promotor: Código Interno: 2346
Promotor: Investigador – Dr. Alejandro Recio Mayoral

1º. Considera que

- El ensayo se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

2º. Por lo que este CEI emite un **DICTAMEN FAVORABLE**.

3º. Este CEI acepta que dicho estudio sea realizado en los siguientes CEI/Centros por los Investigadores:

CEI de los Hospitales Universitarios Virgen
Macarena y Virgen del Rocío

Dr. Alejandro Recio Mayoral (Cardiología) Hospital
Universitario Virgen Macarena

Lo que firmo en Sevilla, a 27 de mayo de 2014

Fdo:

Dr. Víctor Sánchez Margalet
Secretario del CEI del Hospital Universitario Virgen Macarena



Hospital Universitario Virgen Macarena

Avda. Dr. Fedriani, 3 - Unidad de Investigación 2ª planta Sevilla 41071 Sevilla España

Tel. 955 00 80 74 Fax. 955 00 80 15 Correo electrónico administracion.eecc.hvm.sspa@juntadeandalucia.es

Página 1 de 1

ANEXO 4. HOJA INFORMACIÓN PACIENTE

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

Título del estudio: FRAGILIDAD Y MARCADORES PRONÓSTICOS EN MAYORES DE 70 AÑOS CON SÍNDROME CORONARIO AGUDO

Investigador principal: ALEJANDRO RECIO MAYORAL

Centro HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN MACARENA

Fuente de financiación/promotor: SERVICIO DE CARDIOLOGÍA, UNIDAD DE GESTIÓN CLÍNICA DE CARDIOLOGÍA, ÁREA DEL CORAZÓN, HUV MACARENA

INTRODUCCIÓN

Nos dirigimos a usted para informarle sobre el desarrollo del estudio en el que se le propone participar. Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación.

Su participación es voluntaria y puede revocar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio en sus cuidados médicos. En caso de retirar el consentimiento para participar en el estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos y puede exigir la destrucción de todas las muestras identificables previamente retenidas para evitar la realización de un nuevo análisis.

¿EN QUÉ CONSISTE ESTE ESTUDIO?

El estudio se ha diseñado desde el Servicio de Cardiología para estudiar una serie de parámetros de su estado de salud y su relación con la evolución del infarto de miocardio y de la angina de pecho en pacientes mayores de 70 años. En concreto, se pretende evaluar si su estado general de salud, en un concepto que se ha denominado "Fragilidad" guarda relación con las complicaciones después de un infarto. Esta definición de "Fragilidad" está basada en un cuestionario y en la medida de la fuerza muscular de la mano.

Las preguntas pertinentes para el cuestionario son sobre su capacidad para hacer ejercicio, sensación de cansancio y apetito en las últimas semanas.

La medida de fuerza muscular se realiza con un aparato llamado dinamómetro y lo único que tendría que hacer usted sería apretar con su máxima fuerza el aparato para que se midiera de forma objetiva su capacidad de agarre.

Cualquier nueva información referente a los datos utilizados en el estudio, que se descubra durante su participación, le será comunicada.

BENEFICIOS ESPERADOS E INCONVENIENTES

Es de esperar que con las conclusiones derivadas de este trabajo sea posible caracterizar esta enfermedad en pacientes mayores de 70 años, siendo capaces de identificar los pacientes que presenten mayor riesgo y actuando en consecuencia.

No se prevé la realización de más pruebas complementarias o seguimientos de los que se hacen de rutina. En todo caso, podría recibir alguna llamada de teléfono para conocer su estado de salud.

Para los pacientes que se presenten a este estudio no existe un beneficio directo en su atención o en su tratamiento. El beneficio es indirecto por ganar más conocimiento sobre la evolución de las personas mayores después de un problema agudo en las coronarias.

CONFIDENCIALIDAD

Todos los datos recogidos para el estudio, procedentes de su Historia Clínica o facilitados por usted mismo, serán tratados con las medidas de seguridad establecidas en cumplimiento de la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de carácter personal. Debe saber que tiene derecho de acceso, rectificación y cancelación de los mismos en cualquier momento. Sólo aquellos datos de la historia clínica que estén relacionados con el estudio serán objeto de comprobación. Esta comprobación la realizará el Investigador Principal/Investigadores Colaboradores, responsables de garantizar la confidencialidad de todos los datos de las historias clínicas pertenecientes a los sujetos participantes en el estudio. Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y sólo el investigador principal/colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica.

Debe usted saber que tiene derecho de acceso, rectificación y cancelación de todos los datos que se recojan para este estudio. Y para ejercer este derecho debe ponerse en contacto con el investigador principal.

Todos los procedimientos del estudio se llevarán a cabo según lo estipulado en la Ley de investigación biomédica 14/2007.

OTROS ASPECTOS DE INTERÉS

El estudio no cuenta con una financiación externa. El personal que participa en el estudio no percibirá beneficios económicos por incluirle en el estudio. Su participación no le aportará tampoco beneficios económicos.

Se promoverá la difusión de los resultados obtenidos, mediante presentación en reuniones científicas y publicaciones especializadas. En todo momento se garantiza que los datos proporcionados son anónimos.

En caso de necesitar cualquier información o por cualquier otro motivo no dude en contactar con el investigador principal del estudio: Alejandro Recio Mayoral en el teléfono 600 162 400

Así mismo, en caso de dudas respecto a sus derechos debe dirigirse al Servicio de Atención al Paciente del hospital.

Este documento se firmará por duplicado quedándose una copia el investigador y otra el paciente

MODELO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO

Título del Estudio: FRAGILIDAD Y MARCADORES PRONÓSTICOS EN MAYORES DE 70 AÑOS CON SÍNDROME CORONARIO AGUDO

Promotor: SERVICIO DE CARDIOLOGÍA HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN MACARENA, UNIDAD GESTION CLÍNICA ÁREA DEL CORAZÓN DE SEVILLA

Yo (nombre y apellidos participante).....

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con:

.....(nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1º Cuando quiera

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Estoy de acuerdo en que mis muestras sean utilizadas junto con los datos clínicos y analíticos de mi enfermedad SOLO PARA ESTE PROYECTO: SI NO

Estoy de acuerdo en que mis muestras sean utilizadas junto con los datos clínicos y analíticos de mi enfermedad PARA SER ALMACENADAS COMO COLECCIÓN:

SI NO

Finalidad de la colección:

Nº registro de la colección:

Titular de la colección:

Indique si tiene alguna restricción concreta para el uso de las muestras donadas:

NO SI

¿Cuál?.....

¿Querría usted recibir información derivada de los datos del estudio que pudiera ser relevante para su salud o la de sus familiares? SI NO

Teléfono:.....Correo electrónico:.....

FECHA : FIRMA DEL PARTICIPANTE

FECHA : FIRMA DEL INVESTIGADOR

MODELO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO

Título del Estudio: FRAGILIDAD Y MARCADORES PRONÓSTICOS EN MAYORES DE 70 AÑOS CON SÍNDROME CORONARIO AGUDO

Promotor: SERVICIO DE CARDIOLOGÍA HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN MACARENA, UNIDAD GESTION CLÍNICA ÁREA DEL CORAZÓN DE SEVILLA

Yo (nombre y apellidos participante).....

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con:

.....(nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1º Cuando quiera

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Estoy de acuerdo en que mis muestras sean utilizadas junto con los datos clínicos y analíticos de mi enfermedad SOLO PARA ESTE PROYECTO: SI NO

Estoy de acuerdo en que mis muestras sean utilizadas junto con los datos clínicos y analíticos de mi enfermedad PARA SER ALMACENADAS COMO COLECCIÓN:

SI NO

Finalidad de la colección:

Nº registro de la colección:

Titular de la colección:

Indique si tiene alguna restricción concreta para el uso de las muestras donadas:

NO

SI

¿Cuál?.....

¿Querría usted recibir información derivada de los datos del estudio que pudiera ser relevante para su salud o la de sus familiares? SI NO

Teléfono:.....Correo electrónico:.....

FECHA : FIRMA DEL PARTICIPANTE

FECHA : FIRMA DEL INVESTIGADOR

ANEXO 5. PUBLICACIONES

Frailty is an independent prognostic marker in elderly patients with myocardial infarction.

Alonso Salinas GL, Sanmartin M, Pascual Izco M, Rincon LM, Pastor Pueyo P, Marco Del Castillo A, García Guerrero A, Caravaca Pérez P, Recio-Mayoral A, Camino A, Jimenez-Mena M, Zamorano JL. Clin Cardiol. 2017 Oct; 40 (10): 925-931

BACKGROUND: Acute coronary syndrome (ACS) patients are increasingly older. Conventional prognostic scales include chronological age but do not consider vulnerability. In elderly patients, a frail phenotype represents a better reflection of biological age.

HYPOTHESIS: This study aims to determine the prevalence of frailty and its influence on patients age ≥ 75 years with ACS.

METHODS: Patients age ≥ 75 years admitted due to type 1 myocardial infarction were included in 2 tertiary hospitals, and clinical data were collected prospectively. Frailty was defined at admission using the previously validated Survey of Health Ageing and Retirement in Europe Frailty Index (SHARE-FI) tool. The primary endpoint was the combination of death or nonfatal myocardial reinfarction during a follow-up of 6 months. Major bleeding (hemoglobin decrease ≥ 3 g/dL or transfusion needed) and readmission rates were also explored.

RESULTS: A total of 234 consecutive patients were included. Frail patients (40.2%) had a higher-risk profile, based on higher age and comorbidities. On multivariate analysis, frailty was an independent predictor of the combination of death or nonfatal myocardial reinfarction (adjusted hazard ratio [aHR]: 2.54, 95% confidence interval [CI]: 1.12-5.79), an independent predictor of the combination of death, nonfatal myocardial reinfarction, or major bleeding (aHR: 2.14, 95% CI: 1.13-4.04), and an independent predictor of readmission (aHR: 1.80, 95% CI: 1.00-3.22).

CONCLUSIONS: Frailty phenotype at admission is common among elderly patients with ACS and is an independent predictor for severe adverse events. It should be considered in future risk-stratification models.

Frailty is an independent prognostic marker in elderly patients with myocardial infarction

Gonzalo Luis Alonso Salinas¹ | Marcelo Sanmartin¹ | Marina Pascual Izco¹ |
 Luis Miguel Rincon¹ | Pablo Pastor Pueyo¹ | Alvaro Marco del Castillo¹ |
 Alberto Garcia Guerrero² | Pedro Caravaca Perez² | Alejandro Recio-Mayoral² |
 Asuncion Camino¹ | Manuel Jimenez-Mena¹ | José Luis Zamorano¹

¹Cardiology Department, Hospital Ramón y Cajal, University of Alcalá, Madrid, Spain

²Cardiology Department, Hospital Virgen Macarena, Seville, Spain

Correspondence

Marcelo Sanmartín-Fernández, MD, PhD,
 Cardiology Department, Hospital Ramon y Cajal, Carretera de Colmenar Viejo, km 9100,
 28034 Madrid, Spain
 Email:msanfer@me.com

Funding information

Funding for this study was received from Ministerio de Economía y Competitividad, Fondo de Investigación en Salud-Instituto de Salud Carlos III program ref.: PI13/01973.

Background: Acute coronary syndrome (ACS) patients are increasingly older. Conventional prognostic scales include chronological age but do not consider vulnerability. In elderly patients, a frail phenotype represents a better reflection of biological age.

Hypothesis: This study aims to determine the prevalence of frailty and its influence on patients age ≥ 75 years with ACS.

Methods: Patients age ≥ 75 years admitted due to type 1 myocardial infarction were included in 2 tertiary hospitals, and clinical data were collected prospectively. Frailty was defined at admission using the previously validated Survey of Health Ageing and Retirement in Europe Frailty Index (SHARE-FI) tool. The primary endpoint was the combination of death or nonfatal myocardial reinfarction during a follow-up of 6 months. Major bleeding (hemoglobin decrease ≥ 3 g/dL or transfusion needed) and readmission rates were also explored.

Results: A total of 234 consecutive patients were included. Frail patients (40.2%) had a higher-risk profile, based on higher age and comorbidities. On multivariate analysis, frailty was an independent predictor of the combination of death or nonfatal myocardial reinfarction (adjusted hazard ratio [aHR]: 2.54, 95% confidence interval [CI]: 1.12-5.79), an independent predictor of the combination of death, nonfatal myocardial reinfarction, or major bleeding (aHR: 2.14, 95% CI: 1.13-4.04), and an independent predictor of readmission (aHR: 1.80, 95% CI: 1.00-3.22).

Conclusions: Frailty phenotype at admission is common among elderly patients with ACS and is an independent predictor for severe adverse events. It should be considered in future risk-stratification models.

KEYWORDS

Acute Coronary Syndrome, Frailty, Acute Myocardial Infarction, Prognosis, Aging

1 | INTRODUCTION

A recent analysis based on previous registries and official population statistics estimates a significant increase in the incidence of acute coronary syndrome (ACS) over the next 35 to 40 years, parallel to population aging. Thus, from 2016 to 2049, ACS incidence is expected to increase between 69% and 116% in the elderly population.¹

It is known that age itself is a prognostic factor for adverse events in ACS patients, but it also predicts an inappropriate treatment, not based on available evidence. Furthermore, the patient group age ≥ 75 years constitutes a minor role in published ACS studies.²⁻⁴

Aging confers increased morbidity, hospital admissions, falls, institutionalization, and dependence due to a lower resistance to stressors and less functional reserve. This decrease in resilience is

known as frailty.⁵ Frailty is also associated with loss of muscle mass, functional decline, neuroendocrine system dysregulation, or immune suppression. This embodies a different environment, one in which medical acts should be individualized.

The aim of this study is to clarify the role of frailty in the ACS process. Our main goals were (1) to determine the prevalence of frailty at admission and (2) to evaluate the impact of frailty on mortality and reinfarction in patients age ≥ 75 years with type 1 myocardial infarction (MI).

2 | METHODS

This prospective, observational study was conducted in 2 tertiary hospitals in Spain. Both institutional review boards approved the study protocol. Recruitment began in October 2013 and concluded in November 2015.

Patients included were those age ≥ 75 years admitted to the cardiology department due to an acute MI of type 1 (according to the Universal Definition of Myocardial Infarction⁶) and who agreed to participate through informed consent. Type 1 MI is defined as a spontaneous MI related to ischemia due to a primary coronary event, such as plaque erosion and/or rupture, fissuring, or dissection.⁶ In our study, patients with type 1 MI were identified by clinical presentation and by discarding other causes that could be responsible for myocardial damage, such those with an increasing in oxygen demand (eg, atrial fibrillation).

Patients who presented in cardiogenic shock, with severe cognitive impairment, with severe dependence measured as an E in the Katz Index of Independence in Activities of Daily Living (ADL), or had a life expectancy < 1 year due to oncological disease were excluded. All patients were followed until hospital discharge and 6 months after the event. The attending physician was unaware of the results of frailty assessment throughout the admission phase and follow-up, so therapeutic strategy was not influenced by our study.

Frailty was assessed in the first 48 hours of admission by an experienced professional using the Survey of Health Ageing and Retirement in Europe Frailty Index (SHARE-FI) questionnaire, which is validated for the European population.⁷

The SHARE-FI index is based on Fried criteria,⁵ collected in a standardized questionnaire addressing exhaustion, appetite, ambulation, resistance, physical activity, and handgrip strength measurement. Some of these symptoms may reflect angina or heart failure (HF) due to the coronary disease, so questions were literally defined and inquire about physical state over the last month, or over the last 3 months in the case of walking difficulties. Individual ALD parameters were defined as follows:

- Exhaustion: "In the last month, have you had too little energy to do the things you wanted to do?" (yes/no)
- Diminution of appetite: "Have you been eating more or less than usual?" (yes/no)
- Ambulation and resistance: "Because of a health problem, have you had difficulty walking 100 m or climbing 1 flight of stairs without resting in the last 3 months?" (yes/no)

- Physical activity: "How often do you engage in activities that require a moderate level of energy, such as cleaning the car or taking a walk?" (an ordinal variable)
- Handgrip strength measurement: the Smedley Spring Hand Dynamometer (Saehan Corporation, Seoul, South Korea)

The SHARE-FI score results in a continuous variable that allows later classification as frail, pre-frail, and nonfrail. For the purpose of this study, 2 groups were distinguished; frail patients and nonfrail patients (composed by SHARE-FI pre-frail and nonfrail). Frailty was analyzed as a dichotomous variable.

Baseline characteristics were collected at admission, including demographic, anthropometric, and clinical information, as well as prognostic indexes: Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) 6-month mortality, Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI), and Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Event Outcomes With Early Implementation of the American College of Cardiology/American Heart Association Guidelines CRUSADE bleeding scores also were collected at admission. Dependency level was assessed by the Katz ADL index and burden of comorbidity by the Charlson Comorbidity Index. All patients were followed during admission and through 6 months through previously scheduled appointments, urgent admissions or telephone contact, collecting the therapeutic strategy and medical treatment employed in each case.

2.1 | Study endpoints

The primary endpoint was to study the relation between frailty at admission and major adverse cardiovascular events at 6 months, expressed by a composite of death or reinfarction. Reinfarction was defined as type 1 according to the Universal Definition of Myocardial Infarction.⁶

Secondary endpoints were to establish the relation between frailty at admission and 6-month all-cause mortality; reinfarction; major bleeding (defined as loss of ≥ 3 g/dL hemoglobin and/or requiring transfusion); a combination of reinfarction, all-cause mortality, and major bleeding; and readmission for any cause.

Major bleeding was defined as equivalent to Bleeding Academic Research Consortium (BARC) category $\geq 3a$. Intracranial, intradural, or intraocular bleeding were also registered.

2.2 | Statistical analysis

Assuming a prevalence of 50% of frail phenotype among our ACS population age ≥ 75 years (40%–62%, according to previous studies),^{8,9} a major adverse event odds ratio (OR) of 2.2 for the frail population¹⁰ and an adverse events rate of 15% for nonfrail population, a total of 217 patients would be required ($\alpha = 0.05$; $\beta = 0.2$; 2-sided contrast).

Statistical differences between groups were assessed using the χ^2 test and Fisher exact test when appropriate for categorical variables, The Student *t* test was used for continuous variables of normal distribution, and the Mann-Whitney *U* test for non-normal distribution.

Statistical analysis was conducted in 2 phases. First, a univariate analysis was performed to stratify patients according to frailty. Subsequently, a multivariate analysis was done using multiple logistic regression, including within the models potential confounders identified in the univariate analysis. A 2-sided $P < 0.05$ was considered significant.

Continuous variables were described as mean \pm SD, and median (interquartile range) for cases with skewed distribution. Categorical variables were exposed as frequencies and percentages. The data were analyzed using SPSS version 22.0 (IBM Corp., Armonk, NY).

3 | RESULTS

3.1 | Baseline characteristics

A total of 234 consecutive patients were included; of those, 94 (40.2%) were identified as frail, 66 (28.2%) as pre-frail, and 74 (31.6%) as nonfrail patients according to the SHARE-FI index. For the purpose of this study, 2 groups were identified: frail ($n = 94$; 40.2%) and nonfrail ($n = 140$; 59.8%).

Table 1 shows baseline data of the included patients. There were important baseline differences among the studied groups. The frail population was older and more often female, with higher rates of diabetes mellitus (DM), especially insulin-dependent DM, and with more frequent comorbidities and dependency status. In addition, frail patients had higher rates of previous MI and prior HF. Table 2 shows risk estimation at admission, in-hospital clinical data, and the therapeutic strategy taken. Overall, frail patients, despite having a higher risk profile, were less frequently managed with an invasive strategy and more frequently discharged without complete revascularization. In-hospital stay was longer in the frail group.

Table 2 also shows the treatment strategy at discharge. Frail patients less frequently received dual antiplatelet therapy or statins and were more frequently treated with loop diuretics than were nonfrail patients.

3.2 | Impact of frail phenotype on follow-up

Frail patients had a higher rate of adverse outcomes during the follow-up. In univariate analysis, the primary endpoint (combined mortality or reinfarction) was significantly higher in the frail group (23 [28.0%] vs 12 [8.8%]; $P = 0.0001$). Secondary endpoints, except major bleeding, showed a significant association with frailty in univariate analysis (Figure 1).

Multivariate analysis of the endpoints is shown in Table 3. After adjustment for age, DM, previous MI, and GRACE score as a continuous variable at admission, frailty was an independent prognostic marker for the composite of death or reinfarction (adjusted hazard ratio: 2.54, 95% confidence interval: 1.12-5.79). The impact of frailty on the combination of mortality, reinfarction, or major bleeding was also adjusted. Frailty was also independent from age, GRACE score, previous HF, and the presence of peripheral arterial disease for the composite of death, reinfarction, or major bleeding. Frailty was also an independent marker of readmission in 6 months.

TABLE 1 Baseline characteristics

	Nonfrail, n = 140	Frail, n = 94	P Value
Age, y	81.6 \pm 4.2	84.4 \pm 5.8	0.0001
Female sex	45 (32.1)	50 (53.2)	0.001
BMI, kg/m ²	26.8 \pm 3.6	27.3 \pm 4.9	0.590
HTN	110 (78.6)	81 (86.2)	0.141
DM	52 (37.1)	47 (50.0)	0.051
Insulin dependent	12 (8.6)	18 (19.1)	0.018
Non-insulin dependent	40 (28.6)	29 (30.9)	0.708
Dyslipidemia	68 (48.6)	53 (56.4)	0.241
Tobacco history	54 (38.6)	20 (21.3)	0.005
ADL dependence ^a	1 (0.7)	45 (48.9)	0.0001
Previous stroke	13 (9.3)	12 (12.8)	0.398
Previous peptide ulcer	6 (4.3)	3 (3.2)	0.670
Previous MI	22 (15.7)	26 (27.7)	0.027
Previous CABG	5 (3.6)	5 (5.3)	0.517
Previous angioplasty	10 (7.1)	16 (17.0)	0.018
PAD	16 (11.4)	17 (18.1)	0.151
Valvular prosthesis	1 (0.7)	2 (2.1)	0.346
AF	32 (22.9)	23 (24.5)	0.776
Previous HF	8 (5.7)	16 (17.0)	0.005
CCI score	6.38 \pm 1.58	8.04 \pm 2.11	0.0001
Previous medical treatment			
ASA	49 (35.3)	53 (56.4)	0.001
Clopidogrel	13 (9.4)	15 (16.0)	0.128
Ticagrelor	1 (0.7)	0 (0.0)	0.410
VKA/NOAC	31 (22.5)	16 (17.0)	0.311
ACEI/ARB	82 (59.4)	61 (64.9)	0.400
β -Blocker	41 (29.5)	36 (38.3)	0.161
Loop diuretic	25 (18)	35 (37.2)	0.001

Abbreviations: ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ADL, activities of daily living; AF, atrial fibrillation; ARB, angiotensin receptor blocker; ASA, acetylsalicylic acid (aspirin); BMI, body mass index; CABG, coronary artery bypass grafting; CCI, Charlson Comorbidity Index; DM, diabetes mellitus; HF, heart failure; HTN, hypertension; MI, myocardial infarction; NOAC, novel oral anticoagulant; PAD, peripheral arterial disease; SD, standard deviation; VKA, vitamin K antagonist.

^a Dependence \geq B in Katz Index of Independence in ADL.

Data are presented as n (%) or mean \pm SD.

Figure 2 shows Kaplan-Meier curves for the composite of mortality or reinfarction and readmission, respectively, stratified by frailty status.

4 | DISCUSSION

136 the present study, we found that frailty is an independent and important predictor of higher mortality or reinfarction after type 1 MI. This illustrates the importance of assessing biological age in elderly patients, which predicts worse outcomes regardless of chronological age.¹⁰ An important aspect of this study is that it provides support for use of SHARE-FI in the ACS setting. The SHARE-FI questionnaire, together with handgrip evaluation, is a simple and effective method for a baseline objective assessment of frailty phenotype at bedside, without need for blood tests or calculating gait speed.

TABLE 2 Clinical data at admission and therapeutic strategy

	Nonfrail, n = 140	Frail, n = 94	P Value
STEMI	57 (40.7)	30 (31.9)	0.172
SBP, mm Hg	138 ± 24.1	140 ± 31.4	0.994
Heart rate, bpm	75 ± 16.0	84 ± 19.0	0.0001
Killip-Kimball class			0.001
I	100 (71.4)	43 (45.7)	
II	32 (22.9)	40 (42.6)	
III	7 (5.0)	11 (11.7)	
Admission LVEF, %	53 ± 10.65	52 ± 12.75	0.601
Blood tests			
Peak Tnl, ng/mL	43.7 ± 73.7	29.71 ± 56.0	0.403
Maximum Cr, mg/dL	1.13 ± 0.49	1.49 ± 0.94	0.0001
Admission Hgb, g/dL	13.78 ± 1.81	12.42 ± 1.69	0.0001
Maximum BNP, pg/mL	570 ± 758.77	808.49 ± 732.91	0.002
Admission CRP, mg/L	32.0 ± 61.7	53.0 ± 75.5	0.012
1,25 vitamin D, ng/mL	52.9 ± 36.4	40.1 ± 34.0	0.013
Risk estimation			
GRACE score	142.4 ± 21.7	155.3 ± 24.9	0.0001
TIMI score	3.4 ± 1.2	4.2 ± 1.3	0.0001
CRUSADE bleeding index	33.1 ± 12.8	48.4 ± 13.4	0.0001
In-hospital therapeutic strategy			
Coronary angiography	132 (94.3)	65 (69.1)	0.0001
Culprit-lesion angioplasty	107 (81.7)	43 (59.7)	0.001
Complete revascularization at discharge	71 (53.8)	25 (32.9)	0.004
CABG	3 (2.2)	1 (1.2)	0.813
In-hospital stay, d	5.93 ± 5.18	9.41 ± 12.46	0.004
Treatment at discharge			
ASA	128 (92.8)	78 (88.6)	0.288
Clopidogrel	78 (56.5)	39 (44.3)	0.073
Ticagrelor	43 (31.2)	20 (22.7)	0.168
DAPT	117 (84.8)	57 (64.8)	0.0001
OAC	32 (23.2)	21 (23.9)	0.907
DAPT + OAC	19 (13.8)	6 (6.8)	0.104
Aldosterone antagonist	14 (10.1)	14 (15.9)	0.200
ACEI/ARB	103 (73.6)	64 (68.1)	0.735
β-Blocker	106 (76.8)	64 (72.7)	0.488
Loop diuretic	43 (31.2)	52 (59.1)	0.0001
Statin	129 (93.5)	73 (83)	0.012

Abbreviations: ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker; ASA, acetylsalicylic acid (aspirin); BNP, brain natriuretic peptide; CABG, coronary artery bypass grafting; Cr, creatinine; CRP, C-reactive protein; DAPT, dual antiplatelet therapy; Hgb, hemoglobin; LVEF, left ventricular ejection fraction; OAC, oral anticoagulant therapy; SBP, systolic blood pressure; SD, standard deviation; STEMI, ST-segment elevation myocardial infarction; TIMI, Thrombolysis in Myocardial Infarction; Tnl, troponin I.

Data are presented as n (%) or mean ± SD.

Although the relationship between frailty and prognosis had been extensively studied in association with HF or heart surgery, the impact of prospective evaluation of frailty status in ACS has not been fully explored. Furthermore, methods used for assessment of frailty varied, ranging from retrospective review of patient files^{9,11} to adaptation of Fried criteria in a substudy of the Targeted Platelet Inhibition to Clarify the Optimal Strategy to Medically Manage Acute Coronary Syndromes (TRILOGY ACS) trial investigators¹² or subjective, less extensively validated scales.^{13,14} The body of information

from these studies also suggests a strong relationship between frailty status and poor adverse outcomes in elderly ACS patients.

In another interesting study, Sanchis et al prospectively evaluated a cohort of patients age >65 years who survived an ACS using several geriatric measurements, including frailty (using Fried and Green scores), assessment of physical disability with the Barthel Index, instrumental disability, cognitive impairment, and comorbidity.¹⁵ The Green score was the only geriatric independent predictor of mortality. The main limitation of this study is that the evaluation of frailty

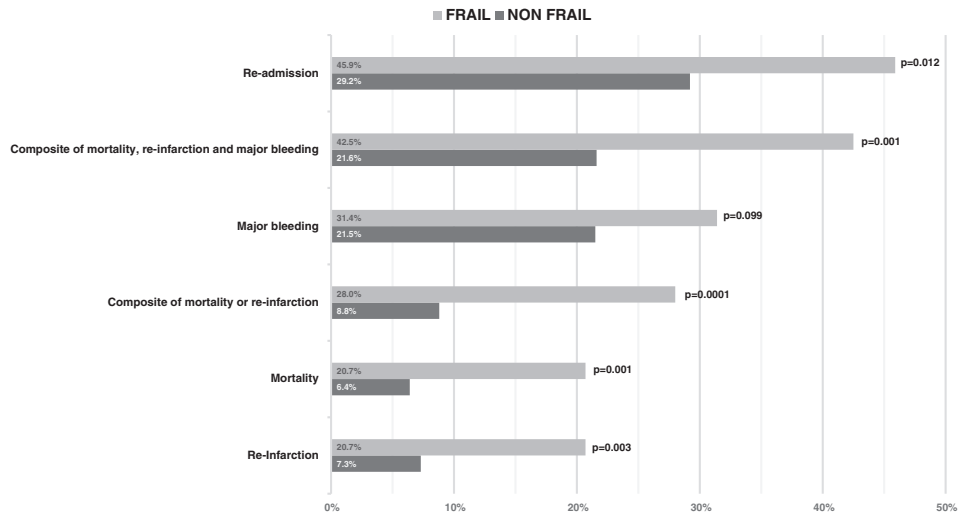


FIGURE 1 Adverse outcomes at 6 months.

TABLE 3 Multivariate endpoint analysis (final models)

	Adjusted HR (95% CI)	P Value
Factors related to the composite of death or reinfarction. Variables included age, DM, previous infarction, GRACE score, and frailty.		
DM	2.29 (1.02-5.17)	0.046
Previous infarction	2.32 (0.97-5.55)	0.059
GRACE score	1.03 (1.01-1.05)	0.002
Frailty	2.54 (1.12-5.79)	0.026
Factors related to the composite of death, reinfarction, or major bleeding. Variables included age, DM, previous HF, PAD, GRACE score, and frailty.		
PAD	2.38 (1.04-5.41)	0.039
GRACE score	1.02 (1.01-1.03)	0.008
Frailty	2.14 (1.13-4.04)	0.019
Factors related to the possibility of readmission. Variables included age, PAD, previous HF, GRACE score, and frailty.		
PAD	2.22 (1.00-4.91)	0.049
Previous HF	2.68 (1.03-6.97)	0.043
Frailty	1.80 (1.00-3.22)	0.049

Abbreviations: CI, confidence interval; DM, diabetes mellitus; HF, heart failure; HR, hazard ratio; PAD, peripheral arterial disease.

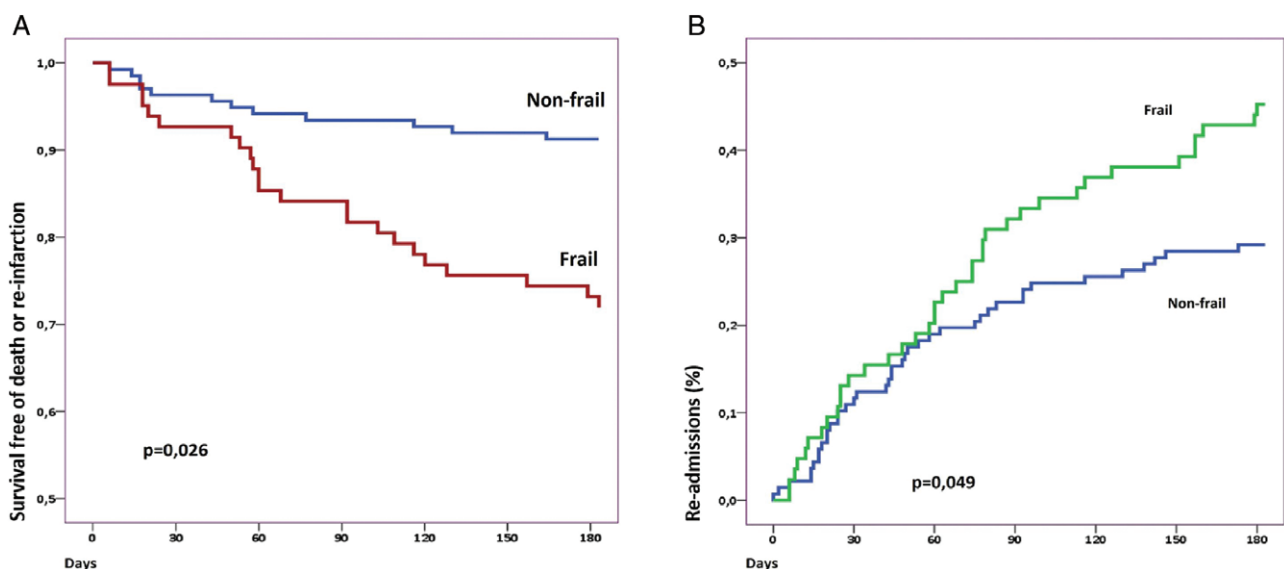


FIGURE 2 (A) Kaplan-Meier curve for the composite of reinfarction or mortality stratified according to frailty. (B) Kaplan-Meier curve for readmission stratified according to frailty.

was performed at discharge, precluding the impact of frailty on acute-phase adverse outcomes.

Another interesting finding, previously suggested,^{16,17} is that elderly, frail patients were less frequently treated with evidence-based effective strategies, such as cardiac catheterization and revascularization, dual antiplatelet therapy, or statins. Especially important was the selection of a more conservative strategy, considering the clearly higher-risk profile at admission present in this subgroup. Recent data have shown that an invasive strategy can dramatically improve outcomes in patients age ≥ 80 years with non-ST-segment elevation ACS or unstable angina¹⁸; however, the role of invasive strategy in the frail population remains unclear.

4.1 | Study limitations

This study has several limitations that should be considered. This is a relatively small observational study with prospective data obtained from only 2 centers. Moreover, the number of events was relatively small, so this may weaken the strength of the conclusions.

Frailty assessment, especially handgrip strength, could be influenced by the acute process, and we did not search for possible changes in frailty and dependency status after discharge that could have provided interesting additional information. Bleeding evaluation was limited to severe bleeding (equivalent to BARC type 3 bleeding). We did not collect information on moderate or mild bleeding, such as BARC type 1 or 2, that also could have had implications on physicians' selection of treatment strategies or patients' compliance with antiplatelet agents.

Importantly, our risk analysis included variables that could be assessed at the admission level, before decisions regarding treatment selection were made, including coronary invasive studies or revascularization. Therefore, our risk-model analyses do not consider the impact of an invasive strategy or revascularization on patient outcomes. Finally, our study was not powered to evaluate the impact of different therapeutic strategies on clinical outcomes.

5 | CONCLUSION

Frailty is an independent prognostic marker of mortality, reinfarction, and readmission at 6 months in patients age ≥ 75 years admitted due to acute type 1 MI. Despite having a higher-risk profile, frail patients less frequently receive evidence-based treatment, including revascularization strategies.

Author contributions

Drs. G.L. Alonso Salinas, M. Sanmartín-Fernández, J. Luis Zamorano, and M. Pascual Izco planned the study and analyzed the data. M. Sanmartín-Fernández and G.L. Alonso Salinas wrote the first draft of the manuscript. All authors reviewed the article, made contributions, and take responsibility for all aspects of the reliability and freedom from bias of the data presented and their discussed interpretation.

Conflicts of interest

The authors declare no conflicts to disclose.

REFERENCES

- Dégano IR, Elosua R, Marrugat J. Epidemiology of acute coronary syndromes in Spain: estimation of the number of cases and trends from 2005 to 2049. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2013;66:472–481.
- Alexander KP, Newby LK, Cannon CP, et al; American Heart Association Council on Clinical Cardiology; Society of Geriatric Cardiology. Acute coronary care in the elderly, part I: non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology, in collaboration with the Society of Geriatric Cardiology. *Circulation*. 2007;115:2549–2569.
- Alexander KP, Newby LK, Armstrong PW, et al; American Heart Association Council on Clinical Cardiology; Society of Geriatric Cardiology. Acute coronary care in the elderly, part II: ST-segment elevation myocardial infarction: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology, in collaboration with the Society of Geriatric Cardiology. *Circulation*. 2007;115:2570–2589.
- Alegre O, Ariza-Solé A, Vidán MT, et al. Impact of frailty and other geriatric syndromes on clinical management and outcomes in elderly patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: rationale and design of the LONGEVO-SCA Registry. *Clin Cardiol*. 2016;39:373–377.
- Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al; Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56A:M146–M156.
- Thygesen K, Alpert JS, White HD; Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation*. 2007;116:2634–2653.
- Romero-Ortuno R, Walsh CD, Lawlor BA, et al. A frailty instrument for primary care: findings from the Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe (SHARE). *BMC Geriatr*. 2010;10:57.
- Afilalo J, Karunanathan S, Eisenberg MJ, et al. Role of frailty in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 2009;103:1616–1621.
- Ekerstad N, Swahn E, Janzon M, et al. Frailty is independently associated with 1-year mortality for elderly patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur J Prev Cardiol*. 2014;21:1216–1224.
- Alonso Salinas GL, Sanmartín-Fernández M, Pascual Izco M, et al. Frailty is a short-term prognostic marker in acute coronary syndrome of elderly patients. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2016;5:434–440.
- 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;124:2397–2404.
- White HD, Westerhout CM, Alexander KP, et al; TRILOGY ACS investigators. Frailty is associated with worse outcomes in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: Insights from the Targeted Platelet Inhibition to Clarify the Optimal Strategy to Medically Manage Acute Coronary Syndromes (TRILOGY ACS) trial. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2016;5:231–242.
- Sujino Y, Tanno J, Nakano S, et al. Impact of hypoalbuminemia, frailty, and body mass index on early prognosis in older patients (≥ 85 years) with ST-elevation myocardial infarction. *J Cardiol*. 2015;66:263–268.
- Graham MM, Galbraith PD, O'Neill D, et al. Frailty and outcome in elderly patients with acute coronary syndrome. *Can J Cardiol*. 2013;29:1610–1615.
- Sanchis J, Bonanad C, Ruiz V, et al. Frailty and other geriatric conditions for risk stratification of older patients with acute coronary syndrome. *Am Heart J*. 2014;168:784–791.
- Kang L, Zhang SY, Zhu WL, et al. Is frailty associated with short-term outcomes for elderly patients with acute coronary syndrome? *J Geriatr Cardiol*. 2015;12:662–667.
- Alonso Salinas GL, Sanmartín Fernández M, Pascual Izco M, et al. Frailty predicts major bleeding within 30 days in elderly patients with acute coronary syndrome. *Int J Cardiol*. 2016;222:590–593.

The Role of Frailty in Acute Coronary Syndromes in the Elderly

Alonso Salinas GL, Sanmartin M, Pascual Izco M, Rincon LM, Martin Acuna A, Pastor Pueyo P, Del Val Martín D, Marco Del Castillo A, Recio-Mayoral A, Martin Asenjo R, García Guerrero A, Caravaca Pérez P, Camino A, Jimenez-Mena M, Zamorano JL. *Gerontology*. 2018; 64 (5): 422-429

BACKGROUND: Myocardial infarction (MI) patients are increasingly older, and common risk scores include chronological age, but do not consider chronic comorbidity or biological age. Frailty status reflects these variables and may be independently correlated with prognosis in this setting.

OBJECTIVE: This study investigated the impact of frailty on the prognosis of elderly patients admitted due to MI.

METHODS: This prospective and observational study included patients ≥ 75 years admitted to three tertiary hospitals in Spain due to MI. Frailty assessment was performed at admission using the Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe Frailty Index (SHARE-FI) tool. The primary endpoint was the composite of death or non-fatal reinfarction during a follow-up of 1 year. Overall mortality, reinfarction, the composite of death, reinfarction and stroke, major bleeding, and readmission rates were also explored.

RESULTS: A total of 285 patients were enrolled. Frail patients (109, 38.2%) were older, with a higher score in the Charlson Comorbidity Index and with a higher risk score

addressed in the GRACE and CRUSADE indexes. On multivariate analysis including GRACE, CRUSADE, maximum creatinine level, culprit lesion revascularization, complete revascularization, and dual antiplatelet therapy at discharge, frailty was an independent predictor of the composite of death and reinfarction (2.81, 95% CI 1.16-6.78) and overall mortality (3.07, 95% CI 1.35-6.98).

CONCLUSIONS: Frailty is an independent prognostic marker of the composite of mortality and reinfarction and of overall mortality in patients aged ≥ 75 years admitted due to MI.

The Role of Frailty in Acute Coronary Syndromes in the Elderly

Gonzalo Luis Alonso Salinas^{a, b} Marcelo Sanmartin^{a, b} Marina Pascual Izco^b
Luis M. Rincon^{a, b} Alba Martin-Acuna^b Pablo Pastor Pueyo^b
David del Val Martín^b Álvaro Marco del Castillo^b Alejandro Recio-Mayoral^c
Roberto Martin-Asenjo^d Alberto Garcia-Guerrero^c Pedro Caravaca-Perez^c
Asunción Camino Lopez^b Manuel Jimenez-Mena^b José Luis Zamorano^{a, b}

^aCIBERCV, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, Spain; ^bCardiology, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, Spain; ^cCardiology, Hospital Virgen Macarena, Seville, Spain; ^dCardiology, Hospital 12 Octubre, Madrid, Spain

Keywords

Frailty · Cardiovascular disease · Cardiology · Ageing · Prognosis

Abstract

Background: Myocardial infarction (MI) patients are increasingly older, and common risk scores include chronological age, but do not consider chronic comorbidity or biological age. Frailty status reflects these variables and may be independently correlated with prognosis in this setting. **Objective:** This study investigated the impact of frailty on the prognosis of elderly patients admitted due to MI. **Methods:** This prospective and observational study included patients ≥ 75 years admitted to three tertiary hospitals in Spain due to MI. Frailty assessment was performed at admission using the Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe Frailty Index (SHARE-FI) tool. The primary endpoint was the composite of death or non-fatal reinfarction during a follow-up of 1 year. Overall mortality, reinfarction, the composite of death, reinfarction and stroke, major bleeding, and readmis-

sion rates were also explored. **Results:** A total of 285 patients were enrolled. Frail patients (109, 38.2%) were older, with a higher score in the Charlson Comorbidity Index and with a higher risk score addressed in the GRACE and CRUSADE indexes. On multivariate analysis including GRACE, CRUSADE, maximum creatinine level, culprit lesion revascularization, complete revascularization, and dual antiplatelet therapy at discharge, frailty was an independent predictor of the composite of death and reinfarction (2.81, 95% CI 1.16–6.78) and overall mortality (3.07, 95% CI 1.35–6.98). **Conclusion:** Frailty is an independent prognostic marker of the composite of mortality and reinfarction and of overall mortality in patients aged ≥ 75 years admitted due to MI. © 2018 S. Karger AG, Basel

Introduction

Acute coronary syndrome (ACS) incidence is steadily increasing parallel to population ageing. There will be a rise in the incidence of ACS in the population aged ≥ 75

years over the next 35 years, expected to increase from 69 to 116% [1].

In the population aged ≥ 75 years, myocardial suffering due to increased oxygen needs in certain situations is common, and its treatment and prognosis focus on the underlying cause. On the other hand, type 1 myocardial infarction (MI), defined as a spontaneous MI related to ischemia due to a primary coronary event, such as plaque erosion and/or rupture, fissuring, or dissection [2], is also common in this population, and its treatment in younger patients is currently evolving. Registries and clinical trials have characterized type 1 MI, focusing on a population aged < 75 years, but treatment and prognosis in older patients is based on this evidence from younger patients [3, 4].

It is well recognized that age is an important marker of adverse events in ACS patients. However, advanced age is also an independent predictor of lower use of appropriate therapies or strategies that help improve prognosis [5]. The main reason for this apparent paradox is an underrepresentation of elderly patients in pharmacological or revascularization clinical trials, probably due to the relationship between advanced age and higher comorbidity, falls, and increased vulnerability [3, 4]. This age-related decrease in resilience that results in increased vulnerability to stressors is known as frailty [6]. It is logical to contemplate that a process with high morbidity and mortality, such as an ACS, will impact more on those individuals who are frail, regardless of their chronological age, than on those who are not. Thus, frailty assessment at admission could provide useful prognostic information, refining risk stratification and helping the decision-making process.

The aim of this study was to clarify the role of frailty and its impact on the ACS process. Our main goal was to evaluate the impact of frailty on mortality and reinfarction in patients aged ≥ 75 years with type 1 MI.

Subjects and Methods

This was a prospective, observational study performed in three tertiary-level hospitals in Spain from October 2013 to December 2015. Patients included were those aged ≥ 75 years and admitted due to type 1 MI according to the ACC/AHA/ESC/WHF universal definition [2]. Type 1 MI is defined as a spontaneous MI related to ischemia due to a primary coronary event, such as plaque erosion and/or rupture, fissuring, or dissection. In our study, patients with type 1 MI were identified by clinical presentation and by discarding other causes that could be responsible for myocardial damage, such as those with an increasing in oxygen demand (e.g., atrial fibrillation).

Patients with a previous diagnosis of severe cognitive impairment, communication problems causing survey answering difficulties, impossibility to measure handgrip strength, cardiogenic shock or prolonged electrical instability at admission, and limited life expectancy due to neoplastic disease were excluded.

Frailty Assessment

Frailty status evaluation was obtained within the first 48 h of admission by a qualified physician. Frailty was assessed using the Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe Frailty Index (SHARE-FI). The SHARE-FI confers an important advantage in the ACS setting compared to other frailty assessment scales. In the acute phase of an ACS wandering is contraindicated, so this index, which does not include gait speed evaluation, can be performed at admission.

The SHARE-FI is validated for European populations [7] and is based on a standardized questionnaire addressing exhaustion, appetite, ambulation, resistance, physical activity, and handgrip strength measurement. The SHARE-FI questionnaire is described in Appendix 1 in the online supplementary material (for all online suppl. material, see www.karger.com/doi/10.1159/000488390).

The SHARE-FI score results in a continuous measure, and accordingly to its value, patients were classified into three groups: "frail," "pre-frail," and "non-frail." The study was designed to address the prognostic importance of frailty status compared with the non-frail population, so we defined only two groups: frail patients and non-frail patients, composed of SHARE-FI "pre-frail" and "non-frail" patients. The SHARE-FI numeric score was also considered [7].

In-Hospital Treatment

Pharmacological treatment and the performance of an invasive or conservative strategy were selected by the attending physician without knowledge of frailty status.

Data Collection

Baseline data, including demographic data, anthropometric data, clinical details, and laboratory results were collected at admission and during hospitalization. The prognostic indexes GRACE risk score [8], CRUSADE bleeding score [9], and Charlson Comorbidity Index [10] were also collected at admission. These prognostic indexes are described in Appendix 2 in the online supplementary material. Dependency was assessed by the Katz Index of Independence in Activities of Daily Living (Katz ADL). The Katz ADL ranks the adequacy of self-care tasks including bathing, dressing, toileting, transferring, continence, and feeding. Dependency was defined as a Katz ADL score of B or higher [11].

Endpoints

The primary endpoint was the composite of death and reinfarction. Reinfarction was defined as type 1 according to the universal definition of MI [4]. The secondary endpoints were all-cause mortality, the composite of death, reinfarction or stroke/transient ischaemic attack, major bleeding, and readmissions. Major bleeding was defined according to the Bleeding Academic Research Consortium (BARC) classification. Specifically, BARC categories $\geq 3a$, such as loss of haemoglobin ≥ 3 g/dL from baseline levels, or any bleeding requiring surgical intervention or transfusion, fatal bleeding, intracranial, intradural, or intraocular bleeding were considered severe for the purpose of this study.

Table 1. Baseline characteristics

	Non-frail (n = 176)	Frail (n = 109)	p value
Age, years ¹	81.4±4.1	84.2±5.7	<0.001
Female sex	81 (78–84)	84 (80–88)	<0.001
Body mass index	56 (31.8%)	58 (53.2%)	0.105
Hypertension	26.8±3.6	28.55±13.2	0.101
Diabetes mellitus	140 (79.5%)	95 (87.2%)	0.045
Insulin-dependent diabetes mellitus	66 (37.5%)	54 (49.5%)	0.606
Dyslipidaemia	53 (30.1%)	36 (33.0%)	0.234
Tobacco history	89 (50.6%)	63 (57.8%)	0.020
Activities of daily living dependence	56 (31.8%)	21 (19.3%)	<0.001
Previous stroke	10 (5.7%)	53 (49.5%)	0.316
Previous acute coronary syndrome	16 (9.1%)	14 (12.8%)	0.016
Previous angioplasty	29 (16.5%)	31 (28.4%)	0.004
Atrial fibrillation	15 (8.5%)	22 (20.2%)	0.790
Previous heart failure	38 (21.6%)	25 (22.9%)	0.005
Charlson Comorbidity Index ¹	11 (6.3%)	18 (16.5%)	<0.001
	6.4±1.7	7.9±2.3	
	6.1 (5.2–7.2)	7.4 (6.4–9.1)	

Quantitative variables are expressed as mean ± SD, in case of skewed distribution as median (Q1–Q3). Qualitative variables are expressed as absolute number (percent of total). The Student *t* test was used for comparing continuous variables of normal distribution, the Mann-Whitney U test for skewed distribution. The Pearson χ^2 test was used for categorical variables. Dependence: Katz Index of Independence in Activities of Daily Living score of B or higher. ¹Skewed distribution.

Follow-Up

All patients were followed up during admission and through 1 year with previously scheduled appointments, urgent admissions, or telephone contacts.

Statistical Analysis

Categorical variables were described as frequencies and percentages. Continuous variables were described by mean ± SD. Statistical differences between groups were assessed using the χ^2 test and the Fisher exact test when appropriate for categorical variables, and the Student *t* test for continuous variables of normal distribution or the Mann-Whitney U test for non-normal distribution. A two-sided *p* value <0.05 was considered significant.

Multiple logistic regression analysis was used to evaluate the possible association between frailty phenotype and predefined primary and secondary endpoints, estimating adjusted HRs and 95% CIs.

The model was adjusted for previously selected variables, including validated prognostic indexes such as the GRACE score (which includes age, admission heart rate, admission systolic blood pressure, Killip-Kimball class, initial creatinine level, cardiac arrest at admission, ST-segment deviation, and elevated cardiac markers), the CRUSADE bleeding score (which includes female sex, heart rate, systolic blood pressure ≤ 110 or ≥ 180 mm Hg, haematocrit level <36%, creatinine clearance, heart failure at admission, prior vascular disease, and diabetes), maximum in-hospital creatinine level, culprit lesion revascularization, complete re-

vascularization (defined as percutaneous treatment of all severe coronary stenosis), and dual antiplatelet therapy (DAPT) treatment at discharge. These variables are widely used and recognized as prognostic variables. Previous selection of recognized prognostic values was done to increase the external validity of this study.

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

Results

Patients Enrolled and Clinical Features

From October 2013 through December 2015, 939 patients were admitted due to ACS; 335 (35.7%) were ≥ 75 years old, and a total of 285 (85.1%) consecutive patients fulfilled the inclusion criteria and were enrolled. SHARE-FI characterization allowed classification in frail (*n* = 109; 38.2%), pre-frail (*n* = 85; 29.8%) and non-frail patients (*n* = 91; 31.9%). For the purpose of this study, we considered pre-frail and non-frail patients as the total non-frail population (*n* = 176; 61.8%).

The mean age was 82.5 years, and 40.0% were women. The prevalence of diabetes mellitus was 42.1%, and 82.5%

Table 2. Therapeutic strategy

	Non-frail (n = 176)	Frail (n = 109)	p value
Coronary angiography	166 (94.3%)	77 (70.6%)	<0.001
Culprit lesion revascularization	133 (77.3%)	53 (53.5%)	<0.001
Complete revascularization	94 (56%)	30 (33%)	<0.001
Coronary artery bypass grafting	8 (4.7%)	1 (1%)	<0.001
In-hospital stay, days ¹	6.3±6.2	8.9±11.7	0.008
	5 (3–7.5)	6 (3–9)	
<i>Treatment at discharge</i>			
Aspirin	162 (93.6%)	91 (89.2%)	0.191
Clopidogrel	97 (56.1%)	48 (47.1%)	0.148
Ticagrelor	59 (34.1%)	24 (23.5%)	0.065
DAPT	150 (86.7%)	70 (68.6%)	<0.001
Anticoagulant therapy	36 (20.8%)	24 (23.5%)	0.598
DAPT and anticoagulant therapy	23 (13.3%)	9 (8.8%)	0.264
Antimineralocorticoids	16 (9.2%)	15 (14.7%)	0.167
ACEIs or ARBs	131 (75.7%)	72 (70.6%)	0.350
Beta-blockers	134 (77.5%)	74 (72.5%)	0.360
Loop diuretics	55 (31.8%)	57 (55.9%)	<0.001

Quantitative variables are expressed as mean ± SD, in case of skewed distribution as median (Q1–Q3). Qualitative variables are expressed as absolute number (percent of total). The Student *t* test was used for comparing continuous variables of normal distribution, the Mann-Whitney U test for skewed distribution. The Pearson χ^2 test was used for categorical variables. ACEIs, angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARBs, angiotensin receptor blockers; DAPT, dual antiplatelet therapy. ¹ Skewed distribution.

had hypertension. A total of 21.1% had previously had an ACS. Antiplatelet therapy was used by 40.4%, with 5.6% being on DAPT and 16.5% on anticoagulation therapy.

Baseline characteristics according to frailty status are presented in Table 1. Frail patients were older, more dependent, more frequently female, and had higher comorbidity features and a higher score on the Charlson Comorbidity Index.

Admission and In-Hospital Characteristics

ST elevation MI (STEMI) was the reason for hospitalization in 36.5%. The mean systolic blood pressure at admission was 137.8 mm Hg, the mean diastolic blood pressure was 71.95 mm Hg, and the mean heart rate was 77.73 bpm. The mean GRACE risk score of the sample was 146.2, and the mean value for the CRUSADE bleeding score was 38.76.

Online supplementary Table 1 shows admission details and risk score values, and online supplementary Table 2 shows laboratory test results and echocardiogram parameters according to frailty status. Frail patients had a higher risk profile with higher rates of heart failure at admission.

Therapeutic Strategy

Table 2 shows the therapeutic strategy according to frailty status. Overall, cardiac catheterization was performed in 85.3% of the patients and 65.3% had revascularization of the culprit lesion. The complete revascularization rate at discharge was 43.5%. Regarding medical treatment, DAPT was used in 77.2%, and 11.2% received triple therapy at discharge.

Despite a higher risk profile, frail patient received less cardiac catheterizations, less culprit lesion revascularizations, and less complete revascularization at discharge (Table 2). Pharmacological treatment comparison revealed that frail patients received less DAPT and less statins at discharge.

Primary Endpoint Results

The primary endpoint event of death or reinfarction occurred in 57 patients (20%). Frail patients had a combined death or reinfarction rate of 42.4% ($n = 39$), in comparison with a rate of 11% ($n = 18$) in non-frail patients ($p < 0.001$). Table 3 shows adverse outcomes during follow-up. Moreover, in univariate analysis, every SHARE-FI component was significant-

Table 3. Adverse outcomes during follow-up

	Non-frail (n = 176)	Frail (n = 109)	p value
Readmission	58 (34.7%)	54 (55.1%)	0.001
Reinfarction	14 (8.5%)	22 (23.9%)	0.001
Major bleeding	38 (24.2%)	32 (34%)	0.093
Stroke or TIA	0 (0%)	2 (1.8%)	0.056
Mortality rate	17 (10%)	38 (36.5%)	<0.001
Combined mortality or reinfarction	18 (11%)	39 (42.4%)	<0.001
Combined mortality, reinfarction, or stroke/TIA	14 (8.8%)	35 (40.2%)	<0.001

TIA, transient ischaemic attack.

Table 4. Multivariate primary endpoint analysis, final model

Factors related to composite of death or reinfarction	Adjusted HR (95% CI)	p value
CRUSADE bleeding score	1.05 (1.01–1.08)	0.006
Complete revascularization	0.22 (0.09–0.56)	0.001
Frailty	2.81 (1.16–6.78)	0.022

Multiple logistic regression analysis was used to assess these associations. Variables included: frailty, GRACE index, CRUSADE bleeding score, creatinine, culprit lesion revascularization, dual antiplatelet therapy, and complete revascularization. GRACE index, creatinine, culprit lesion revascularization, and dual antiplatelet therapy were excluded from the final model.

ly associated with the primary endpoint (online suppl. Table 3).

After adjustment for GRACE and CRUSADE admission values, maximum in-hospital creatinine level, culprit lesion revascularization, complete revascularization, and DAPT at discharge, frailty status was an independent prognostic marker for the composite of death or reinfarction after 1 year of follow-up in patients ≥ 75 years admitted due to MI (adjusted HR 2.81; 95% CI 1.16–6.78).

Secondary Endpoint Results

Frailty status was also an independent prognostic marker for overall mortality and for the composite of death, reinfarction, or stroke or transient ischaemic attack. Frailty showed a non-significant trend towards higher readmission rate and major bleeding. Table 4 shows multivariate primary endpoint analysis, and online supplementary Tables 4 and 5 show multivariate secondary endpoint analysis.

Figure 1 shows Kaplan-Meier curves for the composite of mortality or reinfarction and for overall mortality stratified by frailty status.

Discussion

Among patients ≥ 75 years old with type 1 MI, frailty status is an independent and important predictor of the composite of death or reinfarction and overall mortality after 1 year of follow-up. This finding highlights the importance of assessing biological age instead of chronological age in elderly patients with an ACS.

Frailty status in cardiovascular disease has been extensively studied in association with heart failure or valve surgery, but its impact on ACS has not been fully explored. Most studies on ACS based frailty assessment on retrospective review of medical files [12–14] instead of direct estimation of a frail phenotype. Sujino et al. [15] conducted a prospective study in patients ≥ 85 years admitted with STEMI, exploring predictors of in-hospital mortality. Frailty was assessed using the Canadian Study of Health and Aging Clinical Frailty Scale, which is based on subjective clinical judgement. They concluded that frailty status was an independent predictor of in-hospital mortality in this population. Other studies have been designed in STEMI but have not been published yet [16]. Several studies also suggest an association between frailty status and in-hospital mortality [17, 18]. Sanchis et al. [19] prospectively evaluated a cohort of patients aged ≥ 65 years who survived an ACS. Frailty assessment was the only geriatric independent predictor of mortality, and its inclusion in the GRACE risk score improved its predictive power. The main bias of this study is that the evaluation of frailty was performed at discharge, precluding the

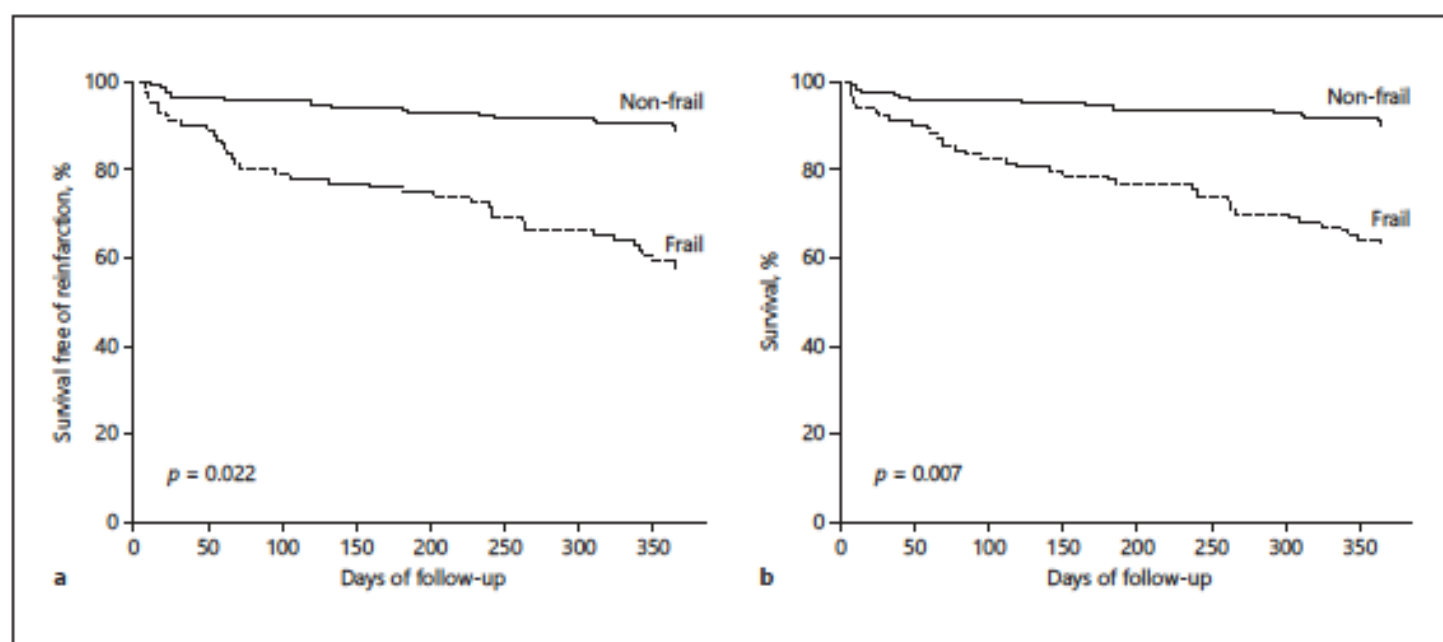


Fig. 1. Kaplan-Meier curves for the composite of mortality or reinfarction and for overall mortality stratified by frailty status.

impact of frailty on acute-phase adverse outcomes. Lisiak et al. [20] also demonstrated in a small sample of elderly subjects with ACS that frailty has a negative impact on quality of life.

According to our knowledge, this is the first prospective study, with 1 year of follow-up, that assessed frailty status at admission as opposed to a discharge evaluation. Most objective frailty assessment tools require physical manoeuvres that are not easily performed, cannot be safely done, or are contraindicated in the acute phase of an ACS, such as gait speed. This is one strength of the SHARE-FI, since its evaluation of wandering is subjective, so it can be performed at admission. Thus, the present study provides support for the use of the SHARE-FI in the ACS setting, a simple diagnostic algorithm previously validated in a stable, outpatient population that only requires a short questionnaire and strength handgrip evaluation. Moreover, this study includes adjustment for validated prognostic scores such as GRACE or CRUSADE.

We did not find a statistically significant correlation between frailty status and severe bleeding. This finding is most likely explained by a relatively low event rate in our study. Although it would seem clear from a hypothetical viewpoint that more vulnerable elderly patients are more prone to bleeding complications, there have been no clear data from prospective studies that prove this concept [21, 22].

There is also previous evidence suggesting that elderly, frail patients are less frequently treated with evidence-based effective strategies [23–25]. In our study, the frail population received less cardiac catheterizations and culprit lesion revascularization, DAPT, or statins, even though this group had a higher risk profile. Recent data suggest that an initial invasive strategy can improve outcomes in elderly population with non-STEMI; however, in frail patients the role of the invasive strategy remains unclear [26, 27].

Limitations

This study has some limitations that should be pointed out. It is an observational study with a modest number of patients and prospectively collected data from only three centres. The SHARE-FI index, especially handgrip strength, could be influenced by the acute process, and we did not search for possible changes in frailty and dependency status after discharge that could have provided interesting additional information. Bleeding evaluation was limited to severe bleeding, and we did not collect information on moderate or mild bleeding that could have had implications on selection of therapeutic strategies. Finally, our study was not powered to evaluate the impact of different therapeutic strategies on clinical outcomes.

Conclusion

Frailty is an independent prognostic marker of the composite of mortality and reinfarction in patients with MI aged ≥ 75 years. Frailty is also an independent prognostic marker of mortality in this population. Despite a higher risk profile, frail patients less frequently receive evidence-based treatment.

Acknowledgements

This work was supported by the Ministry of Economy and Competitiveness (Government of Spain) by the FIS (Fondo de Investigación en Salud) project number PI13/01973. The sponsor contributed to the financing of diagnostic tests as well as to the hiring of personnel for data collection. The sponsor did not influence the design, methods, subject recruitment, data collections, analysis, or preparation of this article.

References

- Dégano IR, Elosua R, Marrugat J: Epidemiology of acute coronary syndromes in Spain: estimation of the number of cases and trends from 2005 to 2049. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2013;66:472–481.
- Thygesen K, Alpert JS, White HD; Joint ESC/ACCF/AHA/WHP Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction: Universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2007;116:2634–2653.
- Alexander KP, Newby LK, Cannon CP, et al; American Heart Association Council on Clinical Cardiology; Society of Geriatric Cardiology: Acute coronary care in the elderly, part I: Non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology: In collaboration with the Society of Geriatric Cardiology. *Circulation* 2007;115:2549–2569.
- Alexander KP, Newby LK, Armstrong PW, et al; American Heart Association Council on Clinical Cardiology; Society of Geriatric Cardiology: Acute coronary care in the elderly, part II: ST-segment-elevation myocardial infarction: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology: In collaboration with the Society of Geriatric Cardiology. *Circulation* 2007;115:2570–2589.
- Alegre O, Artiza-Solé A, Vidán MT, et al: Impact of frailty and other geriatric syndromes on clinical management and outcomes in elderly patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: rationale and design of the LONGEVO-SCA Registry. *Clin Cardiol* 2016;39:373–377.
- Pried LP, Tangen CM, Walston J, et al; Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group: Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56:M146–M156.
- Romero-Ortuno R, Walsh CD, Lawlor BA, et al: A frailty instrument for primary care: findings from the Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe (SHARE). *BMC Geriatr* 2010;10:57.
- Mehta SR, Granger CB, Boden WE, et al: Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;360:2165–2175.
- Subherwal S, Bach RG, Chen AY, et al: Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines) bleeding score. *Circulation* 2009;119:1873–1882.
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al: A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40:373–383.
- Katz S, Downs TD, Cash HR, et al: Progress in development of the Index of ADL. *Gerontologist* 1970;10:20–30.
- Ekerstad N, Swahn E, Janzon M, et al: Frailty is independently associated with 1-year mortality for elderly patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur J Prev Cardiol* 2014;21:1216–1224.
- 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;124:2397–2404.
- White HD, Westerhout CM, Alexander KP, et al: Frailty is associated with worse outcomes in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: insights from the Targeted platelet inhibition to clarify the Optimal strategy to medically manage Acute Coronary Syndromes (TRILOGY ACS) trial-. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2016;5:231–242.
- Sujino Y, Tanno J, Nakano S, et al: Impact of hypoalbuminemia, frailty, and body mass index on early prognosis in older patients (≥ 85 years) with ST-elevation myocardial infarction. *J Cardiol* 2015;66:263–268.
- Artiza-Solé A, Formiga F, Vidán MT, 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;36:565–569.
- Alonso Salinas GL, Sanmartín-Fernández M, Pascual Izco M, et al: Frailty is a short-term prognostic marker in acute coronary syndrome of elderly patients. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2016;5:434–440.

Statement of Ethics

The respective ethics committee of each institution approved the study protocol. All patients included agreed to participate by signing an informed consent form.

Disclosure Statement

The authors have no conflicts in the cover letter or in the paper itself.

Author Contributions

All authors had full access to all the data (including statistical reports and tables) in the study and take responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.

- 18 Graham MM, Galbraith PD, O'Neill D, et al: Frailty and outcome in elderly patients with acute coronary syndrome. *Can J Cardiol* 2013;29:1610–1615.
- 19 Sanchis J, Bonanad C, Rutz V, et al: Frailty and other geriatric conditions for risk stratification of older patients with acute coronary syndrome. *Am Heart J* 2014;168:784–791.
- 20 Lisiak M, Uchmanowicz I, Wontor R: Frailty and quality of life in elderly patients with acute coronary syndrome. *Clin Interv Aging* 2016;11:553–562.
- 21 Alonso Salinas GL, Sanmartín Fernández M, Pascual Izco, et al: Frailty predicts major bleeding within 30 days in elderly patients with acute coronary syndrome. *Int J Cardiol* 2016;222:590–593.
- 22 Klein LW, Arrieta-García C: Is patient frailty the unmeasured confounder that connects subacute stent thrombosis with increased periprocedural bleeding and increased mortality? *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1760–1762.
- 23 Kang L, Zhang SY, Zhu WL, et al: Is frailty associated with short-term outcomes for elderly patients with acute coronary syndrome? *J Geriatr Cardiol* 2015;12:662–667.
- 24 Alonso Salinas GL, Sanmartín M, Pascual Izco M, et al: Frailty is an independent prognostic marker in elderly patients with myocardial infarction. *Clin Cardiol* 2017;40:925–931.
- 25 Libungan B, Karlsson T, Hirtlekar G, et al: Delay and inequality in treatment of the elderly with suspected acute coronary syndrome. *Int J Cardiol* 2014;176:946–950.
- 26 Tegn N, Abdelnoor M, Aaberge L, et al: Invasive versus conservative strategy in patients aged 80 years or older with non-ST-elevation myocardial infarction or unstable angina pectoris (After Eighty study): an open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:1057–1065.
- 27 Ma W, Liang Y, Zhu J: Early invasive versus initially conservative strategy in elderly patients older than 75 years with non-ST-elevation acute coronary syndrome: a meta-analysis. *Heart Lung Circ* 2018;27:611–620.