

## Artículo original

## Estenosis aórtica grave asintomática en la población geriátrica: papel de la fragilidad y la comorbilidad en la mortalidad

Mónica Ramos<sup>a,b,◇,\*</sup>, Maribel Quezada<sup>a,b,◇</sup>, Rocío Ayala<sup>a,b</sup>, Francisco Javier Gómez-Pavón<sup>b,c</sup>, Javier Jaramillo<sup>b,c</sup>, María Calderón-Domínguez<sup>d,e</sup> y Rocío Toro<sup>d,e</sup><sup>a</sup> Unidad de Cardiología, Hospital Central de la Cruz Roja, Madrid, España<sup>b</sup> Facultad de Medicina, Universidad Alfonso X el Sabio, Villanueva de la Cañada, Madrid, España<sup>c</sup> Servicio de Geriátrica, Hospital Central de la Cruz Roja, Madrid, España<sup>d</sup> Instituto de Investigación e Innovación Biomédica de Cádiz (INIICA), Cádiz, España<sup>e</sup> Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Cádiz, España

## Historia del artículo:

Recibido el 4 de julio de 2019

Aceptado el 11 de noviembre de 2019

On-line el 25 de febrero de 2020

## Palabras clave:

Estenosis aórtica sintomática

Comorbilidad

Fragilidad

Mortalidad

Ancianos

## RESUMEN

**Introducción y objetivos:** El pronóstico de la estenosis aórtica (EAO) grave asintomática en la población anciana, que a menudo asocia fragilidad y comorbilidades no ha sido estudiado. Se propuso analizar qué factores podrían influir en la mortalidad precoz esta población.**Métodos:** Estudio ambispectivo de cohortes en 104 pacientes con edad  $\geq 70$  años y EAO grave asintomática. Se recogieron variables epidemiológicas, geriátricas, clínicas y ecocardiográficas y se compararon entre pacientes frágiles y no frágiles. Durante el seguimiento se recogió el tiempo desde el diagnóstico hasta la mortalidad.**Resultados:** El 59,6% de los pacientes eran frágiles. El 69,4% de los pacientes frágiles fallecieron, con una mediana de supervivencia de 2,52 años (IC95%, 1,36-3,69). La tasa de supervivencia global al año en estos sujetos fue del 76%. En el análisis multivariante la edad (HR = 2,47; IC95%, 1,00-6,12), el índice de Charlson  $\geq 5$  (HR = 3,75; IC95%, 1,47-9,52) y la fragilidad (HR = 6,67; IC95%, 1,43-9,52) se asociaron independientemente a la mortalidad. Un 8,7% de los pacientes presentaron un índice de Charlson  $\geq 5$  y tuvieron una mediana de supervivencia de 1,01 años (IC95%, 0,36-1,67). El área bajo la curva *receiver operating characteristic* del índice de Charlson fue 0,739 (IC95%, 0,646-0,832). Los valores  $\geq 5$  mostraron una elevada especificidad (100%) pero baja sensibilidad.**Conclusiones:** Existe una elevada prevalencia de fragilidad en pacientes ancianos con EAO grave asintomáticos. La edad, un índice de Charlson  $\geq 5$  y la fragilidad son marcadores independientes de mortalidad, asociando un pronóstico desfavorable a corto plazo.

© 2020 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Asymptomatic aortic stenosis in a geriatric population. The role of frailty and comorbidity in mortality

## ABSTRACT

**Introduction and objectives:** The prognosis of asymptomatic severe aortic stenosis (AS) has not been widely documented in elderly patients who are frequently frail and have comorbidities. We sought to analyze the factors that influence early mortality in geriatric patients with asymptomatic severe AS.**Methods:** This ambispective cohort study included 104 patients aged 70 years or older with asymptomatic severe AS. Epidemiological, geriatric, clinical and echocardiographic variables were collected and compared between frail and nonfrail patients. During follow-up, the time from diagnosis to mortality and the causes of death were recorded.**Results:** Overall, 59.6% of the patients were frail. During follow-up, 69.4% of the frail patients died, with a median time to mortality of 2.52 years (95%CI, 1.36-3.69). The overall 1-year survival rate in frail patients was 76%. On multivariate analysis, age (HR, 2.47; 95%CI, 1.00-6.12), a Charlson comorbidity index  $\geq 5$  (HR, 3.75; 95%CI, 1.47-9.52) and frailty (HR, 6.67; 95%CI, 1.43-9.52) were independently related to mortality. In total, 8.7% of the patients had a Charlson comorbidity index  $\geq 5$ , and all these patients died during follow-up, with a median survival of 1.01 years (95%CI, 0.36-1.67). The area under the receiver

## Keywords:

Asymptomatic aortic stenosis

Comorbidity

Frailty

Mortality

Elderly population

\* Autor para correspondencia: Unidad de Cardiología, Hospital Central Universitario de la Cruz Roja, Universidad Alfonso X el Sabio, Avenida de Reina Victoria 22, 28003 Madrid, España.

Correo electrónico: monica.ramos81@gmail.com (M. Ramos).

◇ Ambas autoras han contribuido por igual.

operating characteristic curve of the Charlson index was 0.739 (95%CI, 0.646-0.832). In this population, values  $\geq 5$  showed high specificity (100%) but low sensitivity.

**Conclusions:** A high prevalence of frailty was present in geriatric patients with asymptomatic severe AS. Age, a Charlson index  $\geq 5$  and frailty were independent factors for mortality, conferring an unfavorable short-term prognosis.

© 2020 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Abreviaturas

EAO: estenosis aórtica  
 FRAIL: fatiga, resistencia, deambulaci3n, comorbilidades y p3rdida de peso  
 RVAo: recambio valvular a3rtico  
 TAVI: implante percut3neo de v3lvula a3rtica

## INTRODUCCI3N

Hay poca evidencia sobre la evoluci3n natural de la estenosis a3rtica (EAO) grave y sintom3tica en sujetos ancianos porque las principales series de estudio han incluido mayormente a pacientes menores de 70 a3os<sup>1,2</sup>. La poblaci3n anciana presenta caracter3sticas especiales, como m3s morbilidad y s3ndromes geri3tricos. Adem3s, la detecci3n de s3ntomas precoces puede ser dif3cil en los pacientes ancianos, sobre todo aquellos con movilidad f3sica reducida.

La presencia de fragilidad es relativamente frecuente en pacientes con una cardiopat3a. Esta enfermedad es un s3ndrome geri3trico que se caracteriza por un aumento de la vulnerabilidad a factores estresantes menores, que resulta en un deterioro de m3ltiples sistemas fisiol3gicos<sup>3</sup>. La fragilidad desempe3a un papel importante en la selecci3n de candidatos a implante percut3neo de v3lvula a3rtica (TAVI)<sup>4-6</sup> y recambio valvular a3rtico (RVAo) en la poblaci3n geri3trica con EAO grave<sup>7-9</sup>. En esta poblaci3n, la presencia de fragilidad es altamente predictiva de malos resultados como mortalidad, discapacidad y hospitalizaci3n<sup>10</sup>. De hecho, en aproximadamente el 40% de los pacientes que se someten a TAVI, la intervenci3n ha resultado f3til, con un resultado pobre y sin mejora de la supervivencia o la calidad de vida<sup>11</sup>. Las gu3as de pr3ctica cl3nica recomiendan su evaluaci3n para optimizar la selecci3n de pacientes remitidos a tratamiento invasivo<sup>12,13</sup>. No obstante, no hay consenso sobre cu3l es el mejor instrumento para evaluar la fragilidad<sup>14</sup>. Por otro lado, la EAO puede deberse en parte a la fragilidad y hay aspectos de esta que pueden ser reversibles y susceptibles de rehabilitaci3n<sup>15</sup>. En consecuencia, una evaluaci3n cl3nica de los diversos factores geri3tricos y cardiol3gicos que puedan influir en esta poblaci3n asintom3tica puede ser vital para prevenir la mortalidad precoz.

Otras variables relacionadas con la edad, tales como la comorbilidad, la capacidad funcional y cognitiva y la calidad de vida, pueden influir en el pron3stico de estos pacientes<sup>16</sup>. Todos estos factores deber3an incluirse en una evaluaci3n geri3trica integral. Con respecto a la alta prevalencia de comorbilidad en los pacientes geri3tricos, algunas enfermedades no cardiacas influyen a corto y largo plazo en el pron3stico, independientemente del tratamiento. Se comprob3 que la inclusi3n de una evaluaci3n previa de la comorbilidad con el 3ndice de comorbilidad de Charlson en el estudio preoperatorio<sup>17</sup> era 3til para predecir un mal resultado en los pacientes candidatos a un tratamiento invasivo<sup>18</sup>.

El objetivo del estudio es definir los factores de riesgo que influyen en la mortalidad precoz de una poblaci3n anciana asintom3tica con EAO degenerativa grave.

## M3TODOS

### Dise3o del estudio

Este estudio de cohortes ambispectivo, observacional y longitudinal incluy3 a 104 pacientes geri3tricos de 70 a3os o m3s a quienes se hab3a diagnosticado EAO grave asintom3tica. Los pacientes fueron incluidos en el estudio procedentes de una consulta externa de valvulopat3as. El periodo de inclusi3n fue de enero de 2010 a enero de 2016, y el seguimiento se complet3 en junio de 2017. Los criterios de exclusi3n fueron: concomitancia de otra enfermedad valvular entre moderada y grave, haberse sometido a cirug3a de v3lvula a3rtica con anterioridad, presencia de s3ntomas en el momento de inclusi3n en el estudio o criterios ecocardiogr3ficos para el RVAo<sup>19</sup>. Los datos biodemogr3ficos recogidos fueron edad, sexo, peso, estatura, 3ndice de masa corporal y superficie corporal. Las variables cl3nicas examinadas fueron factores de riesgo cardiovascular como presi3n arterial alta, dislipemia, diabetes mellitus tipo 2, clase funcional de la *New York Heart Association*, presencia de fibrilaci3n auricular y puntuaci3n de riesgo quir3rgico por EuroSCORE log3stico<sup>20</sup>. Se recogieron todas las variables necesarias para calcular el 3ndice de comorbilidad de Charlson<sup>17</sup>. La poblaci3n en estudio se dividi3 en funci3n de un valor discriminador  $\geq 5$  para determinar la influencia del 3ndice de comorbilidad de Charlson en la mortalidad<sup>18</sup>. La fragilidad se evalu3 con el cuestionario FRAIL (fatiga, resistencia, deambulaci3n, comorbilidades y p3rdida de peso) realizado por el mismo card3logo en el momento de la inclusi3n<sup>21,22</sup>, y se consider3 como fr3gil cuando la puntuaci3n obtenida era  $\geq 3$ . Se analiz3 la poblaci3n en general y seg3n presencia o ausencia de fragilidad. Asimismo se obtuvieron el grado de dependencia utilizando la escala de Barthel y la presencia de demencia, ambas evaluadas por un geriatra<sup>23</sup>.

Los datos ecocardiogr3ficos se obtuvieron con un sistema de ultrasonidos Philips Sonos 5500 (Andover, MA, Estados Unidos). Todos los pacientes se sometieron a un examen exhaustivo realizado por un ecocardiografista experto (M. Ramos). La gravedad del deterioro de la v3lvula a3rtica se evalu3 siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Europea de Cardiolog3a para evaluar los gradientes a3rticos medio y m3ximo, el 3rea valvular a3rtica y la relaci3n de integrales<sup>19</sup>. La hipertensi3n arterial pulmonar se consider3 significativa cuando el gradiente tricusp3deo era  $\geq 35$  mmHg<sup>24</sup>. Se consider3 que la fracci3n de eyecci3n del ventr3culo izquierdo (FEVI) estaba conservada cuando era  $> 50\%$ .

El objetivo cl3nico principal del estudio fue la mortalidad por cualquier causa. El seguimiento se llev3 a cabo en consultas externas de cardiolog3a o v3a telef3nica con el paciente o sus familiares. El periodo de seguimiento para evaluar la mortalidad dur3 desde el momento del diagn3stico ecocardiogr3fico hasta junio de 2017. La etiolog3a principal de la mortalidad se evalu3

utilizando registros clínicos electrónicos o informes de defunciones. También se obtuvieron los siguientes datos de la evaluación clínica: *a*) el inicio de los síntomas debidos a la EAo (síncope, disnea, dolor torácico); *b*) ingreso hospitalario por insuficiencia cardiaca congestiva (ICC), y *c*) cambios terapéuticos, tales como RVAo o TAVI. Los pacientes en quienes aparecieron síntomas fueron evaluados de nuevo por el equipo cardiológico multidisciplinario.

El ingreso por ICC se definió como hospitalización por enfermedad aguda con un diagnóstico principal de insuficiencia cardiaca según la Clasificación Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud (CIE-10).

El protocolo de este proyecto de investigación fue aprobado por el Comité Ético de la Universidad Alfonso X el Sabio y conforme a las provisiones de la Declaración de Helsinki. Todos los participantes proporcionaron el consentimiento informado por escrito.

## Análisis estadístico

Los datos se analizaron con la versión 21.0 del *software* estadístico SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, Inc., Chicago, IL, Estados Unidos). Las variables cualitativas se presentan como frecuencias absolutas y relativas y porcentajes. En el caso de las variables cuantitativas, la normalidad se evaluó con la prueba de Kolmogorov-Smirnov, y a continuación se calcularon la media y la desviación estándar. Las variables cualitativas se compararon utilizando la prueba de la  $\chi^2$  de Pearson con corrección de Yates o prueba exacta de Fisher. Las variables cuantitativas se compararon utilizando la prueba de la *t* de Student para muestras independientes.

La asociación entre las variables basales y la mortalidad posterior se resume como cociente de riesgos instantáneos (HR) y su intervalo de confianza del 95% (IC95%) obtenido mediante regresión de Cox. Las variables asociadas con la mortalidad ( $p < 0,10$ ) en el análisis univariante se seleccionaron para el análisis multivariante, que utilizaba un procedimiento retrógrado gradual para identificar las variables asociadas de manera independiente a la mortalidad. Las curvas de supervivencia se calcularon en función de la fragilidad y un índice de comorbilidad de Charlson  $\geq 5$ . Los pacientes que sobrevivieron hasta el final del seguimiento fueron tratados como censurados.

Se calculó un valor discriminatorio para predecir la mortalidad a partir del índice de comorbilidad de Charlson utilizando la curva ROC (característica operativa del receptor) y evaluando el área bajo la curva y la sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos positivos y negativos, todos con sus IC95%.

## RESULTADOS

### Características iniciales

Se incluyó un total de 104 pacientes. La media de edad de los participantes era  $83,3 \pm 8,8$  (intervalo, 70-103) años; 62 pacientes (59,6%) cumplían criterios de fragilidad.

Las características basales en general y según la fragilidad se muestran en la *tabla 1*. Los pacientes con fragilidad eran mayores y la prevalencia de mujeres era más alta (82,3%) en ese grupo que entre los pacientes no frágiles. Con respecto a la presencia de factores de riesgo cardiovascular, entre los pacientes frágiles la prevalencia de dislipemia era inferior que entre los no frágiles, con una diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,016$ ). Se observó una alta prevalencia de comorbilidades en la población total; en los pacientes frágiles, las incidencias de fibrilación auricular, antecedentes de enfermedad cerebrovascular y demencia eran mayores que entre los pacientes no frágiles. Entre los

pacientes frágiles, el 45% presentaba un EuroSCORE logístico  $> 20\%$  ( $24 \pm 15,6\%$ ;  $p < 0,001$ ).

Durante el periodo de seguimiento, 17 pacientes desarrollaron síntomas (disnea, angina, o síncope) (16,3%); 47 (45,2%) fueron hospitalizados por ICC y 40 (38,5%) permanecieron asintomáticos. En el seguimiento, entre los pacientes con síntomas u hospitalizados por ICC, 38 (59,4%) permanecieron en tratamiento clínico por EAo, 19 (29,7%) se sometieron a TAVI y 7 (10,9%), a cirugía de RVAo. Los motivos para mantener un tratamiento conservador tras la aparición de síntomas fueron el rechazo del equipo cardiológico debido a fragilidad, dependencia o comorbilidad grave significativas (30; 78,9%) o el rechazo del paciente (8; 21,1%). De los 7 pacientes remitidos a RVAo durante el seguimiento, solo falleció 1. De los pacientes remitidos a TAVI, 4 (21%) eran frágiles y ninguno falleció durante el seguimiento.

Los pacientes frágiles presentaban menores área valvular aórtica y área valvular aórtica indexada, índice sistólico y relación de integrales en comparación con los pacientes no frágiles (*tabla 1*). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en los gradientes aórticos o la FEVI.

Las características geriátricas se muestran en la *tabla 1*. Los pacientes frágiles eran más dependientes según la escala de Barthel ( $p < 0,001$ ) y tenían comorbilidad en mayor grado que los pacientes no frágiles. Entre los pacientes frágiles, el 14,5% presentaba un índice de comorbilidad de Charlson  $\geq 5$  ( $p < 0,001$ ).

Curiosamente, 49 pacientes (38,5%) que se mantenían asintomáticos al final del estudio presentaban un valor estimado de la escala de Barthel de  $82,9 \pm 24,39$  y un índice de comorbilidad de Charlson de  $1,8 \pm 1,6$ , y un 50% cumplía criterios de fragilidad.

### Mortalidad

Durante una mediana de seguimiento de 2,86 [0,5-6,6] años, 47 pacientes (45,2%) fallecieron, con una mediana de tiempo hasta la muerte de 4,4 [3,75-5,18] años. La tasa general de supervivencia fue del 84% al cabo de 1 año, del 70% a los 2 años, del 62% a los 3 años, del 57% a los 4 años y del 42% a los 5 años. Las causas más frecuentes de defunción fueron ICC/*shock* (23; 48,9%), infección respiratoria (11; 23,4%) y otras causas no cardíacas (13; 27,7%). No se documentaron casos de muerte súbita, taquicardia ventricular o fibrilación en esta cohorte.

La edad y la mayor parte de variables biomédicas, geriátricas y ecocardiográficas se relacionaron con la mortalidad en los análisis univariantes. En el análisis multivariante, las variables clínicas independientes asociadas con el tiempo transcurrido hasta la muerte fueron la edad, un índice de comorbilidad de Charlson  $\geq 5$  y la fragilidad, el factor más importante (HR = 6,67; IC95%, 1,43-9,52) (*tabla 2*).

El análisis de supervivencia mostró que murieron el 69,4% de los pacientes frágiles, frente a solo el 9,5% de los no frágiles. La mediana de tiempo hasta la muerte en el caso de los pacientes frágiles fue de 2,52 (IC95%, 1,36-3,69) años. La de los no frágiles no se obtuvo (*figura 1*). La tasa general de supervivencia de estos pacientes fue del 76% al cabo de 1 año, el 54% a los 2 años, el 62% a los 3 años, el 32% a los 4 años y el 15% a los 5 años.

Asimismo se llevó a cabo un análisis de supervivencia utilizando un valor del índice de comorbilidad de Charlson  $\geq 5$  como valor discriminatorio; en el 8,7% de los pacientes se cumplió este criterio, y el 100% de estos fallecieron durante el seguimiento. La mediana de tiempo de supervivencia fue de 1,01 (IC95%, 0,36-1,67) años. Además, el 66,6% de la mortalidad se debió a una causa no cardíaca en estos pacientes (*figura 2*).

El área bajo la curva ROC del índice de comorbilidad de Charlson fue de 0,739 (IC95%, 0,646-0,832) (*figura 3*). La sensibilidad, la especificidad, los valores predictivos positivos y los valores

**Tabla 1**  
Características clínicas, geriátricas y ecocardiográficas de toda la población en estudio

	Todos (n = 104)	Frágiles (n = 62)	No frágiles (n = 42)	p
<i>Características clínicas</i>				
Mujeres	73 (70,2)	51 (82,3)	22 (52,4)	0,001*
Edad (años)	83,3 ± 8,8	87,1 ± 6,4	78,2 ± 8,9	0,034*
HTA	93 (89,4)	55 (88,7)	38 (90,5)	0,774
DM2	37 (35,6)	24 (38,7)	13 (31)	0,417
DLP	57 (54,8)	28 (45,2)	29 (69)	0,016*
Tabaquismo	2 (1,9)	1 (1,6)	1 (2,4)	0,780
EC	13 (12,5)	10 (16,1)	3 (7,1)	0,174
Insuficiencia renal	11 (10,6)	18 (29,0)	3 (7,1)	0,349
FA	45 (43,3)	32 (51,6)	13 (31)	0,037*
ECV	19 (18,3)	17 (27,4)	2 (4,8)	0,003*
Demencia	21 (20,2)	20 (32,3)	1 (2,4)	< 0,001*
EPOC	24 (23,1)	11 (17,7)	13 (31)	0,117
EuroSCORE	18,5 ± 14,5	24 ± 15,6	10,1 ± 6,9	< 0,001*
EuroSCORE ≥ 20%	33 (31,7)	28 (45,2)	5 (11,9)	
<i>Características ecocardiográficas</i>				
FEVI: normal > 50%	91 (87,5)	52 (83,9)	39 (92,9)	0,536
Gradiente valvular máximo	57,1 ± 22,8	58 ± 24,5	55,7 ± 20,1	0,61
Gradiente valvular medio	32,4 ± 13,3	32,9 ± 13,6	31,5 ± 13,05	0,578
Razón de integrales	0,23 ± 0,08	0,21 ± 0,08	0,25 ± 0,07	0,008*
AVA	0,78 ± 0,28	0,69 ± 0,25	0,88 ± 0,26	0,001*
AVA indexada	0,46 ± 0,17	0,42 ± 0,17	0,5 ± 0,14	0,025*
Índice sistólico	34,6 ± 11,6	30,4 ± 10,2	40,1 ± 11,01	< 0,001*
<i>Características geriátricas</i>				
Índice de Barthel	74,9 ± 29,3	58,8 ± 28,16	98,6 ± 3,5	< 0,001*
Índice de Charlson	3,1 ± 1,9	3,85 ± 1,93	2,26 ± 1,2	< 0,001*
Índice de Charlson ≥ 5	9 (8,7)	9 (14,5)	0	0,01

AVA: área valvular aórtica; DLP: dislipemia; DM2: diabetes mellitus tipo 2; EC: enfermedad coronaria; ECV: enfermedad cardiovascular; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FA: fibrilación auricular; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HTA: hipertensión arterial.

Los valores expresan n (%) o media ± desviación estándar.

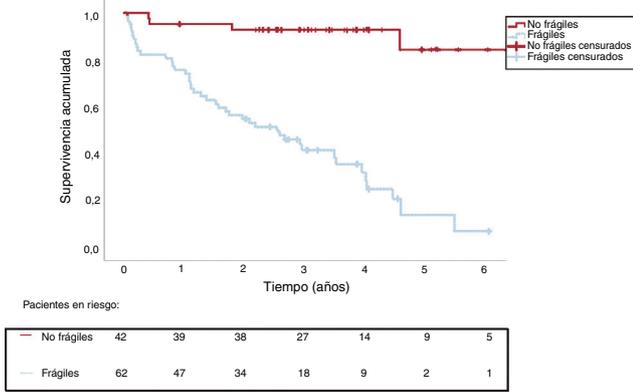
\* Variables estadísticamente significativas (p < 0,05).

**Tabla 2**  
Predictores independientes de mortalidad (análisis multivariante con regresión de Cox)

Características	Univariante		Multivariante	
	HR (IC95%)	p	HR (IC95%)	p
<i>Clínicas</i>				
Edad (< 85 frente a ≥ 85 años)	6,2 (1,06-1,18)	< 0,001*	2,47 (1,00-6,12)	0,049*
FA	2,06 (1,00-4,21)	0,049*		0,369
ECV	2,67 (1,20-5,51)	0,01*	—	0,271
Demencia	2,27 (1,08-4,75)	0,03*		0,532
Insuficiencia renal	3,34 (1,32-7,4)	0,01*		0,259
EuroSCORE (< 20 frente a ≥ 20%)	3,29 (1,61-6,72)	< 0,001*	—	0,522
<i>Geriátricas</i>				
Índice de Barthel	0,97 (0,96-0,98)	< 0,001*	—	0,315
Índice de Charlson (< 5 frente a ≥ 5)	6,66 (2,98-14,87)	< 0,001*	3,75 (1,47-9,52)	0,005*
Fragilidad	14,8 (3,51-62,69)	< 0,001*	6,67 (1,43-9,52)	0,016*
<i>Ecocardiográficas</i>				
FEVI	2,15 (0,95-4,85)	0,064*	—	0,466
Relación integral	0,01 (0,00-2,05)	0,09*	—	0,764
HAP	13,37 (2,85-62,61)	0,001*		0,495

ECV: enfermedad cardiovascular; FA: fibrilación auricular; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HAP: hipertensión arterial pulmonar; HR: cociente de riesgos instantáneos; IC95%: intervalo de confianza del 95%.

\* Variables asociadas con mortalidad en el análisis univariante (p < 0,10) y aquellas estadísticamente significativas en el análisis multivariante.



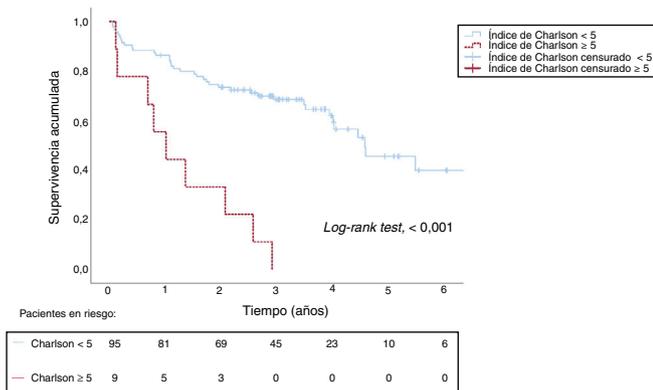
**Figura 1.** Supervivencia acumulada en función de la fragilidad: pacientes no frágiles (línea roja continua) frente a pacientes frágiles (línea azul discontinua) con estenosis aórtica grave y asintomática. La mediana de tiempo desde el diagnóstico de estenosis aórtica grave hasta la muerte fue de 2,52 años en pacientes frágiles.

predictivos negativos del índice de comorbilidad de Charlson relacionados con la mortalidad se muestran en la [tabla 3](#).

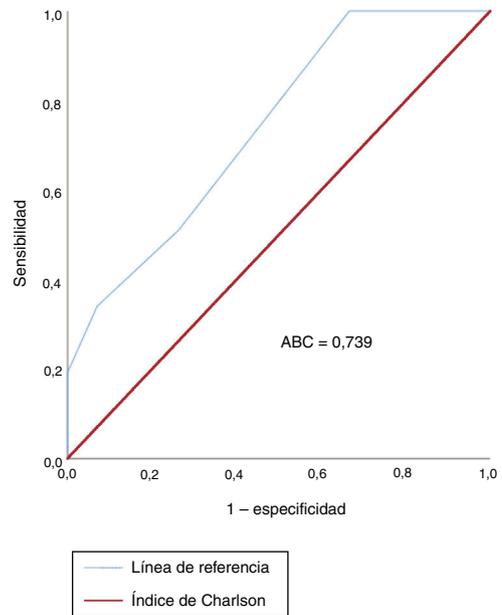
### DISCUSIÓN

Por primera vez, se definen varios predictores de mortalidad en pacientes geriátricos asintomáticos con EAo degenerativa grave, y destacan la edad, la fragilidad y un índice de comorbilidad de Charlson  $\geq 5$  como factores predictivos.

Las poblaciones geriátricas con EAo grave constituyen una carga importante por los costes considerables en atención sanitaria. En la población anciana, la EAo grave puede llegar a afectar al 4,6 y el 8,1% de los pacientes de más de 75 y más de 85 años respectivamente<sup>25,26</sup>. En la población del presente estudio se observaron elevadas prevalencias de fragilidad (59,6%), dependencia de moderada a grave (49%) y comorbilidades. Todos estos factores dificultan la detección de los primeros síntomas en la población anciana, que a menudo experimenta un inicio repentino de los síntomas<sup>27</sup>. Según una revisión de Génèreux et al.<sup>28</sup>, en las poblaciones con EAo asintomática grave, las tasas de supervivencia a 1 y a 5 años oscilan entre el 67 y el 97% y entre el 38 y el 83% respectivamente. En el presente estudio, la tasa general de supervivencia fue del 84% al cabo de 1 año y el 42% a los 5 años.



**Figura 2.** Supervivencia acumulada según el índice de Charlson: pacientes con un índice de Charlson  $< 5$  (línea azul continua) y un índice de Charlson  $\geq 5$  (línea roja discontinua) en pacientes con estenosis aórtica asintomática y grave. La mediana de tiempo desde el diagnóstico de estenosis aórtica grave hasta la muerte fue de 1,01 años en pacientes con un índice de Charlson  $\geq 5$ .



**Figura 3.** Análisis de la curva ROC del índice de Charlson. El ABC fue de 0,739. ABC: área bajo la curva.

Los resultados mostraron una tasa de supervivencia considerablemente inferior a la comunicada por Taniguchi et al. (el 58% a los 5 años) en un análisis retrospectivo<sup>29</sup>. Esta diferencia puede explicarse por la prevalencia aumentada de enfermedades concomitantes, así como por la mayor edad de la población ( $77,8 \pm 9,4$  frente a  $83,3 \pm 8,8$  años).

La comorbilidad es frecuente en los pacientes ancianos; influye en los análisis de riesgo-beneficio del riesgo quirúrgico, en los resultados tardíos tras las intervenciones y en la esperanza de vida independientemente de la enfermedad valvular<sup>30,31</sup>. De un modo similar a los resultados del presente estudio, Martínez-Sellés et al.<sup>18</sup> demostraron que en los pacientes con EAo grave y un índice de comorbilidad alto (índice de comorbilidad de Charlson  $\geq 5$ ) el pronóstico a corto plazo era malo, con una supervivencia media inferior a 1,5 años; la mortalidad se relacionó principalmente con causas no cardíacas y no pareció que los pacientes se beneficiaran del tratamiento intervencionista. El índice de comorbilidad de Charlson medio en ambos estudios fue muy parecido; no obstante, el número de pacientes con una comorbilidad elevada ( $\geq 5$ ) fue mayor en el estudio de Martínez-Sellés et al. que en este. Por otro lado, es importante mencionar que la población de Martínez-Sellés et al. estaba asintomática y que la edad de inclusión en el estudio fue mayor (80 frente a 70 años), lo cual también podría influir en la evolución de estos pacientes. Este índice muestra una asociación independiente con la mortalidad y una supervivencia media de 1 año en pacientes con un valor  $\geq 5$ . No obstante, es lógico considerar que un paciente anciano con 5 o más enfermedades concomitantes tendrá un pronóstico muy malo. Además, tal como se observó en la población del estudio, el grupo formado por pacientes frágiles sufría más comorbilidad y un mayor número de limitaciones en las actividades cotidianas que el grupo de pacientes no frágiles, lo que demuestra la interrelación de estos parámetros. Tal como Fried<sup>32</sup> describió, la fragilidad y la comorbilidad a menudo se superponen en los sujetos ancianos, lo que lleva a un deterioro de la capacidad funcional, que resulta en un mal pronóstico.

Cuando el índice de comorbilidad de Charlson se evaluó como un discriminador de la mortalidad para estos pacientes, se halló un área bajo la curva  $< 0,75$ . Un valor  $\geq 4$  tenía una especificidad del 100% pero una sensibilidad baja. Este hallazgo podría relacionarse con las

**Tabla 3**

Sensibilidad y especificidad del índice de Charlson como discriminador de la mortalidad

Valor discriminatorio del índice de Charlson	Sensibilidad (IC95%)	Especificidad (IC95%)	VPP (IC95%)	VPN (IC95%)
≤ 1 frente a > 1	0,84 (0,71-0,97)	0,47 (0,35-0,58)	0,40 (0,28-0,52)	0,87 (0,77-0,98)
≤ 2 frente a > 2	0,48 (0,31-0,66)	0,70 (0,59-0,80)	0,41 (0,25-0,56)	0,76 (0,66-0,86)
≤ 3 frente a > 3	0,39 (0,22-0,56)	0,89 (0,82-0,96)	0,60 (0,39-0,81)	0,77 (0,68-0,86)
≤ 4 frente a > 4	0,29 (0,13-0,45)	1,00 (0,94-1,00)	1,00 (0,92-1,00)	0,77 (0,69-0,85)
≤ 5 frente a > 5	0,19 (0,05-0,33)	1,00 (0,92-1,00)	1,00 (0,90-1,00)	0,75 (0,66-0,83)

IC95%: intervalo de confianza del 95%; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

limitaciones de este índice en los pacientes geriátricos<sup>33</sup>. El peso atribuido a cada una de las enfermedades no tiene correlación alguna con la carga de enfermedad que cada una de estas genera en la población geriátrica. Además, algunas de las enfermedades prevalentes e invalidantes que son causa de la gran mortalidad de la población anciana, como el parkinsonismo, la depresión o la cardiopatía isquémica sin infarto, no se incluyen en este índice.

La prevalencia de fragilidad fue muy alta en la población del estudio; en total, el 59,6% cumplía los criterios de fragilidad, comparado con el 49,3% del estudio de Rodríguez et al.<sup>34</sup>. Las medidas de fragilidad, incluso después de ajustar por edad y comorbilidad, son muy predictivas de malos resultados: defunción, discapacidad y hospitalización en pacientes con enfermedad cardiovascular<sup>10,35</sup>. Con respecto a la EAo, se ha demostrado que la fragilidad se relaciona con un mayor número de ingresos por ICC<sup>34</sup>. Según los resultados del estudio, los principales factores asociados con fragilidad son la edad avanzada, el sexo femenino, una carga de enfermedad alta, la discapacidad y el deterioro cognitivo<sup>31,36</sup>. Los pacientes frágiles mostraron fracciones reducidas de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad como consecuencia de la desnutrición proteico-calórica y la pérdida de masa muscular debido al reposo en cama, la sarcopenia y el ingreso hospitalario prolongado. Se observó una prevalencia aumentada de fibrilación auricular en la población en estudio, causante de influencias adversas en la morbilidad y la mortalidad<sup>35</sup>.

Los resultados demostraron que la fragilidad es un factor independiente de mortalidad. En total, el 69,4% de los pacientes frágiles fallecieron, con una mediana de supervivencia de 2,52 (IC95%, 1,36-3,69) años; la tasa de supervivencia a 5 años fue del 15%. Estos resultados son considerablemente inferiores a los de otros estudios realizados en la población general que no incluyeron la fragilidad<sup>28,29</sup>. Se ha demostrado ampliamente la importancia de la fragilidad como marcador pronóstico, la cual aparece como una herramienta cardiovascular vital y como uno de los principales componentes del proceso de toma de decisiones. Actualmente, la evaluación de la fragilidad es esencial para los pacientes que se someten a cirugía, en especial los que son candidatos a TAVI<sup>12,30</sup>. Prácticamente entre el 40% y el 50% de los pacientes que se someten a TAVI muestran malos resultados de salud, bien porque fallecen o porque su estado clínico no mejora<sup>37,38</sup>. No obstante, la fragilidad no debería ser una razón para la exclusión en todos los casos porque la EAo puede ser una de las causas de fragilidad y hay aspectos de esta que pueden ser reversibles. Así pues, en la población a estudio, cuatro pacientes (6,5%) con fragilidad se sometieron finalmente a TAVI con éxito, sobreviviendo al finalizar el seguimiento. En este sentido, los programas de rehabilitación podrían evitar algunos episodios de ICC y mejorar el pronóstico de las intervenciones invasivas<sup>39</sup>.

Sería interesante considerar si los parámetros actualmente utilizados para evaluar la fragilidad son válidos para los pacientes enfermos y debilitados. Quizá se debería tener en cuenta otros marcadores de la fragilidad avanzada o la discapacidad (incapacidad para andar, albúmina baja, dependencia en actividades

cotidianas) para una mejor discriminación del riesgo<sup>40</sup>. Recientemente, los investigadores del estudio FRAILTY-AVR han demostrado que, tanto en TAVI como en el RVAo, el conjunto de indicadores esencial, que incluye debilidad de las extremidades inferiores, deterioro cognitivo, anemia e hipoalbuminemia, proporciona el valor predictivo más alto de mortalidad a 1 año y era el mejor predictor de empeoramiento de la discapacidad a 1 año y de la mortalidad a 30 días<sup>41</sup>.

Acorde con otros estudios, los pacientes ancianos a menudo fueron infratratados<sup>42,43</sup>. En la población en estudio, la principal razón era el rechazo del equipo cardiológico debido a la considerable fragilidad, dependencia o comorbilidad grave. Solo el 40,6% de los pacientes que presentaban síntomas eran remitidos a tratamiento invasivo. Se realizó tratamiento invasivo al 45% de la cohorte del registro PEGASO; esta proporción es similar al resultado del presente estudio<sup>43</sup>. En un estudio de lung et al.<sup>42</sup>, se sometió a cirugía al 67% de los pacientes ancianos con EAo sintomática grave; el porcentaje fue superior al del presente estudio, pero los pacientes eran más jóvenes y la valoración de la fragilidad no se incluyó en el estudio. De hecho, la supervivencia de la población en nuestro estudio se vio afectada cuando a los pacientes que presentaban síntomas se les negó el tratamiento invasivo.

En la población del estudio, en un principio no se consideró el recambio valvular debido a la ausencia de síntomas. Sin embargo, cuando aparecieron síntomas los pacientes fueron rechazados por su estado de fragilidad. La necesidad de evaluar la fragilidad en el momento de establecer el diagnóstico de EAo grave, independientemente de los síntomas, es crucial en esta población. Hasta la fecha, la puntuación de fragilidad ha servido para decidir si se trata a un paciente sintomático; los resultados del presente estudio demuestran que una evaluación temprana de los pacientes con EAo asintomática podría mejorar la tasa de mortalidad y los resultados del tratamiento invasivo. En este sentido, el cuestionario FRAIL puede ser útil para el cribado de esta población<sup>14</sup>.

Se propone una actitud más restrictiva con respecto a los pacientes ancianos que requieren recambio valvular para mejorar los resultados de mortalidad. El cribado de fragilidad en pacientes con EAo grave asintomática permite personalizar este enfoque, independientemente de que implique un tratamiento más agresivo o la aplicación de medidas de rehabilitación para revertir aspectos mejorables de la fragilidad.

La fragilidad puede ser difícil de identificar<sup>44</sup>. La debilidad, la movilidad reducida y las limitaciones en la realización de actividades físicas cotidianas son frecuentes en pacientes frágiles, pero también podrían ser secundarias a la EAo. En consecuencia, la fragilidad en pacientes que refieren estar asintomáticos por una posible adaptación de su enfermedad podría ser una manifestación de la EAo. Teniendo en cuenta las pruebas, es crucial crear equipos multidisciplinarios centrados en los pacientes cardíacos geriátricos. Se requieren futuros estudios basados en programas específicos que ayuden a revertir la fragilidad y mejorar los resultados del tratamiento invasivo en esta población.

## Limitaciones

Este estudio tiene algunas limitaciones. El tamaño de la muestra es discreto, pero similar al de otros estudios de evolución natural de la enfermedad cardiaca valvular. Los pacientes incluidos en el estudio procedían de un hospital con una población geriátrica numerosa, lo cual podría asociarse con una dependencia y una fragilidad aumentadas en la población del estudio. El cuestionario FRAIL sirvió para evaluar la fragilidad; no obstante, este instrumento no es el más preciso y es posible que haya sobrestimado el número de pacientes frágiles. En el caso concreto del presente estudio, este cuestionario fue lo más apropiado por su simplicidad y su fiabilidad como prueba de cribado. Además, según otros estudios<sup>35</sup>, se clasificó a los pacientes como frágiles y no frágiles, lo cual facilitó el análisis. No se incluyó a los pacientes prefrágiles, que se hallan en situación anterior a la fragilidad, y la intervención también habría podido modificar su pronóstico. Para evitar la subjetividad del entrevistador y el sesgo, habría sido deseable integrar un equipo multidisciplinario para realizar una mejor evaluación geriátrica de los pacientes. Por otro lado, durante el seguimiento, algunos pacientes terminaron por someterse a la cirugía de RVAo o a TAVI, lo cual influyó en el curso de la enfermedad y los resultados o la mortalidad. Asimismo, a algunos pacientes con síntomas se les denegó el tratamiento invasivo, lo que pudo afectar a la supervivencia de la población.

Se ha comprobado que el EuroSCORE logístico es insuficiente para predecir episodios en los pacientes ancianos con EAo grave. En este sentido, parece que el EuroSCORE II es más fiable; no obstante, aún no se hallaba disponible cuando empezó la inscripción de pacientes para el estudio<sup>45</sup>.

Muchos de los pacientes no pudieron someterse a pruebas de esfuerzo por falta de adaptación a la cinta de correr, por trastornos articulares o por alteración visual, de modo que únicamente un pequeño número de pacientes se sometieron a esta prueba. Los péptidos natriuréticos de los pacientes tampoco se determinaron de manera sistemática. Aunque pueden ser útiles para la toma de decisiones, no son demasiado específicos en la población anciana y deberían usarse con prudencia<sup>46</sup>.

Los pacientes que no habían fallecido al final del estudio se trataron como censurados. Por último, fue una sorpresa que no se registraran episodios de arritmias o muerte súbita. Puede que en los pacientes ancianos la evolución de la enfermedad sea distinta. La comorbilidad y la fragilidad podrían desempeñar un papel importante en la modificación de las causas cardiacas clásicas de la mortalidad relacionada con enfermedad aórtica degenerativa.

## CONCLUSIONES

Entre los factores de riesgo que influyen en la población anciana con EAo asintomática grave, la fragilidad es una condición frecuente y fue una de las principales razones para denegar el tratamiento invasivo cuando procedía. Este síndrome geriátrico fue un importante factor independiente de mortalidad y mal pronóstico. La mortalidad también se asoció con la edad y un índice de comorbilidad de Charlson  $\geq 5$ , pero esta escala no es sensible en pacientes geriátricos.

## FINANCIACIÓN

Este estudio fue financiado en parte por subvenciones (a M. Ramos y a M. Quezada) de la VII Convocatoria del Banco de Santander y la Universidad Alfonso X el Sabio. Además, este estudio fue cofinanciado por el Ministerio de Sanidad de la Junta de Andalucía en el marco de la Iniciativa Territorial Integrada, número

de expediente PI-0048-2017, y el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER) dentro del Programa Operativo en Andalucía, FEDER 2014-2020.

## CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

### ¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- Se ha demostrado ampliamente el papel de la fragilidad como útil para orientar el proceso de toma de decisiones en pacientes sintomáticos con EAo.
- Evaluar la fragilidad permitirá evitar procedimientos inútiles y seleccionar a los mejores candidatos a TAVI.
- No obstante, la EAo puede ser la causa de la fragilidad y hay aspectos de esta que pueden ser reversibles con el tratamiento apropiado.
- Evaluar la fragilidad no es algo que suele hacerse hasta que se considera la posibilidad de una intervención.
- Los pacientes ancianos con gran número de enfermedades concomitantes tienen mal pronóstico a corto plazo y no parece que se beneficien del tratamiento intervencionista.

### ¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- Hay una gran prevalencia de fragilidad en los pacientes ancianos con EAo grave, a pesar de la falta de síntomas limitantes. La fragilidad puede enmascarar síntomas en esta población y podría ser una manifestación de enfermedad avanzada.
- La fragilidad es un marcador de mortalidad y mal pronóstico independientemente de los síntomas.
- Sería útil realizar un cribado de la fragilidad en el momento de establecer el diagnóstico de EAo para identificar a los candidatos a una nueva evaluación geriátrica integral.
- Identificar a los pacientes frágiles lo antes posible llevará a tomar las medidas apropiadas para revertir la fragilidad.
- El índice de comorbilidad de Charlson no es muy sensible en esta población.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Rosenhek R, Zilberszac R, Schemper M, et al. Natural history of very severe aortic stenosis. *Circulation*. 2010;121:151–156.
2. Lancellotti P, Donal E, Magne J, et al. Risk stratification in asymptomatic moderate to severe aortic stenosis: the importance of the valvular, arterial and ventricular interplay. *Heart*. 2010;96:1364–1371.
3. Morley JE, Vellas B, van Kan A, et al. Frailty consensus: A call to action. *J Am Med Dir Assoc*. 2013;14:392–397.
4. Stortecky S, Schoenenberger AW, Moser A, et al. Evaluation of multidimensional geriatric assessment as a predictor of mortality and cardiovascular events after transcatheter aortic valve implantation. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012;5:489–496.
5. Green P, Woglom AE, Genereux P, et al. The impact of frailty status on survival after transcatheter aortic valve replacement in older adults with severe aortic stenosis: a single-center experience. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012;5:974–981.
6. Schoenenberger AW, Stortecky S, Neumann S, et al. Predictors of functional decline in elderly patients undergoing transcatheter aortic valve implantation (TAVI). *Eur Heart J*. 2013;34:684–692.

7. Lee DH, Buth KJ, Martin BJ, Yip AM, Hirsch GM. Frail patients are at increased risk for mortality and prolonged institutional care after cardiac surgery. *Circulation*. 2010;121:973–978.
8. Afilalo J, Eisenberg MJ, Morin JF, et al. Gait speed as an incremental predictor of mortality and major morbidity in elderly patients undergoing cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:1668–1676.
9. Sündermann S, Dademasch A, Praetorius J, et al. Comprehensive assessment of frailty for elderly high-risk patients undergoing cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011;39:33–37.
10. Afilalo J, Karunanathan S, Eisenberg MJ, et al. Role of frailty in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 2009;103:1616–1621.
11. Osnabrügge RL, Arnold SV, Reynolds MR, et al. Health status after transcatheter aortic valve replacement in patients at extreme surgical risk Results from the CoreValve U.S. trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8:315–323.
12. Otto CM, Kumbhani DJ, Alexander KP, et al. 2017 ACC expert consensus decision pathway for transcatheter aortic valve replacement in the management of adults with aortic stenosis: a report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:1313–1346.
13. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2017 AHA/ACC focused update of the 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2017;135:1159–1195.
14. 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;72:63–71.
15. Tarro Genta F, Tidu M, Bouslenko Z, et al. Cardiac rehabilitation after transcatheter aortic valve implantation compared to patients after valve replacement. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2017;18:114–120.
16. Bernal E, Ariza-Solé A, Bayés-Genis A, et al. Management of nonagenarian patients with severe aortic stenosis: the role of comorbidity. *Heart Lung Circ*. 2017;27:219–226.
17. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40:373–383.
18. Martínez-Sellés M, Díez-Villanueva P, Sánchez-Sendin D, et al. PEGASO Registry Group. Comorbidity and intervention in octogenarians with severe symptomatic aortic stenosis. *Int J Cardiol*. 2015;189:61–66.
19. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017;38:2739–2791.
20. Roques F, Michel P, Goldstone AR, Nashef SA. The logistic EuroSCORE. *Eur Heart J*. 2003;24:881–882.
21. Romero-Ortuno R. The SHARE operationalized frailty phenotype: a comparison of two approaches. *Eur Geriatr Med*. 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eurger.2013.04.003>.
22. Malmstrom TK, Miller DK, Morley JE. A comparison of four frailty models. *J Am Geriatr Soc*. 2014;62:721–726.
23. Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel Index. *Md State Med J*. 1965;14:61–65.
24. Galè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS); Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC) International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2016;37:67–119.
25. Lindroos M, Kupari M, Heikkilä J, et al. Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: an echocardiographic study of a random population sample. *J Am Coll Cardiol*. 1993;21:1220–1225.
26. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, et al. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet*. 2006;368:1005–1011.
27. Zilberszac R, Gabriel H, Schemper M, Lauffer G, Maurer G, Rosenhek R. Asymptomatic Severe Aortic Stenosis in the Elderly. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10:43–50.
28. Généreux P, Stone GW, O’Gara PT, et al. Natural History Diagnostic Approaches, and Therapeutic Strategies for Patients With Asymptomatic Severe Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:2263–2288.
29. Taniguchi T, Morimoto T, Shiomi H, et al.; CURRENT AS Registry Investigators. Initial surgical versus conservative strategies in patients with asymptomatic severe aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:2827–2838.
30. Díez-Villanueva P, Salamanca J, Rojas A, Alfonso F. Importance of frailty and comorbidity in elderly patients with severe aortic stenosis. *J Geriatr Cardiol*. 2017;14:379–382.
31. Puri R, lung B, Cohen DJ, et al. TAVI or No TAVI: identifying patients unlikely to benefit from transcatheter aortic valve implantation. *Eur Heart J*. 2016;37:2217–2225.
32. Fried LP, Ferrucci L, Darer J, et al. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. *J Gerontol A BiolSci Med Sci*. 2004;59:255–263.
33. Abizanda Soler P, Paterna Mellinas G, Martínez Sánchez E, López Jiménez E. Evaluación de la comorbilidad en la población anciana: utilidad y validez de los instrumentos de medida. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2010;45:219–228.
34. Rodríguez C, Paredes E, Ferrero AI, et al. The frailty syndrome and mortality among very old patients with symptomatic severe aortic stenosis under different treatments. *Int J Cardiol*. 2016;224:125–131.
35. Ramos M, Quezada DM, Ayala R, Gómez-Pavón FJ, Jaramillo J, Toro R. Aortic stenosis prognosis in older patients: frailty is a strong marker of early congestive heart failure admissions. *Eur Geriatr Med*. 2019;10:483–491.
36. Gómez-Pavón J, Martín I, Baztán-Cortés JJ, et al. Grupo de expertos de las Sociedades Científicas; Grupo de expertos de las Administraciones de Sanidad. Prevención de la dependencia en las personas mayores. Preventing dependency in the elderly. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2007;42:15–56.
37. Leon MB, Smith CR, Mack M, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*. 2010;363:1597–1607.
38. Mack MJ, Stoler R. Intervention for Aortic Stenosis: The Measurement of Frailty Matters. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:701–703.
39. Retegui G, Ogalla S, Pérez R, Cobo M, Marín J, Ruiz M. Evolución de pacientes ancianos ingresados por estenosis aórtica severa y rechazados para intervención quirúrgica. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2010;45:335–338.
40. Afilalo J, Alexander KP, Mack MJ, Maurer MS, Green P, Allen LA. Frailty assessment in the cardiovascular care of older adults. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:747–762.
41. Afilalo J, Lauck S, Kim DH, et al. Frailty in older adults undergoing aortic valve replacement: The FRAILTY-AVR study. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:689–700.
42. lung B, Cachier A, Baron G, et al. Decision making in elderly patients with severe aortic stenosis: why are so many denied surgery? *Eur Heart J*. 2005;26:2714–2720.
43. Martínez-Sellés M, Gómez Doblás JJ, Carro Hevia A, et al. Prospective registry of symptomatic severe aortic stenosis in octogenarians: a need for intervention. *J Intern Med*. 2014;275:608–620.
44. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A BiolSci Med Sci*. 2001;56:146–156.
45. Nashef S, Roques F, Sharples L, et al. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012;41:1–12.
46. Cimadevilla C, Cueff C, Hekimian G, et al. Prognostic value of B-type natriuretic peptide in elderly patients with aortic valve stenosis: the COFRASA-GENERAC study. *Heart*. 2013;99:461–467.