

Artículo original

Impacto pronóstico del abordaje intervencionista en el paciente muy anciano con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST

Iñaki Villanueva-Benito*, Itziar Solla-Ruíz, Emilio Paredes-Galán, Óscar Díaz-Castro, Francisco E. Calvo-Iglesias, Jose A. Baz-Alonso y Andrés Íñiguez-Romo

Servicio de Cardiología, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Hospital Meixoeiro, Vigo, Pontevedra, España

Historia del artículo:

Recibido el 2 de diciembre de 2010

Aceptado el 19 de abril de 2011

On-line el 23 de julio de 2011

Palabras clave:

Síndrome coronario agudo
Enfermedad coronaria
Coronariografía
Cardiología intervencionista
Ancianos
Geriatría
Pronóstico
Supervivencia

RESUMEN

Introducción y objetivos: En el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST de riesgo intermedio o alto, las guías de actuación clínica recomiendan la realización de coronariografía con intención de revascularizar. Sin embargo, para los pacientes muy ancianos la evidencia que avala esta recomendación es muy escasa.

Métodos: Analizamos retrospectivamente a todos los pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST y edad ≥ 85 años ingresados en un único centro entre 2004 y 2009. Mediante *propensity score*, emparejamos 1:1 a los pacientes con abordaje intervencionista con aquellos en que se decidió manejo conservador. Se comparó la supervivencia y la supervivencia libre de eventos isquémicos.

Resultados: Se incluyó a 228 pacientes consecutivos (media de edad 88 [intervalo, 85-101] años). Se decidió abordaje intervencionista en 100 pacientes (128 con manejo conservador). Los enviados a abordaje intervencionista eran más jóvenes y más frecuentemente varones y tenían menos comorbilidad, menos demencia y menos frecuentemente elevación de troponina. Se emparejó a 63 pacientes del grupo de abordaje intervencionista con 63 del grupo de manejo conservador mediante *propensity score*.

En el seguimiento a 3 años de los pacientes emparejados, el grupo de abordaje intervencionista presentó mayor supervivencia (*log rank test* = 4,24; *p* = 0,039) y mayor supervivencia libre de eventos isquémicos (*log rank test* = 8,63; *p* = 0,003). En la población total, ajustando por quintiles de *propensity score*, el abordaje intervencionista se relacionó con mayor supervivencia (*hazard ratio* = 0,52; intervalo de confianza del 95%, 0,32-0,85) y mayor supervivencia libre de eventos isquémicos (*hazard ratio* = 0,48; intervalo de confianza del 95%, 0,32-0,74).

Conclusiones: Casi todos los pacientes muy ancianos ingresados por síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST están en riesgo intermedio-alto. En estos pacientes, el abordaje intervencionista se relaciona con mayor supervivencia y mayor supervivencia libre de eventos isquémicos.

© 2010 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Prognostic Impact of Interventional Approach in Non-ST Segment Elevation Acute Coronary Syndrome in Very Elderly Patients

ABSTRACT

Introduction and objectives: In moderate or high risk non-ST segment elevation acute coronary syndrome, clinical practice guidelines recommend a coronary angiography with intent to revascularize. However, evidence to support this recommendation in very elderly patients is poor.

Methods: All patients over 85 years old admitted to our hospital between 2004 and 2009 with a diagnosis of non-ST segment elevation acute coronary syndrome were retrospectively included. Using a propensity score, patients undergoing the interventional approach and those undergoing conservative management were matched and compared for survival and survival without ischemic events.

Results: We included 228 consecutive patients with a mean age of 88 years (range: 85 to 101). Those in the interventional approach group (*n* = 100) were younger, with a higher proportion of males and less comorbidity, less cognitive impairment and lower troponin I levels compared with patients in the conservative management group (*n* = 128). We matched 63 patients from the interventional approach group and 63 from the conservative management group using propensity score.

In the matched patients, the interventional approach group exhibited better survival (*log rank* 4.24; *P* = .039) and better survival free of ischemic events (*log rank* 8.63; *P* = .003) at the 3-year follow-up. In the whole population, adjusted for propensity score quintiles, the interventional approach group had lower

Keywords:

Acute Coronary Syndrome
Coronary artery disease
Coronary angiography
Interventional cardiology
The Elderly
Geriatric medicine
Prognosis
Survival

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

DOI: 10.1016/j.recesp.2011.06.006, Rev Esp Cardiol. 2011;64:847-8.

* Autor para correspondencia: Donibane Garazi 4, 3C, 20018 San Sebastián, Guipuzcoa, España.

Correo electrónicos: ivillanu@hotmail.com, inaki.villanuevabenito@osakidetza.es (I. Villanueva-Benito).

mortality (hazard ratio 0.52; 95% confidence interval: 0.32-0.85) and a better survival free of ischemic events (hazard ratio 0.48; 95% confidence interval: 0.32-0.74).

Conclusions: Nearly all the very elderly patients admitted with non-ST segment elevation acute coronary syndrome were of moderate or high risk. In these patients, the interventional approach was associated with overall better survival and better survival free of ischemic events.

Full English text available from www.revespcardiologia.org

© 2010 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Abreviaturas

AI: abordaje intervencionista
 ECAM: eventos cardiovasculares adversos mayores
 MC: manejo conservador
 PS: *propensity score*
 SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST

INTRODUCCIÓN

La incidencia de cardiopatía isquémica aumenta con la edad y, dado que en la última década se ha producido un envejecimiento progresivo de la población¹, los pacientes ancianos representan un porcentaje cada vez mayor de las hospitalizaciones por síndrome coronario agudo. Según el registro GRACE (*Global Registry of Acute Coronary Events*), se estima que cerca del 20% de pacientes que sufren un evento coronario agudo tienen más de 75 años y un 6% tiene más de 85 años². Esta prevalencia contrasta con la baja representación de estos pacientes en los ensayos clínicos. Sólo un 9% de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos realizados entre los años 1991 y 2000 tenían más de 75 años³.

Los pacientes que se incluye en los ensayos clínicos están altamente seleccionados debido a los estrictos criterios de inclusión⁴, y los registros también pueden seleccionar a pacientes de menor riesgo y con menos comorbilidad que en la vida real⁵. Por lo tanto, la aplicabilidad de los resultados de los ensayos clínicos e incluso de los registros puede ser escasa en la práctica clínica en los pacientes muy ancianos y comórbidos.

Las guías de la Sociedad Europea de Cardiología⁶ hacen hincapié en la estratificación de riesgo para la toma de decisiones terapéuticas. Para los pacientes con riesgo moderado-alto, se recomienda realización sistemática de coronariografía, y para los que tienen riesgo bajo, solamente en caso de isquemia recurrente o test de isquemia positivo. La infrautilización del intervencionismo en los pacientes en alto riesgo se ha asociado a un peor pronóstico en nuestro medio⁷. En este sentido, el subgrupo de pacientes muy ancianos es el que presenta más riesgo y mortalidad⁸, por lo que son los que más se pueden beneficiar de dicha terapia. Sin embargo, son precisamente estos pacientes los que presentan mayor riesgo de sufrir complicaciones en los procedimientos invasivos. Esto puede contribuir a que en la práctica clínica diaria su manejo sea menos agresivo y se beneficien en menor medida de los tratamientos recomendados por las guías, incluida la realización de coronariografía^{9,10}.

Hay pocos datos comparativos y no existen estudios aleatorizados acerca del tratamiento del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST) en los pacientes muy ancianos. Nuestro objetivo es evaluar si el abordaje intervencionista (AI), que definimos como realización de coronariografía durante el ingreso con intención de revascularizar, es mejor que el manejo conservador (MC) en estos pacientes, analizando las complicaciones durante la hospitalización y el pronóstico a medio plazo.

MÉTODOS

Se llevó a cabo un análisis retrospectivo de los pacientes ingresados consecutivamente entre el 1 de enero de 2004 y el 31 de diciembre de 2009 con el diagnóstico de SCASEST, con una edad ≥ 85 años. El estudio se realizó en un único hospital con laboratorio de hemodinámica.

Incluimos a todos los pacientes hospitalizados con diagnóstico de SCASEST: dolor torácico de características isquémicas y carácter inestable (en reposo, de esfuerzo de nueva aparición en el último mes o disminución del umbral en el último mes), acompañado o no de elevación de marcadores de daño miocárdico y cambios en el electrocardiograma (ECG) diferentes de la elevación persistente del segmento ST o bloqueo de rama izquierda de nueva aparición.

Se llevó a cabo una revisión de las historias clínicas y las bases de datos electrónicas hospitalarias. Se generó una base de datos con más de 200 variables referentes a características demográficas, antecedentes personales, características clínicas, exploración física, valores analíticos, características del ECG y del manejo terapéutico. De los pacientes que fueron sometidos a intervencionismo, se registraron variables angiográficas y características del procedimiento.

Se calculó el índice de comorbilidad de Charlson sin edad¹¹ en el momento del ingreso, usando el punto de corte > 3 puntos para definir un nivel alto de comorbilidad.

Se estratificó el riesgo de todos los pacientes mediante el *score* de riesgo GRACE en el momento del ingreso, según la recomendación de las guías de la Sociedad Europea de Cardiología^{6,12}. Se utilizó el punto de corte de más de 109 puntos para definir riesgo intermedio y más de 140 puntos para definir riesgo alto^{6,12}.

Se registraron las complicaciones ocurridas durante la hospitalización: insuficiencia renal, hemorragias TIMI o necesidad de transfusión, ocurrencia de nuevo infarto de miocardio, accidentes isquémicos cerebrales o muerte.

Definiciones

Se definió éxito en el procedimiento como un resultado final con la arteria tratada abierta, con estenosis residual $< 50\%$ y con flujo final TIMI III, en ausencia de complicaciones (disección o perforación coronaria).

La función renal se calculó mediante la estimación del filtrado glomerular renal con la fórmula de MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*)¹³. Se definió deterioro de la función renal al alta como un empeoramiento del valor de creatinina $> 0,5$ g/dl respecto al valor del ingreso.

Se definió como isquemia recurrente la recurrencia del dolor anginoso durante la hospitalización aunque no se demostraran cambios eléctricos o reelevación de troponina.

Se consideraron las hemorragias TIMI según lo definido previamente¹⁴, como hemorragia mayor a cualquier hemorragia intracranial o hemorragia clínica que se acompaña de un descenso del valor de hemoglobina ≥ 5 g/dl, y hemorragia menor, la hemorragia clínica que se acompaña de un descenso del valor de hemoglobina entre 3 y 5 g/dl. Se registró asimismo la necesidad

de transfusión de algún concentrado de hematíes durante la hospitalización.

Se definió como infarto de miocardio la nueva elevación de troponina asociada a un nuevo episodio clínico, y como ictus un nuevo déficit neurológico acompañado de prueba de imagen compatible (tomografía computarizada o resonancia magnética).

Todos los seguimientos se llevaron a cabo en octubre de 2010, mediante revisión de historias clínicas, bases de datos hospitalarias y contacto telefónico. Se definió como evento la combinación de muerte por cualquier causa o evento cardiovascular adverso mayor (ECAM): reingreso por nuevo síndrome coronario agudo, necesidad de nueva revascularización o ictus durante el seguimiento. Se registraron también los reingresos por insuficiencia cardíaca o hemorragia.

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se expresan como media \pm desviación estándar; se utilizó el test de la *t* de Student para la comparación entre los dos grupos. Las cualitativas se expresan como porcentaje y se compararon mediante el test de la χ^2 o el test exacto de Fisher si el valor esperado en alguna casilla era < 5 .

Dado que los pacientes de nuestro estudio no fueron aleatorizados, esperamos un sesgo significativo entre ambos grupos. Para minimizar este sesgo utilizamos la metodología del *propensity score* (PS)¹⁵. Construimos un modelo de regresión logística no parsimonioso en el que la variable dependiente fue la realización de cateterismo cardíaco durante el ingreso y como variables independientes introdujimos las que presentaron diferencias significativas en el análisis univariable y varias comorbilidades que se relacionan con la mortalidad. Las covariables introducidas en el modelo fueron: edad, sexo, dislipemia, infarto previo, hemoglobina, valvulopatía significativa conocida, recurrencia de angina, ictus previo, arteriopatía periférica, demencia, insuficiencia renal, índice de comorbilidad de Charlson, troponina I positiva y el *score* GRACE. El modelo construido presentó buena discriminación entre ambos grupos, con un estadístico *c* de 0,854 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,804-0,903). La distribución del PS en cada grupo se muestra en la *figura 1*.

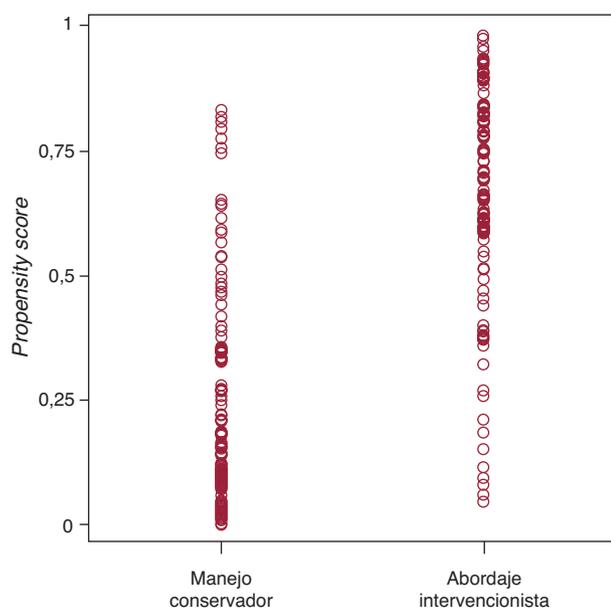


Figura 1. Distribución del *propensity score* según grupo de tratamiento. Grupo manejo conservador: mediana, 0,18 [0,076-0,476]. Grupo abordaje intervencionista: mediana, 0,68 [0,51-0,84].

Utilizamos la probabilidad estimada por el modelo de recibir AI de dos maneras:

- En primer lugar emparejamos a los pacientes de ambos grupos 1:1 sin reemplazamiento, en función de dicha probabilidad. La condición para cada pareja fue que la diferencia entre las probabilidades estimadas por el modelo fuese menor del 20% de la desviación estándar de las probabilidades. En nuestra serie la desviación estándar de las probabilidades fue 0,3 (20% = 0,06)¹⁶.

Para valorar si el emparejamiento equilibraba las características basales entre los dos grupos usamos la diferencia estandarizada¹⁷ (*tabla 1*). Valores absolutos pequeños ($\leq 10\%$) respaldan el supuesto de equilibrio entre ambos grupos¹⁸.

La supervivencia fue analizada mediante el método de Kaplan-Meier, usando el *log rank test* para la comparación entre ambos grupos.

- En segundo lugar, clasificamos a todos los pacientes en quintiles en función de la probabilidad pronosticada por el modelo. Calculamos las *hazard ratio* (HR) de los eventos en el seguimiento mediante la regresión de Cox ajustando por los quintiles de PS. Calculamos también las HR ajustando por los años de ingreso (2004-2006 frente a 2007-2009).

Se consideró un resultado estadísticamente significativo si $p < 0,05$. Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS versión 15.0 para Windows (SPSS Inc.; Chicago, Illinois, Estados Unidos).

RESULTADOS

En total, 228 pacientes con 85 años o más ingresaron en el hospital con diagnóstico de SCASEST durante el periodo de análisis: 182 (79,8%) con infarto agudo de miocardio sin elevación del ST, 10 pacientes (4,4%) con descenso de ST sin elevación de troponina y 36 (15,8%) con dolor torácico compatible con angina inestable sin infradesnivel del ST ni elevación de marcadores. Se realizó prueba de detección de isquemia en 9 pacientes (8, ergometría convencional; 1, ecocardiograma de estrés), que fue positiva en 3 pacientes. Estos 3 pacientes y 2 con ergometría negativa fueron remitidos a cateterismo. Se realizó ecocardiograma al ingreso a 189 (82,9%) pacientes (el 78,1% de los pacientes del grupo MC y el 89% del grupo AI; $p = 0,04$).

Según la escala GRACE, 189 pacientes (82,9%) tenían riesgo alto; 34 (14,9%), riesgo intermedio, y 5 (2,2%), riesgo bajo. De estos 5 pacientes, 4 presentaron recurrencia de angina durante el ingreso; por lo tanto, 227 pacientes (99,6%) de nuestra serie tenían indicación de cateterismo según las guías de práctica clínica⁶.

La decisión de realizar coronariografía se tomó a juicio del médico responsable de cada paciente. En un total de 100 pacientes se optó por AI y en 128, MC.

Los pacientes a los que se manejó invasivamente eran más jóvenes y más frecuentemente varones y tenían mayor prevalencia de dislipemia, antecedente de insuficiencia cardíaca, IAM y revascularización. Los pacientes manejados de forma conservadora tenían más frecuentemente fibrilación auricular, más prevalencia de demencia y mayor comorbilidad. En el momento de la presentación, los pacientes manejados invasivamente tenían un perfil de riesgo menor, con menos presencia de troponina positiva y una clase Killip menor, aunque no hubo diferencias en la fracción de eyección ni en la proporción de pacientes de riesgo en la escala GRACE. Los pacientes con isquemia recurrente durante el ingreso recibieron con más frecuencia AI. En la *tabla 1* se describen las diferencias en las características basales entre los dos grupos.

A medida que transcurrieron los años del estudio, se hizo más frecuente la decisión de enviar a los pacientes a coronariografía.

Tabla 1
Características de la población basal y tras emparejamiento en el grupo de manejo conservador y abordaje intervencionista

	Población total			Población emparejada		
	MC (N = 128)	AI (N = 100)	p	MC (N = 63)	AI (N = 63)	Diferencia estandarizada, %
Edad (años)	89 ± 3,4	87 ± 2,4	< 0,001	87,4 ± 2,5	87,3 ± 2,8	3,8
Edad > 90 años	50/128 (39,1)	11/100 (11)	< 0,001	10/63 (15,9)	10/63 (15,9)	0
Mujeres	85/128 (66,4)	46/100 (46)	0,002	34/63 (54)	36/63 (57,1)	6,2
Factores de riesgo cardiovascular						
Hipertensión	95/128 (74,2)	79/100 (79)	0,69	48/63 (76,2)	49/63 (77,8)	3,8
Diabetes mellitus	35/128 (27,3)	25/100 (25)	0,39	19/63 (30,2)	20/63 (31,7)	3,2
Dislipemia	40/128 (31,2)	48/100 (48)	0,01	24/63 (38,1)	26/63 (41,3)	6,5
Tabaquismo activo	2/128 (1,6)	1/100 (1)	0,71	2/63 (3,2)	1/63 (1,6)	10
> 2 FRCV	16/128 (12,5)	14/100 (14)	0,74	10/63 (15,9)	10/63 (15,9)	0
Historia cardiovascular						
IAM previo	31/128 (24,2)	38/100 (38)	0,02	20/63 (31,7)	22/63 (34,9)	6,8
ICP previo	6/128 (4,7)	13/100 (13)	0,02	6/63 (9,5)	7/63 (11,1)	5,3
CRC previa	3/128 (2,3)	5/100 (5)	0,27	2/63 (3,2)	2/63 (3,2)	0
ICC previa	28/128 (21,9)	13/100 (13)	0,08	11/63 (17,5)	11/63 (17,5)	0
FA/flutter previos	34/128 (26,6)	16/100 (16)	0,05	8/63 (12,7)	7/63 (11,1)	4,9
Ictus previo	18/128 (14,1)	16/100 (16)	0,68	7/63 (11,1)	9/63 (14,3)	9,6
Arteriopatía periférica	12/128 (9,4)	13/100 (13)	0,38	8/63 (12,7)	9/63 (14,3)	4,7
Comorbilidad						
EPOC	19/128 (14,8)	10/100 (10)	0,27	8/63 (12,7)	8/63 (12,7)	0
Demencia	21/128 (16,4)	4/100 (4)	0,003	5/63 (7,9)	4/63 (6,3)	6,2
IRC	24/128 (18,8)	24/100 (24)	0,33	11/63 (17,5)	11/63 (17,5)	0
Cáncer	26/128 (20,3)	16/100 (16)	0,41	12/63 (19)	11/63 (17,5)	3,9
Hemiplejía	6/128 (4,7)	4/100 (4)	0,81	1/63 (1,6)	2/63 (3,2)	10
Depresión tratada	10/114 (8,8)	8/95 (8,4)	0,92	4/58 (6,9)	6/61 (9,8)	10
Índice Charlson	3,3 ± 2	2,8 ± 1,9	0,1	2,97 ± 1,98	3,06 ± 2,04	4
Índice Charlson > 3	56/128 (43,8)	27/100 (27)	0,009	23/63 (36,5)	22/63 (34,9)	3,3
Características al ingreso						
Recurrencia de isquemia	28/128 (21,9)	41/100 (41)	0,002	14/63 (22,2)	16/63 (25,4)	7,5
Troponina I positiva	111/128 (86,7)	71/100 (71)	0,001	52/63 (82,5)	50/63 (79,4)	7,9
Descenso de ST	48/128 (37,5)	40/94 (42,6)	0,37	26/63 (41,3)	22/60 (36,7)	9,4
Clase Killip > 1	66/128 (51,6)	29/98 (29,6)	< 0,001	21/63 (33,3)	22/62 (35,5)	4,8
AAS previo	53/127 (41,7)	50/96 (52,1)	0,127	32/62 (51,6)	30/61 (49,2)	5
Creatinina	1,48 ± 0,67	1,37 ± 0,49	0,24	1,34 ± 0,49	1,30 ± 0,43	8,6
Aclaramiento de creatinina (MDRD) (mg/dl/1,73 m ²)	46,7 ± 19,4	51,2 ± 17,7	0,12	52,6 ± 19,2	51,6 ± 15,9	5,9
Hb (mg/dl)	12 ± 1,8	12,1 ± 1,9	0,48	12,11 ± 2,11	12,18 ± 1,69	3,7
FEVI	53 ± 11	52 ± 10,5	0,57	54 ± 10,6	53 ± 10,1	9,6
FEVI < 35%	9/100 (9)	8/89 (9)	0,99	4/53 (7,5)	3/58 (5,2)	9,4
Valvulopatía (≥ 3+)	47/100 (47)	29/89 (32,6)	0,04	16/53 (30,2)	18/58 (31)	1,7
Estenosis aórtica (≥ 3+)	26/100 (26)	15/89 (16,9)	0,13	9/53 (17)	12/58 (20,7)	9,5
GRACE moderado riesgo	18/128 (14,1)	16/100 (16)	0,68	11/63 (17,5)	11/63 (17,5)	0
GRACE alto riesgo	110/128 (85,9)	79/100 (79)	0,17	52/63 (82,5)	50/63 (79,4)	7,9

AAS: ácido acetilsalicílico; AI: abordaje intervencionista; CRC: cirugía de revascularización coronaria; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FA: fibrilación auricular; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; Hb: hemoglobina; FRCV: factor de riesgo cardiovascular; GRACE: *Global Registry of Acute Coronary Events*; IAM: infarto agudo de miocardio; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; ICP: intervencionismo coronario percutáneo; IRC: insuficiencia renal crónica; MC: manejo conservador; MDRD: *Modification of Diet in Renal Disease*.

Los resultados se muestran como media ± desviación estándar o n/N (%).

Antes del 1 de enero de 2007, en el 40,6% de los pacientes se decidió AI, y a partir de esa fecha aumentó a un 67% (p < 0,001). Encontramos también esta diferencia en los pacientes emparejados (el 36,5 frente al 73%; p < 0,001).

Como se describe en la tabla 1, tras el emparejamiento de los pacientes mediante el PS, los grupos quedaron bien balanceados, y no se encontró ninguna diferencia estandarizada > 10%.

Coronariografía

Las características angiográficas y del intervencionismo se describen en la tabla 2.

No se realizó revascularización percutánea al 32% de los pacientes. La razón fue la presencia de enfermedad difusa, lechos finos o paciente no revascularizable en el 65,4%, y la ausencia de

Tabla 2
Características angiográficas y del intervencionismo

Características angiográficas			
Vasos enfermos, %		Distribución de vasos enfermos, %	
Ningún vaso	3	Tronco común izquierdo	10
1 vaso	23	Descendente anterior	73
2 vasos	33	Arteria circunfleja	69
3 vasos	41	Coronaria derecha	63

Características del procedimiento			
Procedimiento		Stents	
Acceso radial, %	74	Stents/paciente, media (intervalo)	2 (1-7)
Dosis contraste (ml) [†] , media (intervalo)	193 (75-479)	Stents farmacológicos, %	24
ICP ostial/bifurcación, %	23	Longitud stent/paciente (mm), media (intervalo)	35 (9-102)
Rotablación/balón de corte, %	9	Stent en TCI, %	8

ICP: intervencionismo coronario percutáneo; TCI: tronco coronario izquierdo.

[†] Iodixanol (Visipaque®).

lesiones graves en el 34,6% (9 pacientes). Sólo en 1 paciente se decidió revascularización quirúrgica (no llegó a realizarse porque falleció antes de la intervención).

Se llevó a cabo revascularización percutánea al 68% de los pacientes, con implante de *stent* en todos ellos. La revascularización fue exitosa en el 94% de los casos y completa en el 40%.

Tratamiento médico durante la hospitalización

En la [tabla 3](#) se describe el tratamiento recibido durante la hospitalización. Los pacientes a los que se realizó coronariografía recibieron más antiagregantes orales, tanto aspirina como clopidogrel, y más estatinas, sin que hubiese diferencias en el resto de la medicación recomendada por las guías de práctica clínica. Recibió anti-GPIIb/IIIa sólo el 6% de los pacientes del grupo AI y ninguno en el grupo MC.

Evolución intrahospitalaria

Los eventos intrahospitalarios se presentan en la [tabla 4](#).

Los pacientes del grupo AI presentaron más reinfarto no fatal. Dos pacientes presentaron trombosis subaguda de *stent*. El 4% de los pacientes a los que se realizó coronariografía presentaron una complicación intraprocedimiento (3 disecciones coronarias, 1 rotura de arteria sin taponamiento) y el 7%, una complicación vascular (3 perforaciones radiales, 3 hematomas femorales y 1 seudoaneurisma femoral). Ninguna de ellas requirió intervención quirúrgica.

No hubo ninguna hemorragia mayor y no hubo diferencias en la frecuencia de hemorragias menores ni en la necesidad de transfusión intrahospitalaria entre los dos grupos.

En la población emparejada en el PS, no hubo diferencias en la incidencia de los eventos intrahospitalarios analizados ([tabla 4](#)).

Tabla 3
Tratamiento durante la hospitalización en la población total y la emparejada en función de manejo conservador y abordaje intervencionista

	Población total			Población emparejada		
	MC (N=128)	AI (N=100)	p	MC (N=63)	AI (N=63)	p
AAS	93/114 (81,6)	98/100 (98)	0,001	51/58 (87,9)	62/63 (98,4)	0,02
Clopidogrel	26/114 (22,8)	82/100 (82)	<0,001	9/58 (15,5)	51/63 (80,9)	<0,001
AAS + clopidogrel	16/114 (14)	80/100 (80)	<0,001	6/58 (10,3)	50/63 (79,3)	<0,001
Anti-GPIIb/IIIa	0/114 (0)	6/100 (6)	0,004	0/58 (0)	1/63 (1,6)	0,31
HBPM	113/114 (99)	100/100 (100)	0,9	58/58 (100)	63/63 (100)	1
Bloqueadores beta	51/114 (44,7)	53/100 (53)	0,22	34/58 (58,6)	29/63 (46)	0,19
Antagonistas del calcio	38/114 (33,3)	28/100 (28)	0,52	23/58 (39,6)	17/63 (27)	0,13
IECA/ARA-II	72/114 (63,2)	64/100 (64)	0,91	31/58 (53,5)	32/63 (50,8)	0,84
Diuréticos de asa	56/114 (49,1)	35/100 (35)	0,36	21/58 (36,2)	26/63 (41,3)	0,59
Espironolactona	9/114 (7,9)	12/100 (12)	0,17	4/58 (6,9)	6/63 (9,5)	0,56
Nitratos	84/114 (73,7)	59/100 (59)	0,24	42/58 (72,4)	38/63 (60,3)	0,17
Estatinas	55/114 (48,2)	68/100 (68)	0,001	31/58 (53,4)	37/63 (58,7)	0,54
Acenocumarol	12/114 (10,5)	10/100 (10)	0,96	6/58 (10,3)	7/63 (11,1)	0,84
Antiarrítmico	9/114 (7,9)	11/100 (11)	0,36	4/58 (6,9)	7/63 (11,1)	0,39
Digoxina	9/114 (7,9)	8/100 (8)	0,95	5/58 (8,6)	5/63 (7,9)	0,93
Hierro	20/114 (17,5)	12/100 (12)	0,29	8/58 (13,8)	7/63 (11,1)	0,7

AAS: ácido acetilsalicílico; AI: abordaje intervencionista; ARA-II: antagonistas del receptor AT1 de la angiotensina II; GPIIb/IIIa: glucoproteína IIb/IIIa; HBPM: heparinas de bajo peso molecular; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; MC: manejo conservador.

Los resultados se muestran como n/N (%).

Tabla 4

Evolución intrahospitalaria de la población total y la emparejada en función del manejo conservador y el abordaje intervencionista

	Población total			Población emparejada		
	MC (N=128)	AI (N=100)	p	MC (N=63)	AI (N=63)	p
Hemorragia TIMI	8/114 (7)	8/89 (9)	0,62	5/58 (8,6)	5/56 (8,9)	0,93
Transfusión	10/126 (7,9)	8/96 (8,3)	0,91	6/62 (9,7)	6/62 (9,7)	1
Deterioro de la función renal	7/105 (6,7)	11/95 (11,6)	0,22	3/50 (6)	7/56 (12,5)	0,22
Ictus	4/128 (3,1)	1/98 (1)	0,39	3/63 (4,8)	1/62 (1,6)	0,31
Re-IAM	0/128 (0)	4/98 (4,1)	0,03	0/63 (0)	1/62 (1,6)	0,31
Muerte	15/128 (11,7)	5/100 (5)	0,08	5/63 (7,9)	2/63 (3,2)	0,25

AI: abordaje intervencionista; MC: manejo conservador; Re-IAM: reingreso por infarto agudo de miocardio. Los resultados se muestran como n/N (%).

Eventos en el seguimiento de la población total

Completaron 1, 2 y 3 años de seguimiento el 98,2, el 90,8 y el 78,9% de los pacientes respectivamente. Los eventos en el seguimiento de la población total (no ajustados por PS) se describen en la tabla 5.

La relación entre la realización de coronariografía y los eventos (muerte y muerte o ECAM) ajustada por los quintiles del PS y por el año de ingreso se presentan en la tabla 6. Se observa que en la población total, ajustando por los quintiles de PS, la realización de coronariografía se relaciona con menos mortalidad (HR = 0,518; IC del 95%, 0,316-0,85) y con menor número de muertes o ECAM en el seguimiento (HR = 0,483; IC del 95%, 0,315-0,741). Este resultado no se modifica cuando ajustamos también por año de ingreso (mortalidad, HR = 0,465; IC del 95%, 0,279-0,775; muerte o ECAM, HR = 0,459; IC del 95%, 0,294-0,715). La relación entre los quintiles de PS y la mortalidad en este análisis multivariable se acerca a la significación (p = 0,1).

Eventos en el seguimiento de la población emparejada

Analizamos el pronóstico a 3 años de los 126 pacientes emparejados mediante el PS. Sus características se presentan en la tabla 1.

Entre estos pacientes hubo 2 muertes durante el ingreso en el grupo AI y 5 en el grupo MC. En el análisis de supervivencia incluimos los eventos durante la hospitalización.

Completaron 1, 2 y 3 años de seguimiento el 99,2, el 88,9 y el 75,4% de los pacientes respectivamente. La mediana de seguimiento fue de 151 [intervalo intercuartílico, 110-182] semanas, sin diferencias entre ambos grupos (mediana, 154 ± 59 frente a 150 ± 48; p = 0,78).

En este periodo, los pacientes manejados de forma invasiva presentaron mayor supervivencia a los 2 años (el 78,6 frente al

58,1%; p = 0,015) y a los 3 años (el 58 frente al 43,9%; p = 0,039) (fig. 2). También presentaron mayor supervivencia libre del evento combinado ECAM al año (el 83,5 frente al 58,1%; p = 0,005) a los 2 años (el 69,6 frente al 41,4%; p = 0,003) y a los 3 años (el 48,7 frente al 27%; p = 0,003) (fig. 3).

No se encontraron diferencias significativas en los reingresos por hemorragia o insuficiencia cardíaca (tabla 5).

DISCUSIÓN

El principal hallazgo de este estudio es que, en pacientes no seleccionados de edad muy avanzada y alta comorbilidad, la realización de coronariografía durante el ingreso con intención de revascularizar en el SCASEST se asocia a mayores supervivencia y supervivencia libre de ECAM a 3 años, a expensas de una baja tasa de complicaciones relacionadas con el procedimiento y sin aumentar significativamente las hemorragias.

Un estudio previo ha encontrado los mismos resultados en pacientes no tan ancianos (media, 80,4 años)¹⁹. Sin embargo, no hemos encontrado estudios con pacientes de edad tan avanzada o que incluyan variables referentes a la comorbilidad. Nosotros hemos incluido el índice de Charlson, que tiene un valor pronóstico demostrado en pacientes que ingresan con un SCA²⁰.

El análisis de nuestra cohorte confirma que los pacientes muy ancianos son un subgrupo con riesgo especialmente alto en el contexto del SCASEST. En nuestra serie, el 97,8% de los pacientes se encuadran en la categoría de moderado o alto riesgo en el score GRACE. El manejo recomendado por las guías de práctica clínica para estos pacientes es la realización de coronariografía⁶.

En diferentes registros sobre el manejo del SCASEST, tanto en nuestro país (MASCARA²¹) como internacionales (CRUSADE²², GRACE²), se ha descrito una tendencia a seleccionar para manejo intervencionista a pacientes con un perfil de riesgo menor. Este

Tabla 5

Eventos en el seguimiento a 3 años, en la población total y la emparejada en función de manejo conservador y abordaje intervencionista

	Población total			Población emparejada		
	MC (N=128)	AI (N=100)	p	MC (N=63)	AI (N=63)	p
Muerte	79/128 (61,7)	31/98 (31,6)	< 0,001	33/63 (52,4)	21/63 (33,3)	0,037
Muerte o ECAM	92/128 (71,9)	43/98 (43,9)	< 0,001	43/63 (68,3)	26/63 (41,3)	0,003
Reingreso por IAM	25/128 (19,5)	11/98 (11,2)	0,08	16/63 (25,4)	7/63 (11,1)	0,038
Reingreso por angina	9/128 (7)	9/98 (9,2)	0,58	7/63 (11,1)	5/63 (7,9)	0,54
Reingreso por ictus	8/128 (6,3)	4/98 (4,1)	0,45	4/63 (6,4)	4/63 (6,4)	1
Reingreso por hemorragia	10/128 (7,8)	10/98 (10,2)	0,56	4/63 (6,4)	5/63 (7,9)	1
Reingreso por ICC	30/128 (23,4)	24/98 (24,5)	0,92	14/63 (22,2)	18/63 (28,6)	0,41

AI: abordaje intervencionista; IAM: infarto agudo de miocardio; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; ECAM: eventos cardiovasculares adversos mayores; MC: manejo conservador.

Los resultados se muestran como n/N (%).

Tabla 6

Regresión de Cox del abordaje intervencionista ajustado por propensity score: quintiles y emparejamiento

	Wald	p	Hazard ratio	IC del 95% OR
Abordaje intervencionista ajustado por los quintiles del propensity score				
<i>Muerte</i>				
Quintiles del propensity score	7,71	0,103		
Abordaje intervencionista	6,789	0,009	0,518	0,316-0,85
<i>Muerte o ECAM</i>				
Quintiles del propensity score	4,917	0,296		
Abordaje intervencionista	11,121	0,001	0,483	0,315-0,741
Abordaje intervencionista ajustado por los quintiles del propensity score y año de ingreso (2004-2006 frente a 2007-2009)				
<i>Muerte</i>				
Quintiles del propensity score	7,317	0,12		
Abordaje intervencionista	8,627	0,003	0,465	0,279-0,775
Año de ingreso	2,395	0,122		
<i>Muerte o ECAM</i>				
Quintiles del propensity score	5,183	0,269		
Abordaje intervencionista	11,834	0,001	0,459	0,294-0,715
Año de ingreso	0,805	0,37		
Abordaje intervencionista en la población emparejada				
<i>Muerte</i>				
Abordaje intervencionista	4,125	0,042	0,567	0,328-0,98
<i>Muerte o ECAM</i>				
Abordaje intervencionista	8,275	0,004	0,489	0,3-0,796
Abordaje intervencionista en la población emparejada ajustado por año de ingreso (2004-2006 frente a 2007-2009)				
<i>Muerte</i>				
Abordaje intervencionista	5,194	0,023	0,502	0,277-0,908
Año de ingreso	1,101	0,294		
<i>Muerte o ECAM</i>				
Abordaje intervencionista	8,542	0,003	0,454	0,267-0,771
Año de ingreso	0,589	0,443		

IC: intervalo de confianza; ECAM: eventos cardiovasculares adversos mayores; OR: odds ratio.

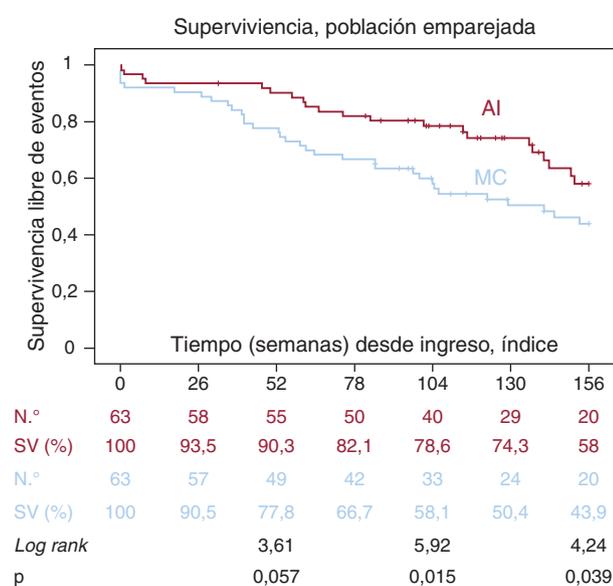


Figura 2. Probabilidad de supervivencia en función de realización de coronariografía (Kaplan-Meier). AI: abordaje intervencionista; MC: manejo conservador.

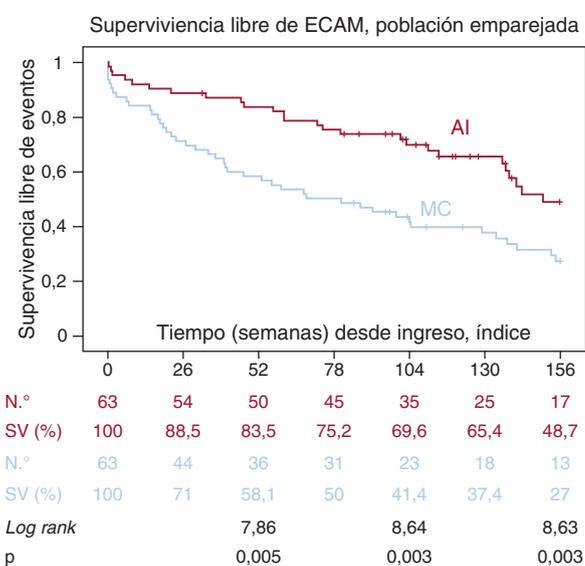


Figura 3. Probabilidad de supervivencia libre de muerte o eventos cardiovasculares adversos mayores en función de realización de coronariografía (Kaplan-Meier). AI: abordaje intervencionista; ECAM: eventos cardiovasculares adversos mayores; MC: manejo conservador.

hecho también se ve reflejado en nuestra cohorte de pacientes muy ancianos. Los que se someten a AI tienen menor puntuación en el score GRACE, menor porcentaje de troponina positiva y menor clase Killip en el momento de la presentación.

En nuestra serie, apreciamos un sesgo del médico que trata al paciente, con tendencia a decidir MC para los pacientes más ancianos y comórbidos. Este hallazgo ya se ha descrito en otras series^{23,24}. Estos pacientes también reciben en menor medida otras actuaciones recomendadas por las guías de práctica clínica: menos tratamiento con doble antiagregación y con estatinas y menos ecocardiografías durante la hospitalización.

Una de las posibles causas de que no se aplique AI a los pacientes ancianos es la percepción de que el riesgo de complicaciones supera el beneficio de la revascularización²². En nuestro estudio únicamente el 4% de los pacientes sufren complicaciones durante el procedimiento, porcentaje comparable al descrito en otros estudios en población no anciana²⁵. Además, la tasa de hemorragias o necesidad de transfusión durante la hospitalización es baja comparada con otras series^{21,26} y no difiere significativamente entre los pacientes con MC y con AI. Esto puede deberse a que el uso de fármacos antiagregantes anti-GPIIb/IIIa es muy bajo en nuestra serie y a que la mayor parte de los procedimientos se realizan por vía radial, lo que se ha demostrado que minimiza el riesgo de hemorragias²⁷. Tampoco hemos encontrado más ingresos por hemorragias en el seguimiento a pesar de recibir en mayor proporción tratamiento con doble antiagregación.

A pesar del uso frecuente del abordaje radial, la tasa de complicaciones vasculares en nuestra serie es mayor que la descrita en otras series en pacientes jóvenes²⁸, algo esperable por las mayores calcificación y tortuosidad arterial en los pacientes de más edad. Ninguna de las complicaciones requirió intervención quirúrgica.

En nuestra serie se revasculariza al 68% de los pacientes enviados a coronariografía, porcentaje similar al descrito en estudios aleatorizados y otras series de pacientes no tan ancianos^{19,26}.

Limitaciones

La limitación fundamental de nuestro trabajo es el escaso número de pacientes, sobre todo después del emparejamiento con PS. Esto se debe a que hemos escogido a pacientes con edad muy avanzada y se ha realizado en un único centro, lo que podría limitar la generalización de nuestros resultados. No obstante, a pesar del número reducido, hemos encontrado diferencias significativas en el seguimiento a medio plazo similares a las de estudios con pacientes más jóvenes.

Los grupos de tratamiento son muy distintos por un importante sesgo de selección. Se ha realizado un ajuste mediante PS para minimizar dicho sesgo, pero es posible que no haya sido totalmente eliminado. Por un lado, porque lo utilizamos en una población pequeña y, por otro, es posible un sesgo en variables no registradas. Después del emparejamiento comparamos las características basales de los grupos comprobando que habían desaparecido las diferencias. Sin embargo, dada la naturaleza retrospectiva, no ha sido posible registrar variables con influencia pronóstica demostrada en la población anciana con cardiopatía isquémica, como los índices de fragilidad, la capacidad de autocuidado o la institucionalización²⁹. Cabe la posibilidad de que estas variables se distribuyan de forma diferente entre los dos grupos, lo que generaría un sesgo en el resultado.

Otra de las limitaciones consiste en que la decisión de coronariografía fue más frecuente en los últimos años del estudio. Es posible que en este tiempo haya habido avances en el tratamiento (más entrenamiento del cardiólogo intervencionista,

cambio de la vía de acceso, mejores dispositivos o nuevos fármacos) que favorezcan al grupo intervencionista. Sin embargo, hemos ajustado por el año de ingreso en el modelo de regresión de Cox, y no se modificó la relación entre la realización de coronariografía y el pronóstico.

Los pacientes del grupo AI recibieron con frecuencia mucho mayor clopidogrel y doble antiagregación. Existe la posibilidad de que esto haya influido en el mejor resultado de este grupo.

CONCLUSIONES

En nuestra serie, los pacientes muy ancianos ingresados por SCASEST tienen riesgo moderado o alto casi en su totalidad, por lo que, siguiendo las guías de práctica clínica actuales, tendrían indicación de coronariografía.

Nuestros datos indican que este manejo confiere un mejor pronóstico a medio plazo, a expensas de una baja tasa de complicaciones relacionadas con el procedimiento y sin aumentar de forma significativa la tasa de hemorragias.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

- Marrugat J, Elosua R, Martí H. Epidemiología de la cardiopatía isquémica en España: estimación del número de casos y de las tendencias entre 1997 y 2005. *Rev Esp Cardiol.* 2002;55:337-46.
- Avezum A, Makdisse M, Spencer F, Gore JM, Fox KA, Montalescot G, et al. Impact of age on management and outcome of acute coronary syndrome: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am Heart J.* 2005;149:67-73.
- Lee PY, Alexander KP, Hammill BG, Pasquali SK, Peterson ED. Representation of elderly persons and women in published randomized trials of acute coronary syndromes. *JAMA.* 2001;286:708-13.
- Kandzari DE, Roe MT, Chen AY, Lytle BL, Pollack Jr CV, Harrington RA, et al. Influence of clinical trial enrollment on the quality of care and outcomes for patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Am Heart J.* 2005;149:474-81.
- Ferreira-González I, Marsal JR, Mitjavila F, Parada A, Ribera A, Cascant P, et al. Patient registries of acute coronary syndrome: assessing or biasing the clinical real world data? *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2009;2:540-7.
- Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernández-Avilés F, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2007;28:1598-660.
- Heras M, Bueno H, Bardají A, Fernández-Ortiz A, Martí H, Marrugat J; DESCARTES Investigators. Magnitude and consequences of undertreatment of high-risk patients with non-ST segment elevation acute coronary syndromes insights from the DESCARTES Registry Heart. 2006;92:1571-6.
- Bermejo-García J, López de Sá E, López-Sendón JL, Pabón-Osuna P, García-Morán E, Bethencourt A, et al. Angina inestable en el anciano: perfil clínico, manejo y mortalidad a los tres meses. Datos del registro PEPA. *Rev Esp Cardiol.* 2000;53:1564-72.
- McLaughlin TJ, Soumerai SB, Willison DJ, Gurwitz JH, Borbas C, Guadagnoli E, et al. Adherence to national guidelines for drug treatment of suspected acute myocardial infarction: evidence for undertreatment in women and the elderly. *Arch Intern Med.* 1996;156:799-805.
- Bueno H, Bardají A, Fernández-Ortiz A, Marrugat J, Martí H, Heras M. Manejo del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST en España. Estudio DESCARTES (Descripción del Estado de los Síndromes Coronarios Agudos en un registro Temporal Español). *Rev Esp Cardiol.* 2005;58:244-52.
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40:373-83.
- Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP, et al. Predictors of hospital mortality in the Global Registry of Acute Coronary Events. *Arch Intern Med.* 2003;163:2345-53.
- Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendiksen S, et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2006;145:247-54.
- Antman EM, Morrow DA, McCabe CH, Jiang F, White H, Fox KA, et al. Enoxaparin versus unfractionated heparin as antithrombin therapy in patients receiving

- fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction. Design and rationale for the Enoxaparin and Thrombolysis Reperfusion for Acute Myocardial Infarction Treatment-Thrombolysis In Myocardial Infarction study 25 (EXTRACT-TIMI 25). *Am Heart J.* 2005;149:217–26.
15. D'Agostino Jr RB. Propensity score methods for bias reduction in the comparison of a treatment to a non-randomized control group. *Stat Med.* 1998;17:2265–81.
 16. Austin PC. Optimal caliper widths for propensity-score matching when estimating differences in means and differences in proportions in observational studies. *Pharmaceutical Statistics.* 2011;10:150–61. doi:10.1002/pst.433.
 17. Austin PC. Propensity-score matching in the cardiovascular surgery literature from 2004 to 2006: a systematic review and suggestions for improvement. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;134:1128–35.
 18. Normand ST, Landrum MB, Guadagnoli E, Ayanian JZ, Ryan TJ, Cleary PD, et al. Validating recommendations for coronary angiography following acute myocardial infarction in the elderly: a matched analysis using propensity scores. *J Clin Epidemiol.* 2001;54:387–98.
 19. Bauer T, Koeth O, Jünger C, Heer T, Wienbergen H, Gitt A, et al. Effect of an invasive strategy on in-hospital outcome in elderly patients with non-ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2007;28:2873–8.
 20. Núñez J, Núñez E, Fácila L, Bertomeu V, Llácer A, Bodí V, et al. Papel del índice de Charlson en el pronóstico a 30 días y 1 año tras un infarto agudo de miocardio. *Rev Esp Cardiol.* 2004;57:842–9.
 21. Ferreira-González I, Permanyer-Miralda G, Heras M, Cuñat J, Civeira E, Arós F, et al. Patterns of use and effectiveness of early invasive strategy in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: an assessment by propensity score. *Am Heart J.* 2008;156:946–53.
 22. Bhatt DL, Roe MT, Peterson ED, Li Y, Chen AY, Harrington RA, et al. Utilization of early invasive management strategies for high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the CRUSADE Quality Improvement Initiative. *JAMA.* 2004;292:2096–104.
 23. Yan RT, Yan AT, Tan M, Chow CM, Fitchett DH, Ervin FL, et al. Age-related differences in the management and outcome of patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J.* 2006;151:352–9.
 24. Fácila-Rubio L, Núñez-Villota J, Bertomeu-González V, Sanchís-Fores J, Bodí-Peris V, Consuegra-Sánchez L, et al. Influencia de la comorbilidad en el tratamiento intrahospitalario y al alta de los pacientes con infarto de miocardio. *Med Clin (Barc).* 2005;124:447–50.
 25. Rogers JH, Lasala JM. Coronary artery dissection and perforation complicating percutaneous coronary intervention. *J Invas Cardiol.* 2004;16:493–9.
 26. Bach RG, Cannon CP, Weintraub WS, DiBattiste PM, Demopoulos LA, Anderson HV, et al. The effect of routine, early invasive management on outcome for elderly patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Ann Intern Med.* 2004;141:186–95.
 27. Louvard Y, Lefèvre T, Allain A, Morice M. Coronary angiography through the radial or femoral approach: The CARAFE study. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2001;52:181–7.
 28. Agostoni P, Biondi-Zoccai GG, De Benedictis ML, Rigattieri S, Turri M, Anselmi M, et al. Radial versus femoral approach for percutaneous coronary diagnostic and interventional procedures. Systematic overview and meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:349–56.
 29. Afilalo J, Karunanathan S, Eisenberg MJ, Alexander KP, Bergman H. Role of frailty in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol.* 2009;103:1616–21.