

FRAGILIDAD Y CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

FRAGILITY AND ISCHEMIC HEART DISEASE

NAHUEL LITWAK¹, JULIO A. PANZA²

RESUMEN

La fragilidad es un síndrome biológico caracterizado por una alteración en la reserva fisiológica y una consiguiente vulnerabilidad frente a diferentes estresores. Dada la elevada prevalencia de esta situación en la práctica clínica habitual y particularmente en la enfermedad cardiovascular, resulta esencial el conocimiento de esta entidad, los métodos existentes para su detección y el abordaje pertinente considerando su rol en la predicción de eventos adversos. Actualmente la investigación de la fragilidad ocupa un rol central como un factor determinante del pronóstico de nuestros pacientes.

Palabras clave: cardiopatía isquémica; enfermedades cardiovasculares; anciano frágil; pronóstico.

ABSTRACT

Frailty is a biological syndrome characterized by an alteration in the physiological reserve and a consequent vulnerability to different stressors. Given the high prevalence of this situation in routine clinical practice and particularly in cardiovascular disease, knowledge of this entity, the existing methods for its detection and the relevant approach considering its role in the prediction of adverse events is essential. Currently, frailty research occupies a central role as a determining factor in the prognosis of our patients.

Keywords: myocardial ischemia; cardiovascular diseases; frail elderly; prognosis.

REVISTA CONAREC 2018;33(144):80-86 | VERSIÓN WEB WWW.REVISTACONAREC.COM.AR

INTRODUCCIÓN

En el actual contexto clínico, los médicos de diferentes especialidades se enfrentan en forma creciente con pacientes añosos y con mayor cantidad de comorbilidades. La fragilidad es un síndrome biológico caracterizado por una alteración en la reserva fisiológica y una consiguiente vulnerabilidad frente a diferentes estresores. La prevalencia de pacientes con fragilidad en la práctica cardiológica resulta elevada y su evaluación se ha convertido en una prioridad, particularmente como consecuencia del desarrollo de formas de tratamiento efectivas en pacientes de edad avanzada (por ejemplo el reemplazo valvular aórtico a través de catéteres). En los últimos años se han desarrollado múltiples herramientas para la evaluación de fragilidad que han demostrado ser útiles en la predicción de eventos. Su uso intenta alcanzar una correcta individualización de las conductas diagnósticas y terapéuticas en este grupo tan heterogéneo de pacientes. Esta revisión expone la importancia de la detección y estimación de la fragilidad en pacientes con enfermedad cardiovascular y especialmente en aquellos con cardiopatía isquémica.

DESARROLLO

1. DEFINICIÓN DE FRAGILIDAD

El primer concepto a entender al abordar este tema es que, lamentablemente, no hay una definición universalmente reconocida de fragilidad. Múltiples criterios se han usado para su evaluación y diagnóstico. Como consecuencia, la prevalencia reportada tiene un rango muy amplio, desde 6.9% en poblaciones de comunidad¹ hasta 50% en pacientes con enfermedad cardiovascular². Uno de los primeros trabajos publicados del tema corresponde al realizado por Fried et al.^{3,4} en el cual postulan a la fragilidad como un síndrome clínico distinto con un fenotipo independiente de otros factores como las comorbilidades o la discapacidad física. Asimismo, la reconocen como una entidad altamente prevalente en pacientes añosos, la cual determina un riesgo incrementado de caídas, discapacidad, hospitalización y muerte, a la vez que identifican como una dificultad en su manejo a la ausencia de una definición estandarizada que abarque el amplio espectro de circunstancias clínicas que implica. Con datos del *Cardiovascular Health Study*¹, se estudiaron 5317 pacientes mayores de 65 años mediante una examinación anual de eventos, incluyendo el desarrollo de nuevas enfermedades, hospitalización, caídas, discapacidad y mortalidad. Se definió a la fragilidad como un síndrome clínico en el cual 3 o más de los siguientes criterios debían estar presentes: pérdida de peso involuntaria (4,5 kg en el último año), cansancio (reportado por el paciente), debilidad (medida como fuerza de prensión), marcha lenta y bajo nivel de actividad física. En este estudio, la prevalencia de fragilidad fue del 6,9%, y su presencia estuvo asociada con caídas, empeoramiento de la movilidad, discapacidad en cuanto a las actividades de la vida diaria, hospitalización y muerte durante el seguimiento. Por otra parte, los pacientes con uno o dos de los criterios (un síndrome definido como "pre-fragilidad"), mostraron un riesgo incrementado en comparación con la población general de tener un resultado adverso. Al cabo del seguimiento a 7 años, falleció el 43%

1. Residente de Cardiología, Hospital Universitario Fundación Favaloro.

2. Jefe de Cardiología, Westchester Medical Center y WMC Health Network. Profesor de Medicina y Cátedra de Cardiología, Facultad de Medicina de Nueva York

✉ **Correspondencia:** Dr. Nahuel Litwak. Av. Belgrano 1782. C1093AAS CABA, Rep. Argentina. Email: nahuel.litwak@gmail.com

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 10/05/2018 | Aceptado: 15/05/2018

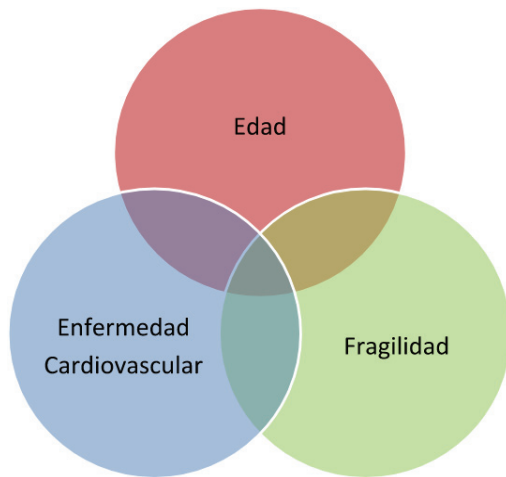


Figura 1. La encrucijada entre la edad, la enfermedad cardiovascular y la fragilidad. A pesar de que cada uno de estos 3 factores puede desarrollarse en un individuo en forma independiente, la combinación lleva a una presentación de riesgo global creciente.

de los pacientes con criterios diagnósticos de fragilidad, el 23% de los que cumplían con solo uno o dos de los criterios, y un 12% de aquellos que no tenían ninguno de los criterios³.

Posteriormente, un grupo liderado por la Dra. Fried, presentó un trabajo en el cual se buscó diferenciar la fragilidad de otras entidades como la discapacidad y la comorbilidad⁵. La discapacidad se define como una dificultad o dependencia en llevar a cabo actividades fundamentales para la vida independiente, incluyendo roles esenciales, actividades para el cuidado personal y aquellas actividades deseadas que resulten importantes para la calidad de vida de cada persona. Una forma de valorar la discapacidad es a través de la evaluación de las actividades básicas e instrumentales de la vida diaria. Si bien el desarrollo de discapacidad es en sí mismo un evento adverso, también constituye un factor de riesgo para otros eventos, entre los cuales se destacan la mayor mortalidad, mayores tasas de hospitalización y elevados costos para el sistema de salud. Comorbilidad, en su definición formal, corresponde a la presencia de dos o más enfermedades médicas diagnosticadas con sus respectivos criterios en el mismo individuo. Dentro de un abordaje más amplio, la misma ocurre a múltiples niveles fisiológicos y fisiopatológicos, e inclusive con la presencia de alguna entidad subclínica que también podría contribuir al desarrollo de la comorbilidad. La prevalencia de comorbilidad se incrementa de forma marcada con la edad, y tiene una alta correlación con la mortalidad y hospitalizaciones. Su importancia radica en la complejidad para el abordaje de las enfermedades o trastornos coexistentes, con los riesgos de la polifarmacia, las interacciones medicamentosas o incluso la eventual necesidad de priorizar uno u otro tratamiento. La fragilidad constituye un estado de alta vulnerabilidad para eventos adversos, que incluyen discapacidad, dependencia, caídas, necesidad de cuidado por tiempo prolongado y mortalidad. Se la puede entender como un estado de susceptibilidad, en el cual un individuo presenta una reducción de su reserva física que le determina una mayor probabilidad de presentar un resultado adverso cuando se encuentra en una situación de estrés⁵. Estos pacientes presentan pérdida de

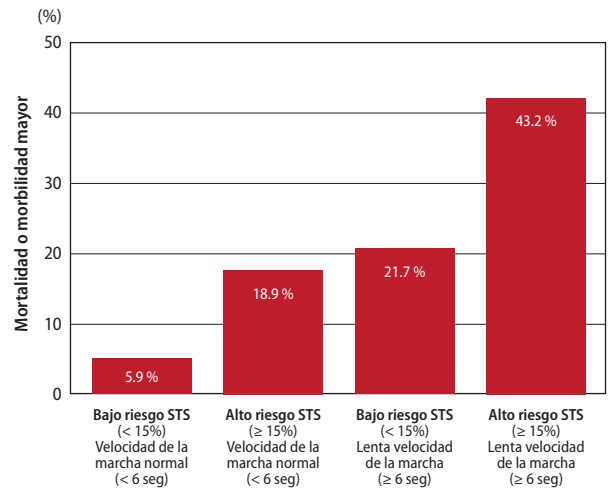


Figura 2. Mortalidad o morbilidad mayor en relación a la prueba de la velocidad de la marcha (Gait Speed) y el STS Score en una cohorte multicéntrica prospectiva de pacientes añosos (edad media de 75,8 años) de cirugía valvular y/o de revascularización miocárdica. De manera similar al STS Score, la baja velocidad en la prueba de la marcha resultó un predictor independiente de mortalidad o mayor morbilidad, y la precisión pronóstica aumentó cuando se utilizaron de forma combinada identificando a la población con mayor riesgo dado que permitieron evaluar distintos dominios. Modificado de Afalo J, Eisenberg MJ, Morin JF, Bergman H, Monette J, Noiseux N, et al. Gait speed as an incremental predictor of mortality and major morbidity in elderly patients undergoing cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* 2010;56(20):1668-76, con la correspondiente autorización.

masa muscular y fuerza, pérdida de peso, menor resistencia, alteración del equilibrio y movilidad, enlentecimiento, relativa inactividad e incluso reducción en la función cognitiva^{5,6}. Múltiples sistemas se ven afectados, incluyendo el neuromuscular, metabólico, inmune, muscular, nutricional y cognitivo, resultando en su conjunto en un estado de vulnerabilidad⁷. Se entiende entonces que la fragilidad es una entidad única e independiente, aunque con amplia superposición tanto con comorbilidad como con discapacidad.

2. FISIOPATOGENIA DE LA FRAGILIDAD

Muchos de los mecanismos que intervienen en el desarrollo de fragilidad permanecen aún sin explicación. Algunos podrían ser objeto de estudio y de potencial tratamiento para reducir los resultados adversos que la misma confiere. Se cree que en su desarrollo intervienen cambios en múltiples sistemas fisiológicos. El desarrollo de sarcopenia (reducción de masa muscular) está relacionado a factores hormonales, inflamatorios, neurológicos y nutricionales. La misma corresponde al deterioro progresivo de las fibras musculares asociado a una alteración en su desarrollo mediado por mecanismos endocrino-inflamatorios. Por otro lado, se ha observado una discrepancia entre la masa muscular y su capacidad de generar energía, la cual se altera cada vez más a medida que avanza la edad. Esta discrepancia podría explicarse en parte a la infiltración de células adiposas en el tejido muscular. Estas células adiposas presentan actividad endocrina y paracrina que incluye la secreción de hormonas y mediadores inflamatorios como la interleucina 6. La producción de dichos mediadores inflamatorios por parte del tejido adiposo visceral podría ocupar un rol central en el desarrollo de fragilidad a través de la inducción de un estado inflamatorio sistémico^{2,6}. En una de las hipótesis más difun-

didadas, se plantea a este estado inflamatorio sistémico como la causa de vulnerabilidad frente a los estresores externos o internos. También se ha descrito que algunos de los cambios observados son similares a los de algunas enfermedades sistémicas como la artritis reumatoide o de ciertas neoplasias⁷⁻¹¹. Desde el sistema hematopoyético, uno de los cambios más frecuentemente observados es el desarrollo de anemia, la cual sería consecuencia de un aumento en los mediadores inflamatorios, alteración en la síntesis medular y falta de respuesta a los factores de crecimiento.

3. CAMBIOS EN EL SISTEMA CARDIOVASCULAR ASOCIADOS A LA EDAD

Múltiples cambios en el sistema cardiovascular están asociados al envejecimiento⁸. Si bien estos cambios no evolucionan de forma inviable hacia el desarrollo de enfermedad, reducen la reserva frente a situaciones estresantes. A su vez, esta disminución de reserva puede conducir a un estado de fragilidad⁷. La fragilidad está asociada con mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular^{1,3} y con mayor riesgo de desarrollo de enfermedad cardiovascular clínica, aún en comparación con la edad avanzada sin fragilidad. Por otra parte, la enfermedad cardiovascular avanzada, independientemente de la edad, puede llevar a la fragilidad¹². La encrucijada de estos 3 factores, relacionados pero a su vez independientes, lleva a una presentación con riesgo clínico particularmente elevado (**Figura 1**).

A nivel de la vasculatura se han descrito un aumento del espesor intimal, aumento de la rigidez vascular, aumento de la presión diferencial y disminución de la vasodilatación mediada por el endotelio⁸. Estos cambios predisponen al desarrollo de hipertensión arterial sistólica y enfermedad aterosclerótica obstructiva en múltiples territorios vasculares. A nivel de las aurículas, aumenta el tamaño conforme pasan los años y esto predispone al desarrollo de fibrilación auricular. En el sistema cardionector, los cambios degenerativos se vinculan a incompetencia cronotrópica, disminución de la variabilidad de la frecuencia cardíaca y aumentos en los tiempos de conducción, asociándose a la disfunción del nodo sinusal y trastornos de conducción. A nivel valvular, la esclerosis y calcificación, especialmente a nivel aórtico y mitral, predisponen tanto a la estenosis como a la insuficiencia valvular. Finalmente, en los ventrículos se altera la contracción, se reduce el gasto cardíaco máximo y aumenta el tiempo de llenado diastólico, cambios que se vinculan al desarrollo de insuficiencia cardíaca y arritmias ventriculares. Todas estas modificaciones de la fisiología en el adulto añoso determinan que el sistema cardiovascular se encuentra sometido a una mayor carga pulsátil y pierda capacidad de aumento del gasto cardíaco en respuesta al estrés, limitando la capacidad máxima y reduciendo la capacidad de reserva, con menores umbrales para el desarrollo de síntomas en presencia de enfermedades cardiovasculares⁸.

Una consideración clínica importante está relacionada al tratamiento preventivo en pacientes con fragilidad. Al menos en el campo de la hipertensión, dos estudios randomizados han demostrado que la terapéutica antihipertensiva se debe establecer y continuar en forma agresiva, independientemente de la presencia de fragilidad^{13,14}, aunque recientes guías en Canadá instruyen a liberalizar el tratamiento antihipertensivo intenso en pacientes añosos con fragilidad¹⁵.

4. EPIDEMIOLOGÍA DE LA FRAGILIDAD

Como se mencionó en el apartado previo, la prevalencia de fragilidad depende de la población estudiada y los criterios usados para su diagnóstico^{3,4,7}.

Fue descrito previamente uno de los trabajos elementales en la materia donde la Dra. Fried reportó una prevalencia del 6,9% de fragilidad en 5317 pacientes de 65 años o más utilizando información del *Cardiovascular Health Study*³. Una revisión sistemática de la literatura publicada en el 2012, analizando información de 15 estudios con un total de 44,894 pacientes de 65 años o más fuera del ámbito hospitalario en Estados Unidos, en su mayoría evaluando mediante el *Fried Frailty Index*, reportó una prevalencia que oscilaba entre el 4% y 59,1% con una media de 9,9% que alcanzaba el 13,6% cuando a la evaluación física convencional del *Fried Frailty Index* se incorporaban parámetros psicosociales. Esta prevalencia aumentó con la edad y fue más frecuente entre las mujeres¹⁶. Un trabajo publicado recientemente sobre la prevalencia de fragilidad en la población japonesa reportó en pacientes de 65 años o más una prevalencia similar, con valores del 7,4%. Al igual que el trabajo previamente descrito, la misma se vio incrementada con la edad y el sexo femenino. Los autores concluyen que el reconocimiento de esta entidad constituye una prioridad a la hora de evaluar políticas de salud pública en una de las poblaciones con envejecimiento más acelerado del mundo¹⁷. En Europa, un trabajo publicado con 16.584 participantes de 50 años o más, reportó una prevalencia de fragilidad en el grupo de 65 años o más del 17%, que oscilaba entre el 5,8% en Suiza y el 27,3% en España. En dicho trabajo, se encontró asociación con los factores socioeconómicos, particularmente el nivel de educación¹⁸. En nuestro medio, la información epidemiológica es limitada. En 2008 se publicó un trabajo que incluyó información de 5 países latinoamericanos con 7334 adultos de 60 años o más, describiendo una prevalencia del 30% al 48% de fragilidad en mujeres y del 21% al 35% en varones utilizando los mismos criterios diagnósticos del *Fried Frailty Index*. Se describió una asociación con factores socioeconómicos que incluían nivel de educación y de ingresos monetarios, así como también condiciones en la infancia con influencia negativa para desarrollo de fragilidad en la adultez¹⁹. Se han publicado otros trabajos de diferentes países de la región con resultados diferentes en cuanto a la prevalencia de fragilidad: en Perú 7,7% de fragilidad y 64,6% de prefragilidad²⁰, en México 37% de fragilidad²¹, en Colombia 12,1% de fragilidad y 12,2% en áreas rurales^{22,23} y en Brasil 17,1% de fragilidad²⁴.

En presencia de ciertas enfermedades, la fragilidad tiene una prevalencia mucho mayor con un considerable impacto en los resultados clínicos. Por ejemplo, en pacientes con insuficiencia renal crónica la prevalencia fue mayor a la población general²⁵ y en pacientes en diálisis alcanzó hasta dos terceras partes de la población evaluada²⁶. En pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la prevalencia de fragilidad también se encuentra aumentada y se relaciona con mayor mortalidad^{27,28}. Una revisión sistemática publicada sobre pacientes con cáncer informó una prevalencia de fragilidad del 42% y de pre-fragilidad del 43%. En dicha revisión, la presencia de fragilidad fue un predictor independiente de mortalidad por todas las causas, intolerancia a la quimioterapia y complicaciones posoperatorias²⁹.

En cuanto a la enfermedad cardiovascular, la fragilidad puede ser tanto un resultado como una causa de la misma, como se describió previamente (**Figura 1**)^{30,32}. Ambas entidades comparten algunas vías fisiopatogénicas en común, especialmente cuando se analizan algunos biomarcadores de inflamación y trombosis^{7,30,36}. Un subanálisis del *Cardiovascular Health Study*^{1,31} demostró que la presencia de enfermedad cardiovascular incrementa la prevalencia de fragilidad, y que las anomalías cardiovasculares subclínicas también se encontraban asociadas de forma estadísticamente significativa con la presencia de fragilidad (incluyendo hipertrofia ventricular o anomalías en la motilidad regional por ecocardiografía, alteraciones electrocardiográficas, hipertensión arterial sistólica, aumento del espesor íntima-media, anomalía en el índice tobillo-brazo y resonancia magnética nuclear con evidencias de accidente cerebrovascular). Se demostró incluso que la fragilidad constituye un factor de riesgo independiente para el desarrollo de insuficiencia cardíaca en pacientes añosos⁴⁷. En pacientes con valvulopatías, la prevalencia parece ser aún mayor, especialmente cuando se analizan los resultados de pacientes sometidos a reemplazo valvular aórtico a través de catéteres que en algunos casos la prevalencia de fragilidad en dicha población alcanzaba hasta el 86% dependiendo del método de valoración^{33,34}. En un registro prospectivo japonés, se demostró que con grados progresivos de fragilidad medidos por la *Canadian Clinical Frailty Scale*, se encontraban pacientes de mayor edad, mayor prevalencia de mujeres, menor índice de masa corporal, mayor puntuación en el *STS Score*, peor clase funcional, peores resultados en la prueba de velocidad de la marcha y mayor mortalidad hospitalaria y al año⁴⁸.

5. MÉTODOS DE EVALUACIÓN DE FRAGILIDAD

Existen múltiples escalas desarrolladas para evaluar fragilidad. A continuación se exponen algunas de las más utilizadas.

La escala del *Cardiovascular Health Study (CHS Scale)*, también conocido como *Fried Frailty Index*, ha sido uno de los índices cuantitativos más evaluados y utilizados en múltiples estudios. Está compuesto por 5 elementos: 1) pérdida de peso no intencional en el último año de 10 libras o más ($\geq 4,5$ kg) o pérdida del 5% o más del peso; 2) debilidad (medida como fuerza de prensión en relación al sexo e índice de masa corporal por debajo del percentilo 20); 3) lentitud (medido en el tiempo para recorrer 15 pies o 5 metros en relación al sexo y la altura, por debajo del percentilo 20); 4) agotamiento (reportado por el paciente a través de un cuestionario de depresión - *Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D)* -) y 5) baja actividad (por reporte del paciente en gasto de kilocalorías, en función del sexo, por semana, por debajo del percentilo 20). La presencia de 3 o más de estas variables identifican al paciente frágil. La presencia de 1 ó 2 variables identifican al paciente con pre-fragilidad y riesgo de desarrollo de fragilidad en su seguimiento. Una de las desventajas está en relación a los elementos necesarios para la medición de algunos de sus parámetros^{1,3,34-36}. Se han desarrollado asimismo algunas escalas que toman los componentes de la *CHS Scale* e incorporan otras variables como deterioro cognitivo y trastornos del estado de ánimo, e incluso con la medición de ciertos biomarcadores en la *MacArthur Study of Successful Aging (MSSA) Scale*³⁷.

La prueba de velocidad de la marcha consiste en evaluar de forma promediada el tiempo que necesita el paciente para recorrer una distancia, habitualmente de 5 metros, a un paso confortable. Presenta la ventaja que la evaluación es rápida, confiable, reproducible y no requiere de grandes recursos. En sí misma constituye un potente marcador de fragilidad y predictor de eventos. Una sociedad científica, considerando estas ventajas, aconseja la evaluación de fragilidad mediante esta modalidad (**Figura 2**)^{2,7,36,38-40,49}.

La *Rockwood Clinical Frailty Scale* o *Canadian Frailty Scale* consiste en una evaluación semi-cuantitativa basada en los síntomas del paciente, movilidad, inactividad y discapacidad para las actividades de la vida diaria y las actividades instrumentales de la vida diaria. En un extremo se encuentra el paciente vigoroso y en el otro aquel severamente frágil. La misma fue capaz de predecir a 5 años muerte o requerimiento de institucionalización en el *Canadian Study of Health and Aging (CSHA)*. Presenta como ventaja su sencilla aplicación en la práctica cotidiana^{36,41}.

Una prueba utilizada con frecuencia en el ámbito de la geriatría es la *Short Physical Performance Battery (SPPB)* que evalúa la función de los miembros inferiores en la rapidez de la marcha, la fuerza para levantarse de una silla y el equilibrio. A cada parámetro se le asigna una puntuación en una escala del 0 al 4, y se considera que tener 5 o menos puntos corresponde a fragilidad. La misma permitió determinar mortalidad a corto plazo y necesidad de cuidados de enfermería^{4,42,43}. Dada la persistente falta de consenso respecto a la definición de fragilidad, un intento de alcanzarla fue a través de la creación de la *FRAIL Scale* como una medida sencilla que utiliza elementos del interrogatorio de los pacientes con una mínima cantidad de tiempo y que permite su fácil aplicación en la práctica diaria. Evalúa 5 componentes: fatiga (se considera positivo cuando el paciente refiere haberse sentido fatigado en las últimas 4 semanas todo el tiempo o la mayoría del tiempo); resistencia (se considera positivo cuando el paciente refiere haber presentado dificultad subiendo más de 10 escalones sin ayuda); deambulación (se considera cuando ha tenido dificultad caminando una distancia considerable sin ayuda); enfermedad (presentar 5 o más enfermedades); pérdida de peso (5% del peso corporal en el último año). La presencia de 3 o más componentes identifican al paciente frágil y, si solo 1 ó 2 se encuentran presentes se considera al paciente con pre-fragilidad. Se ha demostrado su utilidad en predecir eventos adversos y se ha comparado con otros modelos de evaluación de fragilidad^{35,44-46}.

El *Essential Frailty Toolset (EFT)* consiste en la evaluación de 4 parámetros: tiempo necesario para levantarse de una silla sin ayuda de los miembros superiores, cognición a través del *Mini-Mental State*, hemoglobina y albúmina sérica o puntuación según la *Mini-Nutritional Assessment Score*. Esta herramienta fue comparada en un trabajo reciente, el *FRAILTY-AVR Study*, con otras escalas de fragilidad para evaluar el valor predictivo de resultados clínicos luego de cirugía de reemplazo valvular aórtico o TAVR, resultando en el predictor más potente de discapacidad al año y mortalidad a 30 días³⁴.

6. FRAGILIDAD Y CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

La enfermedad arterial coronaria es la principal causa de muerte en el mundo, y su prevalencia y severidad aumentan con la edad, parcialmente debido a que, a mayor edad, hay una más larga exposición a

los factores de riesgo que participan en el desarrollo de aterosclerosis. Por ejemplo, la frecuencia de enfermedad de tronco de arteria coronaria izquierda y de enfermedad de tres vasos es mayor en pacientes añosos^{2,4,8,53}. Un estudio con 309 pacientes añosos hospitalizados con enfermedad coronaria extensa encontró que el diagnóstico de fragilidad, aún con una prevalencia variable según las herramientas diagnósticas utilizadas, era frecuente, permitía predecir mortalidad a 6 meses, y su adición a los factores de riesgo convencionales ayudaba a determinar mejor el pronóstico en esta población⁵². El estudio *EPESE* reportó que las mujeres añosas con menores concentraciones de albúmina sérica presentaban mayor incidencia de enfermedad coronaria en el seguimiento y que la presencia de discapacidad física duplicaba la mortalidad por enfermedad coronaria en hombres y mujeres añosas de forma independiente⁵¹.

En la angina crónica estable, el objetivo del tratamiento consiste en el alivio de los síntomas y la prevención de eventos. Las medidas de prevención secundaria deben orientarse a conseguir un beneficio dentro del margen de esperanza de vida previsto para el paciente. Es frecuente la coexistencia de múltiples alteraciones en otros órganos y sistemas y deben ser tenidos en cuenta en la toma de decisiones⁵⁰. Dadas las evidencias actuales de resultados equivalentes en aquellos pacientes sometidos a tratamiento médico óptimo y a revascularización, se considera que en la mayoría de los casos un tratamiento conservador es el abordaje inicial más adecuado. Sin embargo, no resulta infrecuente que el tratamiento sea subóptimo en estos pacientes⁵⁹. En el estudio *TIME* en el que se aleatorizaron 305 pacientes de 75 años o más a tratamiento invasivo y tratamiento médico óptimo, hubo beneficio con la revascularización en relación a un alivio más rápido de los síntomas y calidad de vida a expensas de un riesgo temprano asociado al procedimiento. En el seguimiento a 4 años, la mortalidad fue similar para ambos grupos, con mayor frecuencia de eventos no fatales en el grupo de tratamiento médico y mayor supervivencia con revascularización dentro del primer año^{57,58}. Con frecuencia creciente se emplean técnicas de revascularización en ancianos, y a pesar de las mejoras continuas en tecnologías, farmacoterapia y técnicas quirúrgicas, en ocasiones los pacientes de edad muy avanzada presentan características que indican un improbable beneficio en cuanto a la supervivencia o nuevos eventos en la evolución. En un trabajo de *Mayo Clinic* de 629 pacientes de 65 años o más sometidos a angioplastia, se encontró que el 19% eran frágiles y el 47% eran pre-frágiles cuando eran evaluados mediante la *Fried Frailty Index*. También se demostró que la presencia de fragilidad determinaba un incremento significativo en la mortalidad a 3 años⁵⁴. Posteriormente, otro trabajo con el mismo grupo de pacientes encontró que los frágiles y prefrágiles presentaban peor calidad de vida, y en ellos la fragilidad determinaba incluso un mayor impacto en la calidad de vida que otras comorbilidades⁵³. En pacientes añosos, después de la revascularización, las tasas de supervivencia resultan menores y las tasas de complicaciones mayores⁶⁰. La duración de la discapacidad y la rehabilitación luego de las intervenciones también resultan mayores y un porcentaje considerable de los pacientes octogenarios requieren asistencia médica posterior. La decisión entonces sobre la revascularización resulta más compleja en el paciente anciano y la edad y los *scores* quirúrgicos tradicionales no tienen en cuenta la fragilidad.

En relación a la revascularización quirúrgica, la evaluación de la fragilidad ha demostrado predecir con mayor precisión eventos que la utilización aislada de los *scores* quirúrgicos tradicionales^{2,7,49,64}.

La mayoría de las hospitalizaciones por síndrome coronario agudo corresponden a personas de 65 años o más, y en este grupo se concentra el 85% de la mortalidad por dicha causa. Esta población de pacientes y algunas de sus características se encuentran escasamente representada en los ensayos clínicos. *Ekerstad* y colaboradores demostraron que en pacientes internados con diagnóstico de infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST, la fragilidad se asoció de forma independiente a un riesgo incrementado de mortalidad hospitalaria, mortalidad al mes, internación prolongada⁵⁵ y mortalidad al año⁵⁵, insistiendo los autores en la importancia de evaluar este aspecto tanto en la práctica diaria como en el desarrollo de futuros trabajos y guías. En otro estudio, la evaluación de fragilidad al egreso hospitalario luego de un síndrome coronario agudo permitió determinar con gran precisión el pronóstico de los pacientes añosos⁶³. A pesar de las menores tasas de revascularización, los pacientes añosos se benefician de la misma en el contexto clínico adecuado^{4,36,61,62}. En el caso de los pacientes ingresados con el diagnóstico de síndrome coronario agudo con elevación persistente del segmento ST, las actuales guías americanas y europeas recomiendan la reperfusión primaria con intervención coronaria percutánea o fibrinólisis dependiendo del centro, disponibilidad y experiencia, sin existir una edad máxima para dicho tratamiento. Las tasas de hemorragia y transfusión resultan mayores en pacientes de edad avanzada, especialmente con dosis inadecuada de anticoagulantes y tratamiento antiagregante doble, por lo que se debe priorizar el acceso radial y realizar los ajustes de dosis pertinentes en función de los cambios en la farmacocinética y farmacodinamia vinculados a la edad.

7. FRAGILIDAD Y SU APLICACIÓN EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

La evidencia para guiar el manejo de los pacientes frágiles en comparación con la población no frágil es actualmente limitada⁶⁵. Por lo tanto, es crítico abordar la evaluación y el tratamiento del paciente con fragilidad en forma multidisciplinaria y centrada en el paciente, teniendo en cuenta sus preferencias y las opciones terapéuticas disponibles⁶⁸. En muchas oportunidades puede resultar difícil predecir el beneficio que el tratamiento, sobre todo el tratamiento preventivo, le brindará al paciente. En este sentido, resulta importante diferenciar la fragilidad de la futilidad, siendo esta última entendida como aquella intervención sin eficacia médica⁶⁶. Por ejemplo, un paciente frágil podría beneficiarse de una intervención que mejore sus síntomas; sin embargo, dada la mayor frecuencia de complicaciones, una estrategia menos invasiva, podría ser la más beneficiosa. En contraposición, puede existir una tendencia exagerada a considerar la presencia de fragilidad como sinónimo de futilidad y, como consecuencia, disminuir el nivel de agresividad en el tratamiento. Como se mencionó previamente, en el caso de la hipertensión, esta conducta no parece adecuada. Es más, dada la interacción entre enfermedad cardiovascular y fragilidad, una conducta de tratamiento más pasiva en el paciente frágil llevaría a potenciar aún más esa interacción creando un círculo vicioso en el cual el deterioro del paciente se acrecienta.

En aquel paciente que ha sido identificado como frágil, algunas intervenciones podrían resultar útiles, sobre todo aquellas dirigidas a tratar condiciones comórbidas que han demostrado promover diferentes grados de discapacidad³⁰. Por otro lado, es importante planificar el cuidado considerando las tasas más elevadas de hospitalización prolongada y de necesidad de cuidados luego del egreso hospitalario. Un grupo de consenso constituido por delegados de 6 sociedades internacionales, europeas y americanas⁶⁷, sugiere que existen 4 posibles tratamientos que han mostrado algún beneficio en el abordaje terapéutico de la fragilidad: (1) rehabilitación física basada en el ejercicio, donde la evidencia sugiere menores tiempos de hospitalización y mejores resultados peri-operatorios en pacientes con enfermedad cardiovascular; (2) evaluación nutricional con alto contenido proteico, el cual enlentecería el deterioro muscular y desarrollo de sarcopenia; (3) suplementación con vitamina D, con evidencias en mejoría de la función muscular, reducción de caídas y fracturas; y (4) reducción de la polifarmacia con el objeto de disminuir efectos adversos y costos.

CONCLUSIONES

La fragilidad es un síndrome clínico caracterizado por vulnerabilidad frente a diferentes estresores que está asociado con la edad y con la presencia de enfermedad cardiovascular. A pesar de esa asociación, la fragilidad debe ser considerada como un fenotipo individual, interactuando con la edad y la enfermedad cardiovascular en forma no-iva. Su detección resulta esencial en una población añosa cada vez

más numerosa, donde su impacto está demostrado en muchas intervenciones médicas. Múltiples métodos han sido desarrollados para la valoración de fragilidad y ninguno ha sido universalmente aceptado. Sin embargo, independientemente del método seleccionado, los pacientes reconocidos como frágiles presentan peores resultados en términos de morbilidad y mortalidad. Los pacientes añosos, que presentan con más frecuencia enfermedad coronaria extensa y múltiples comorbilidades, en el contexto clínico adecuado podrían beneficiarse de la revascularización en lo que refiere a síntomas y supervivencia. A pesar de que los pacientes frágiles suelen ser más añosos, cuando se determina la fragilidad, la edad por sí sola deja de ser un buen predictor de eventos. En consecuencia, la identificación del subgrupo de pacientes frágiles dentro de los pacientes añosos, permite un abordaje individualizado del paciente con una toma de decisiones centrada en el mismo y considerando el potencial beneficio o perjuicio que las intervenciones tendrán respecto a su pronóstico, evitando en última instancia la futilidad. Finalmente, es importante reconocer que la fragilidad no debe ser considerada como una variable binaria, sino como un continuo de presentación que, sobre todo si es abordado en sus etapas tempranas, puede ser pasible de reversibilidad. Por lo tanto, el tratamiento de la enfermedad cardiovascular en estos pacientes no debe ser automáticamente asumido como fútil ante la presencia de este diagnóstico. Claramente, la discusión y la investigación de la fragilidad como un factor a tener en cuenta en el espectro de las enfermedades cardiovasculares están ocupando un espacio cada vez más amplio.

BIBLIOGRAFÍA

- Fried LP, Borhani NO, Enright P, Furberg CD, Gardin JM, Kronmal RA et al. The Cardiovascular Health Study: design and rationale. *Ann Epidemiol* 1991;1(3):263-76.
- Afilalo J, Alexander KP, Mack MJ, Maurer MS, Green P, Allen LA, et al. Frailty assessment in the cardiovascular care of older adults. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(8):747-62.
- Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56(3):146-56.
- Finn M, Green P. Influencia de la fragilidad del paciente en las enfermedades cardiovasculares. *Rev Esp Cardiol* 2015;68(8):653-6.
- Fried LP, Ferrucci L, Darer J, Williamson JD, Anderson G. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004;59(3):255-63.
- Walston J, Hadley EC, Ferrucci L, Gualnik JM, Newman AB, Studenski SA, et al. Research agenda for frailty in older adults: toward a better understanding of physiology and etiology: summary from the American Geriatrics Society/National Institute on Aging Research Conference on Frailty in Older Adults. *J Am Geriatr Soc* 2006;54(6):991-1001.
- Chen MA. Frailty and cardiovascular disease: potential role of gait speed in surgical risk stratification in older adults. *J Geriatr Cardiol*. 2015;12(1):44-56.
- Schwartz JP, Zipes DP. Enfermedades cardiovasculares en adultos mayores. En Mann D, Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald, Tratado de Cardiología: texto de medicina cardiovascular (2015, Décima edición, 1711-1743). España: Editorial Elsevier.
- Candore G, Caruso C, Jirillo E, Magrone T, Vasto S. Low grade inflammation as a common pathogenetic denominator in age-related diseases: novel drug targets for anti-ageing strategies and successful ageing achievement. *Curr Pharm Des* 2010;16(6):584-96.
- Cesari M, Penninx BW, Pahor M, Lauretani F, Corsi AM, Rhys Williams G, et al. Inflammatory markers and physical performance in older persons: the InCHIANTI study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004;59(3):242-8.
- Schaap LA, Pluijm SM, Deeg DJ, Harris TB, Kritchevsky SB, Newman AB, et al. Higher inflammatory marker levels in older persons: associations with 5-year change in muscle mass and muscle strength. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009;64(11):1183-9.
- Joyce E. Frailty in Advanced Heart Failure. *Heart Fail Clin* 2016;12(3):363-74.
- Warwick J, Falaschetti E, Rockwood K, Mitnitski A, Thijs L, Beckett N, et al. No evidence that frailty modifies the positive impact of antihypertensive treatment in very elderly people: an investigation of the impact of frailty upon treatment effect in the Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET) study, a double-blind, placebo-controlled study of antihypertensives in people with hypertension aged 80 and over. *BMC Med* 2015(9);13:78.
- Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, Berlowitz DR, Campbell RC, Cher-tow GM, et al. Intensive vs Standard Blood Pressure Control and Cardiovascular Disease Outcomes in Adults Aged ≥75 Years: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016;315(24):2673-82.
- Mallery LH, Allen M, Fleming I, Kelly K, Bowles S, Duncan J, et al. Promoting high-pressure blood pressure targets for frail older adults: a consensus guideline from Canada. *Cleve Clin J Med* 2014;81(7):427-37.
- 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):1487-92.
- Kojima G, Iliffe S, Taniguchi Y, Shimada H, Rakugi H, Walters K. Prevalence of frailty in Japan: A systematic review and meta-analysis. *J Epidemiol* 2017;27(8):347-353.
- Santos-Eggimann B, Cuénoud P, Spagnoli J, Junod J. Prevalence of Frailty in Middle-Aged and Older Community-Dwelling Europeans Living in 10 Countries. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009;64(6):675-681.
- Alvarado BE, Zunzunegui MV, Béland F, Bamvita JM. Life course social and health conditions linked to frailty in Latin American older men and women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008;63(12):1399-406.
- Varela-Pinedo L, Ortiz-Saavedra PJ, Chavez-Jimeno H. Velocidad de la marcha como indicador de fragilidad en adultos mayores de la comunidad en Lima, Peru. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2010;45(1):22-25.
- Aguilar-Navarro S, Gutierrez-Robledo LM, Garcia-Lara JMA, Payette H, Amieva H, Avila-Funes JA. The phenotype of frailty predicts disability and mortality among Mexican community-dwelling elderly. *J Frailty Aging* 2012;1(3):111-117.

22. Gomez F, Curcio CL, Henao GM: Fragilidad en ancianos colombianos. *Rev. Medica Sanitas* 2012;15(4):8-16.
23. Curcio CL, Henao GM, Gomez F. Frailty among rural elderly adults. *BMC Geriatrics* 2014;14(1):2.
24. Sousa AC, Dias RC, Maciel AC, Guerra RO: Frailty syndrome and associated factors in community-dwelling elderly in Northeast Brazil. *Arch Gerontol Geriatr* 2012;54(2):e95–e101.
25. Shlipak MG, Stehman-Breen C, Fried LF, Song X, Siscovick D, Fried LP, et al. The presence of frailty in elderly persons with chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2004;43(5):861-7.
26. Johansen KL, Chertow GM, Jin C, Kutner NG. Significance of frailty among dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2007;18(11):2960-7.
27. Galizia G, Cacciatore F, Testa G, Della-Morte D, Mazzella F, Langellotto A, et al. Role of clinical frailty on long-term mortality of elderly subjects with and without chronic obstructive pulmonary disease. *Aging Clin Exp Res* 2011;23(2):118-25.
28. Lahousse L, Ziere G, Verlinden VJ, Zillikens MC, Uitterlinden AG, Rivadeneira F, et al. Risk of Frailty in Elderly With COPD: A Population-Based Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2016;71(5):689-95.
29. Handforth C, Clegg A, Young C, Simpkins S, Seymour MT, Selby PJ, et al. The prevalence and outcomes of frailty in older cancer patients: a systematic review. *Ann Oncol* 2015;26(6):1091-101.
30. Afilalo J, Karunanathan S, Eisenberg MJ, Alexander KP, Bergman H. Role of frailty in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2009;103(11):1616-21.
31. Newman AB, Gottdiener JS, McBurnie MA, Hirsch CH, Kop WJ, Tracy R, et al. Associations of subclinical cardiovascular disease with frailty. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56(3):158-66.
32. Woods NF, LaCroix AZ, Gray SL, Aragaki A, Cochrane BB, Brunner RL, et al. Frailty: emergence and consequences in women aged 65 and older in the Women's Health Initiative Observational Study. *J Am Geriatr Soc* 2005;53(8):1321-30.
33. Webb J, Gerosa G, Lefèvre T, Leipsic J, Spence M, Thomas M, et al. Multicenter evaluation of a next-generation balloon-expandable transcatheter aortic valve. *J Am Coll Cardiol* 2014;64(21):2235-43.
34. Afilalo J, Lauck S, Kim DH, Lefèvre T, Piazza N, Lachapelle K, et al. Frailty in Older Adults Undergoing Aortic Valve Replacement: The FRAILTY-AVR Study. *J Am Coll Cardiol* 2017;70(6):689-700.
35. Malmstrom TK, Miller DK, Morley JE. A comparison of four frailty models. *J Am Geriatr Soc* 2014;62(4):721-6.
36. Afilalo J. Frailty in Patients with Cardiovascular Disease: Why, When, and How to Measure. *Curr Cardiovasc Risk Rep* 2011(5):467-472.
37. Sarkisian CA, Gruenewald TL, John Boscardin W, Seeman TE. Preliminary evidence for subdimensions of geriatric frailty: the MacArthur study of successful aging. *J Am Geriatr Soc* 2008;56(12):2292-7.
38. Abellan van Kan G, Rolland Y, Bergman H, Morley JE, Kritchevsky SB, Vellas B. The I.A.N.A Task Force on frailty assessment of older people in clinical practice. *J Nutr Health Aging* 2008;12(1):29-37.
39. Studenski S, Perera S, Wallace D, Chandler JM, Duncan PW, Rooney E, et al. Physical performance measures in the clinical setting. *J Am Geriatr Soc* 2003;51(3):314-22.
40. Studenski S, Perera S, Patel K, Rosano C, Faulkner K, Inzitari M, et al. Gait speed and survival in older adults. *JAMA* 2011;305(1):50-8.
41. Rockwood K, Song X, MacKnight C, Bergman H, Hogan DB, McDowell I, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ* 2005;173(5):489-95.
42. Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L, Glynn RJ, Berkman LF, Blazer DG, et al. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J Gerontol* 1994;49(2):85-94.
43. Fisher S, Ottenbacher KJ, Goodwin JS, Graham J, Ostir GV. Short Physical Performance Battery in Hospitalized Older Adults. *Aging Clin Exp Res* 2009;21(6):445.
44. Abellan van Kan G, Rolland YM, Morley JE, Vellas B. Frailty: toward a clinical definition. *J Am Med Dir Assoc* 2008;9(2):71-2.
45. Woo J, Leung J, Morley JE. Comparison of frailty indicators based on clinical phenotype and the multiple deficit approach in predicting mortality and physical limitation. *J Am Geriatr Soc* 2012;60(8):1478–1486.
46. Morley JE, Malmstrom TK, Miller DK. A simple frailty questionnaire (FRAIL) predicts outcomes in middle aged African Americans. *J Nutr Health Aging* 2012;16(7):601–608.
47. Khan H, Kalogeropoulos AP, Georgiopoulou VV, Newman AB, Harris TB, Rodondi N, et al. Frailty and risk for heart failure in older adults: the health, aging, and body composition study. *Am Heart J* 2013;166(5):887-94.
48. Shimura T, Yamamoto M, Kano S, Kagase A, Kodama A, Koyama Y, et al. Impact of the Clinical Frailty Scale on Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Circulation* 2017;135(21):2013-2024.
49. Afilalo J, Eisenberg MJ, Morin JF, Bergman H, Monette J, Noiseux N, et al. Gait speed as an incremental predictor of mortality and major morbidity in elderly patients undergoing cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* 2010;56(20):1668-76.
50. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013;34(38):2949-3003.
51. Corti MC, Salive ME, Guralnik JM. Serum albumin and physical function as predictors of coronary heart disease mortality and incidence in older persons. *J Clin Epidemiol* 1996;49(5):519-26.
52. 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):1674–81.
53. Gharacholou SM, Roger VL, Lennon RJ, Rihal CS, Sloan JA, Spertus JA, et al. Comparison of frail patients versus nonfrail patients ≥ 65 years of age undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2012;109(11):1569–75.
54. Singh M, Rihal CS, Lennon RJ, Spertus JA, Nair KS, Roger VL. Influence of frailty and health status on outcomes in patients with coronary disease undergoing percutaneous revascularization. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2011;4(5):496–502.
55. Ekerstad N, Swahn E, Janzon M, Alfredsson J, Lofmark R, Lindenberg M, et al. Frailty is independently associated with short-term outcomes for elderly patients with non—ST-segment elevation myocardial infarction. *Circulation* 2011;124(22):2397–404.
56. Ekerstad N, Swahn E, Janzon M, Alfredsson J, Löfmark R, Lindenberg 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):1216-24.
57. TIME investigators. Trial of invasive versus medical therapy in elderly patients with chronic symptomatic coronary-artery disease (TIME): a randomised trial. *Lancet* 2011;358(9286):951-7.
58. Pfisterer M. Long-term outcome in elderly patients with chronic angina managed invasively versus by optimized medical therapy: four-year follow-up of the randomized Trial of Invasive versus Medical therapy in Elderly patients (TIME). *Circulation* 2004;110(10):1213-8.
59. Rosengren A, Wallentin L, Simoons M, Gitt AK, Behar S, Battler A, 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.
60. Skolnick AH, Alexander KP, Chen AY, Roe MT, Pollack CV Jr, Ohman EM, et al. Characteristics, management, and outcomes of 5,557 patients age ≥ 90 years with acute coronary syndromes: results from the CRUSADE initiative. *J Am Coll Cardiol* 2007;49(17):1790–1797.
61. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2015;37(3):267–315.
62. Tegn N, Abdelnoor M, Aaberge L, Endresen K, Smith P, Aakhus S, 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.
63. Sanchez J, Bonanad C, Ruiz V, Fernández J, García-Blas S, Mainar L, et al. Frailty and other geriatric conditions for risk stratification of older patients with acute coronary syndrome. *Am Heart J* 2014;168(5):784-91.
64. Sündermann SH, Dademasch A, Seifert B, Rodriguez Cetina Bieffer H, Emmert MY, Walther T, et al. Frailty is a predictor of short- and mid-term mortality after elective cardiac surgery independently of age. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2014;18(5):580-5.
65. Singh M, Stewart R, White H. Importance of frailty in patients with cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2014;35(26):1726-31.
66. Lindman BR, Alexander KP, O'Gara PT, Afilalo J. Futility, Benefit, and Transcatheter Aortic Valve Replacement JACC Cardiovasc Interv.2014;7(7):707–716.
67. Morley JE, Vellas B, van Kan GA, Anker SD, Bauer JM, Bernabei R, et al. Frailty consensus: a call to action. *J Am Med Dir Assoc* 2013;14(6):392-7.
68. Bibas L, Levi M, Bendayan M, Mullie L, Forman DE, Afilalo J. Therapeutic interventions for frail elderly patients: part I. Published randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis* 2014;57(2):134-43.