

Manejo del paciente con cardiopatía isquémica crónica y comorbilidades asociadas

Indicaciones actuales de revascularización

Clara Bonanad*, Silvia Ventura, Julio Núñez y Juan Sanchis

Servei de Cardiologia, Hospital Clínic Universitari, Departament de Medicina, Universitat de València, Valencia, España

Palabras clave:

Cardiopatía isquémica estable
Comorbilidad
Revascularización

RESUMEN

En el paciente con cardiopatía isquémica crónica y angina estable, los estudios aleatorizados recomiendan un tratamiento médico óptimo en la mayoría de los casos, excepto en algunas circunstancias en que el paciente podría beneficiarse de la revascularización, como la angina recurrente, la isquemia inducible extensa y la complejidad de la anatomía coronaria. Sin embargo, dado que clásicamente los pacientes con comorbilidades han sido excluidos de estos estudios, desconocemos cuál sería la mejor alternativa terapéutica en este contexto. Aunque en la práctica clínica habitual se tiende a un tratamiento conservador para los enfermos con comorbilidades, algunos estudios recientes sobre ancianos plantean la controversia de que tal vez este subgrupo podría beneficiarse de la revascularización.

Current Indications for Revascularization

ABSTRACT

Randomized controlled trials in patients with chronic ischemic heart disease and stable angina indicate that the majority of cases can be managed by optimum medical treatment. The exceptions are patients with conditions that could benefit from revascularization, such as recurrent angina, extensive inducible ischemia or complex coronary anatomy. However, since studies have traditionally excluded patients with significant comorbidity, it is not clear which treatment approach would be best in these circumstances. Although patients with comorbidities are usually treated conservatively in routine clinical practice, some recent studies in elderly patients have raised the possibility that this subgroup could benefit from revascularization.

Keywords:

Ischemic heart disease
Comorbidity
Revascularization

INTRODUCCIÓN

El objetivo de la revascularización en el paciente con cardiopatía isquémica estable es el tratamiento de la isquemia miocárdica, más que de la enfermedad coronaria en sí misma, con la finalidad de obtener un alivio sintomático o una mejora del pronóstico¹. La evaluación funcional mediante pruebas de detección de isquemia es fundamental en la toma de decisiones debido a las discrepancias que puede haber entre la aparente gravedad de una estenosis y sus efectos funcionales. En las últimas dos décadas se ha reconocido el impacto adverso en términos de acontecimientos clínicos (muerte, infarto o angina recurrente) en función de la presencia de isquemia inducible, lo que pone en evidencia la importancia de la carga isquémica en la toma de decisiones ante este tipo de pacientes^{2,3}.

El manejo del subgrupo de pacientes con comorbilidad significativa no está claramente establecido, dado que se los ha excluido sistemáti-

camente de los grandes ensayos clínicos que determinan las recomendaciones en las guías de práctica clínica¹. Así pues, actualmente no disponemos de evidencia sólida sobre la mejor estrategia que seguir con los pacientes con angina estable y comorbilidad significativa.

INDICACIÓN DE REVASCULARIZACIÓN PARA EL PACIENTE CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA ESTABLE

Dependiendo de múltiples factores —como los síntomas, la extensión de la isquemia, la complejidad de las lesiones coronarias, la función ventricular, la capacidad funcional y también las comorbilidades—, la cardiopatía isquémica estable puede tratarse con tratamiento médico óptimo (TMO) solo o en combinación con revascularización mediante angioplastia coronaria percutánea o cirugía coronaria. La repercusión en el pronóstico que la revascularización coronaria puede suponer frente al TMO se ha evaluado en ensayos clínicos aleatoriza-

*Autor para correspondencia: Servei de Cardiologia, Hospital Clínic Universitari, Departament de Medicina, Universitat de València, Avda. Blasco Ibáñez 17, 46010 Valencia, España.

Correo electrónico: clarabonanad@gmail.com (C. Bonanad).

Abreviaturas

ACV: accidente cerebrovascular
TMO: tratamiento médico óptimo

dos y metaanálisis⁴⁻¹⁰. Los resultados apuntan a un papel relevante del tratamiento médico, pues no muestran diferencias significativas frente a la revascularización en mortalidad o eventos cardiovasculares mayores. Un reciente metaanálisis incluye datos provenientes de ocho ensayos aleatorizados en los que se reclutó a más de 7.000 pacientes, con un seguimiento medio de 4,3 años, y se comparó TMO con angioplastia coronaria como terapia inicial en el paciente con cardiopatía isquémica estable (angina estable o isquemia en prueba de estrés). Sus resultados indican que la angioplastia con implante de *stent* no ofrece beneficios significativos respecto al TMO para la prevención de muerte, infarto no fatal, nueva revascularización o angina recurrente, aunque es de destacar la escasa utilización de *stents* farmacocativos en los estudios incluidos en el metaanálisis⁹.

La indicación de revascularización, por lo tanto, se reserva para mejorar la calidad de vida de los pacientes con síntomas persistentes pese a recibir TMO y para mejorar el pronóstico de determinados subgrupos, como pacientes con miocardio viable y disfunción ventricular, isquemia inducible extensa en pruebas de detección de isquemia y anatomía coronaria con gran cantidad de miocardio en riesgo (enfermedad del tronco coronario izquierdo y enfermedad multivaso, sobre todo si está afecto el segmento proximal de la arteria descendente anterior)^{2,3,11-17}.

Los aspectos fundamentales que hay que considerar en cuanto a la decisión de revascularizar a un paciente estable son la angina persistente y la isquemia inducible en las pruebas de detección de isquemia. En el estudio COURAGE¹⁰, se asignó aleatoriamente a 2.287 pacientes con enfermedad coronaria significativa y evidencia objetiva de isquemia miocárdica a TMO solo o TMO más angioplastia coronaria. A los 4,6 años de seguimiento medio, no se observó una diferencia significativa en el objetivo compuesto de muerte, infarto de miocardio, ACV o reingreso por angina inestable. Sin embargo, un subestudio del COURAGE que incluyó a poco más de 300 pacientes, en los que la isquemia se evaluó mediante tomografía por emisión de positrones, se documentó una mayor reducción de la extensión de la isquemia inducible con angioplastia percutánea que con TMO. Además, en 100 pacientes con isquemia en más del 10% del miocardio, se observó un riesgo menor de muerte o infarto con la revascularización¹¹.

La elección de la técnica de revascularización, angioplastia o cirugía, depende de múltiples factores. La evidencia para la indicación de angioplastia o cirugía deriva tanto de ensayos clínicos aleatorizados como de registros observacionales¹²⁻¹⁹. Ahora bien, su extrapolación a la práctica clínica es compleja, puesto que las poblaciones incluidas no son completamente representativas de la práctica clínica habitual, ya que clásicamente se ha excluido a los pacientes ancianos y con comorbilidad significativa, que realmente constituyen un porcentaje importante de los pacientes que ingresan en los servicios de cardiología. Teniendo en cuenta estas limitaciones, que podrían justificar en parte las diferencias entre ambos procedimientos, los registros han mostrado de manera concordante que, en pacientes con enfermedad del tronco común izquierdo o multivaso, la estrategia inicial de cirugía en lugar de angioplastia mejoró un 5% la supervivencia en un periodo de seguimiento de 3-5 años, con una reducción de la necesidad de reintervención de entre 4 y 7 veces¹²⁻¹⁷.

Frente a las poblaciones altamente seleccionadas de los ensayos clínicos realizados anteriormente, el estudio SYNTAX incluyó a pacientes con todo el espectro de extensión de la enfermedad coronaria, incluidos aquellos con enfermedad de tronco común izquierdo o de los tres vasos. Este estudio ha proporcionado información de las

decisiones clínicas tomadas con 1.800 pacientes asignados aleatoriamente a angioplastia o cirugía. Dado que la angioplastia coronaria no alcanzó los criterios predeterminados de no inferioridad, los autores concluyen en el seguimiento a 1 y 3 años que la cirugía sigue siendo el tratamiento estándar para los pacientes con enfermedad de tres vasos o enfermedad del tronco común izquierdo, aunque las diferencias se debían en gran parte a la necesidad de reintervención¹⁸, y no a muerte o infarto. Con base en este estudio, se construyó un índice angiográfico de complejidad de las lesiones coronarias (*SYNTAX score*). Cuando la anatomía de las lesiones coronarias no fue compleja (primer tercil del *SYNTAX score*), la angioplastia y la cirugía fueron equivalentes. Sin embargo, en los pacientes con complejidad coronaria intermedia o alta (segundo y tercer terciles del *SYNTAX score*, > 22 puntos), la cirugía fue superior^{18,19}.

Una característica común de la mayoría de los estudios es la sistemática exclusión de pacientes con comorbilidades⁴⁻¹⁰. Por consiguiente, se carece de evidencia para extrapolar recomendaciones a estos pacientes, que además constituyen un subgrupo de alto riesgo de complicaciones.

EL PROBLEMA DEL PACIENTE CON COMORBILIDAD: CONCEPTOS

El envejecimiento de la población se traduce en que la proporción de pacientes geriátricos que ingresan en los servicios de cardiología es cada vez mayor. La cardiopatía isquémica es una enfermedad muy frecuente en pacientes mayores de 80 años y las comorbilidades agravan el pronóstico²⁰⁻²⁷. Esto obliga a una cuidadosa evaluación que permita individualizar el tratamiento de estos pacientes^{20,21}.

Comorbilidad, fragilidad y dependencia son condiciones que se debe diferenciar, aunque concurren en algunos pacientes (tabla). La comorbilidad se define por la presencia de más de dos enfermedades concomitantes que tengan influencia negativa en el pronóstico del paciente. La dependencia es un término que engloba distintos aspectos, como pueden ser la dependencia para actividades instrumentales de la vida diaria (definida por la necesidad de ayuda para tareas básicas como la toma de medicamentos) y la dependencia para las actividades básicas de la vida diaria como caminar o comer. La fragilidad se caracteriza por una respuesta disminuida a determinadas situaciones de estrés, como por ejemplo la enfermedad, que aparece en una proporción no desdeñable de la población anciana. Se trata de un estado biológico que incrementaría la vulnerabilidad y explicaría el aumento de la mortalidad relacionada con la edad, más allá de la propia edad²⁸. Hay cierta confusión en cuanto a los criterios para identificar la fragilidad. Los más aceptados son los introducidos por Fried en 2001, que incluyen cinco ítems²⁹: debilidad, lentitud, pérdida de peso, fatiga crónica y baja actividad física. Se considera frágiles a los individuos con más de dos criterios.

Tabla
Conceptos de comorbilidad, dependencia para actividades básicas de la vida diaria, dependencia para actividades instrumentales de la vida diaria y fragilidad

Comorbilidad	Dos o más enfermedades concomitantes que tengan influencia negativa en el pronóstico del paciente
Dependencia para ABVD	Dependencia para realizar tareas propias de autocuidado: vestirse, deambular, bañarse, asearse, control de esfínteres, comer sin ayuda, etc.
Dependencia para AIVD	Necesidad de ayuda para poder llevar una vida independiente en la comunidad: realizar las tareas del hogar, compras, manejar medicación, manejar asuntos económicos, el teléfono, utilizar el transporte público, etc.
Fragilidad	Respuesta disminuida a determinadas situaciones de estrés. Al menos dos criterios de Fried: debilidad, lentitud, fatiga crónica declarada por el paciente, pérdida de peso, escasa actividad física

ABVD: actividades básicas de la vida diaria, AIVD: actividades instrumentales de la vida diaria.

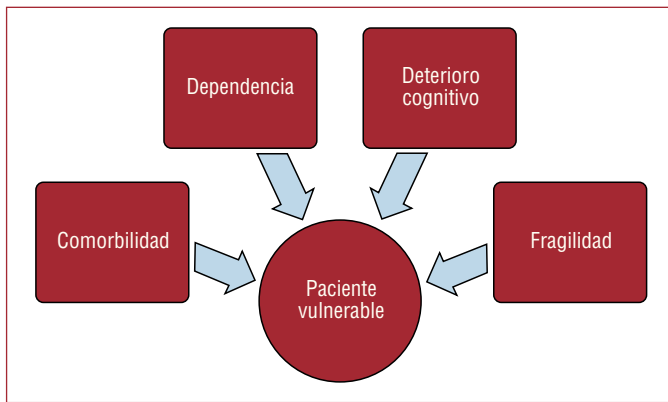


Figura. Condiciones de vulnerabilidad.

Estudios americanos indican que el 7% de la población mayor de 65 años y el 30% de los mayores de 80 años son frágiles³⁰. Por otro lado, estudios recientes^{21,30-32} corroboran el peor pronóstico de los pacientes frágiles con enfermedad cardiovascular, incluidos aquellos con cardiopatía isquémica. Es de destacar que, entre los pacientes frágiles, la comorbilidad es mucho más prevalente que en los no frágiles y, por lo tanto, en realidad son dos entidades en gran parte solapadas²⁸⁻³⁰. En conjunto, comorbilidad, fragilidad, dependencia y deterioro cognitivo son condiciones mutuamente relacionadas que definen al paciente intrínsecamente vulnerable, independientemente de su enfermedad de base, en este caso la cardiopatía isquémica (fig.).

A pesar del mayor riesgo de los pacientes con cardiopatía isquémica crónica y comorbilidades —que hipotéticamente implicaría mayor necesidad de revascularización—, diferentes estudios en síndromes coronarios agudos demuestran que, paradójicamente, se utilizan menos recursos en los pacientes con comorbilidades, quizá por la percepción del cardiólogo clínico de que para ellos puedan ser de menor beneficio²²⁻²⁴.

REVASCULARIZACIÓN DEL PACIENTE CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA ESTABLE Y COMORBILIDADES

La comorbilidad habitualmente es un criterio de exclusión en los grandes estudios aleatorizados de intervención en cardiopatía isquémica, tanto para prescribir un TMO (por posibles efectos secundarios e interacciones farmacológicas descritas) como para la indicación de revascularización, por el riesgo quirúrgico o las peculiaridades que la angioplastia coronaria podría tener en estos pacientes. Diferentes estudios han demostrado la influencia de la comorbilidad en el pronóstico en los síndromes coronarios agudos, y han documentado mayores mortalidades total y de causa cardiovascular y mayor frecuencia de eventos cardiovasculares (infarto agudo de miocardio no fatal, reingreso por insuficiencia cardíaca) en los subgrupos de pacientes con mayor comorbilidad²⁵⁻²⁷.

Recientemente, nuestro grupo ha investigado el valor pronóstico de la comorbilidad medida con diferentes índices (índice de Charlson, índice específico de la enfermedad arterial coronaria y un nuevo índice sencillo de comorbilidad), en una cohorte de 1.017 pacientes ingresados por síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. El índice sencillo incluye cinco comorbilidades: insuficiencia renal, demencia, enfermedad arterial periférica, insuficiencia cardíaca e infarto de miocardio previos; este índice sencillo ha mostrado tan buenas capacidades discriminativa y de reclasificación del riesgo como los otros dos índices más complejos de comorbilidad. Además, se observó que en el subgrupo de pacientes con mayor comorbilidad se realizaron menos coronariografías y que la mortalidad a 1 año fue significativamente mayor²⁷. No obstante, dentro del subgrupo con mayor comorbilidad, la revascularización mejoró el pronóstico significativa-

mente, lo cual parece contradecir la tendencia habitual a mantener una actitud conservadora ante estos enfermos³³. Datos de otros registros en el contexto del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST apuntan resultados similares^{34,35}.

No se dispone de ensayos clínicos prospectivos y aleatorizados, en el contexto de la enfermedad coronaria estable, que comparen el TMO frente a la revascularización en pacientes con cardiopatía isquémica estable y comorbilidades asociadas, debido a su exclusión sistemática^{10,36-38}. En el estudio COURAGE, uno de los estudios de referencia en el manejo del paciente con cardiopatía isquémica estable, no se incluyó a pacientes con comorbilidades¹⁰. En el estudio TIME³⁹, llevado a cabo en ancianos con cardiopatía isquémica crónica, se aleatorizó a 301 pacientes con angina estable mayores de 75 años (media, 84 ± 4) a revascularización con angioplastia o cirugía, según estuviera indicado, en comparación con TMO solo. En este estudio, los pacientes con comorbilidad eran un número no desdeñable, con más de un 60% de los pacientes con comorbilidades importantes (diabetes mellitus, insuficiencia cardíaca e infarto de miocardio previos, ACV, enfermedad arterial periférica, insuficiencia renal, úlcera gastroduodenal y hepatopatía crónica) y un 24% con al menos dos comorbilidades (el 21 y el 27% en los grupos de TMO y de revascularización respectivamente). Durante el primer año, la supervivencia libre de eventos fue mayor en el grupo sometido a revascularización coronaria, debido a una disminución de las hospitalizaciones y la necesidad de nueva revascularización, aunque sin diferencias en muerte o infarto de miocardio no fatal³⁹. Sin embargo, a los 4 años de seguimiento⁴⁰, la supervivencia, la mejoría de la clínica anginosa y la calidad de vida fueron similares en ambos grupos. La elección de la estrategia se deberá realizar asumiendo un riesgo precoz de complicaciones derivadas del procedimiento en el grupo de estrategia invasiva, frente a la necesidad de un mayor número de fármacos y una probabilidad superior al 50% de sufrir eventos tardíos no fatales durante el primer año, principalmente hospitalizaciones por angina refractaria y necesidad de revascularización, del grupo de TMO^{39,40}. Los resultados de este estudio crean la controversia de si ese subgrupo de pacientes ancianos, con comorbilidades y angina crónica estable, se beneficiaría de la revascularización precoz, lo que iría en contra de lo actualmente establecido para el mismo tipo de pacientes sin comorbilidades.

Dentro de la indicación de revascularización, la elección entre angioplastia o cirugía en el paciente con comorbilidades sigue siendo un reto en nuestra práctica clínica diaria. Por un lado, la anatomía coronaria podría favorecer la cirugía al presentar lesiones de mayor complejidad (SYNTAX score alto) pero, por otro lado, los pacientes con comorbilidades tienen mayor riesgo quirúrgico evaluado por escalas de riesgo como el EuroSCORE. Por consiguiente, se requiere una valoración exhaustiva e individualizada del riesgo-beneficio en cada paciente^{18,19}. Un equipo cardiológico integrado por cardiólogo clínico, cardiólogo intervencionista y cirujano debería realizar esta valoración.

Hay una tendencia generalizada a optar por el TMO para el paciente con cardiopatía isquémica estable y comorbilidades relacionadas. Sin embargo, estos enfermos, en principio de alto riesgo, podrían beneficiarse de la revascularización en mayor medida que los enfermos sin comorbilidades, de menor riesgo. Futuros estudios serán necesarios para aclarar este punto de actual controversia y optimizar el manejo del paciente con cardiopatía isquémica crónica, comorbilidades y otras condiciones de vulnerabilidad.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

- Guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2010;31:2501-55.

2. Davies RF, Goldberg AD, Forman S, Pepine CJ, Knatterud GL, Geller N, et al. Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) study two year follow-up: outcomes of patients randomized to initial strategies of medical therapy versus revascularization. *Circulation*. 1997;95:2037-43.
3. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Berman DS. Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation*. 2003;107:2900-7.
4. Hlatky MA, Boothroyd DB, Bravata DM, Boersma E, Booth J, Brooks MM, et al. Coronary artery bypass surgery compared with percutaneous coronary interventions for multivessel disease: a collaborative analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet*. 2009;373:1190-7.
5. Jeremias A, Kaul S, Rosengart TK, Gruberg L, Brown DL. The impact of revascularization on mortality in patients with nonacute coronary artery disease. *Am J Med*. 2009;122:152-61.
6. Katritsis DG, Ioannidis JP. Percutaneous coronary intervention versus conservative therapy in non acute coronary artery disease: a meta-analysis. *Circulation*. 2005;111:2906-12.
7. Schomig A, Mehilli J, De Waha A, Seyfarth M, Pache J, Kastrati A. A meta-analysis of 17 randomized trials of percutaneous coronary intervention-based strategy in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:894-904.
8. Trikalinos TA, Alsheikh-Ali AA, Tatsioni A, Nallamothu BK, Kent DM. Percutaneous coronary interventions for nonacute coronary artery disease: a quantitative 20-year synopsis and a network meta-analysis. *Lancet*. 2009;373:911-8.
9. Stergiopoulos K, Brown DL. Initial coronary stent implantation with medical therapy vs medical therapy alone for stable coronary artery disease: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2012;172:312-9.
10. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2007;356:1503-16.
11. Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, Mancini GB, Hayes SW, Hartigan PM, et al. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation*. 2008;117:1283-91.
12. Brener SJ, Lytle BW, Casserly IP, Schneider JP, Topol EJ, Lauer MS. Propensity analysis of long-term survival after surgical or percutaneous revascularization in patients with multivessel coronary artery disease and high-risk features. *Circulation*. 2004;109:2290-5.
13. Hannan EL, Racz MJ, Walford G, Jones RH, Ryan TJ, Bennett E, et al. Long-term outcomes of coronary-artery bypass grafting versus stent implantation. *N Engl J Med*. 2005;352:2174-83.
14. Hannan EL, Wu C, Walford G, Culliford AT, Gold JP, Smith CR, et al. Drug-eluting stents vs. coronary-artery bypass grafting in multivessel coronary disease. *N Engl J Med*. 2008;358:331-41.
15. Malenka DJ, Leavitt BJ, Hearne MJ, Robb JF, Baribeau YR, Ryan TJ, et al. Comparing long-term survival of patients with multivessel coronary disease after CABG or PCI: analysis of BARI-like patients in northern New England. *Circulation*. 2005;112(9 Suppl):1371-6.
16. Smith PK, Califf RM, Tuttle RH, Shaw LK, Lee KL, DeLong ER, et al. Selection of surgical or percutaneous coronary intervention provides differential longevity benefit. *Ann Thorac Surg*. 2006;82:1420-8.
17. Dzavik V, Ghali WA, Norris C, Mitchell LB, Koshal A, Saunders LD, et al. Long-term survival in 11,661 patients with multivessel coronary artery disease in the era of stenting: a report from the Alberta Provincial Project for Outcome Assessment in Coronary Heart Disease (APPROACH) Investigators. *Am Heart J*. 2001;142:119-2.
18. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009;360:961-7.
19. Kappetein AP, Feldman TE, Mack MJ, Morice MC, Holmes DR, Ståhle E, et al. Comparison of coronary bypass surgery with drug-eluting stenting for the treatment of left main and/or three-vessel disease: 3-year follow-up of the SYNTAX trial. *Eur Heart J*. 2011;32:2125-34.
20. Hanon O, Baixas C, Friocourt P, Carrié D, Emeriau JP, Galinier M, et al. Consensus of the French Society of Gerontology and Geriatrics and the French Society of Cardiology for the management of coronary artery disease in older adults. *Arch Cardiovasc Dis*. 2009;102:829-45.
21. Graham MM, Ghali WA, Faris PD, Galbraith PD, Norris CM, Knudtson ML; Alberta Provincial Project for Outcomes Assessment in Coronary Heart Disease (APPROACH) Investigators. Survival after coronary revascularization in the elderly. *Circulation*. 2002;105:2378-84.
22. Núñez J, Núñez E, Facila L, Bertomeu V, Llàcer 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.
23. Fácila Rubio L, Núñez Villota J, Bertomeu González V, Sanchis J, Bodí Peris V, Consuegra Sánchez L, et al. Influence of comorbidity on admission management and pharmacological treatment prescribed at discharge in acute myocardial infarction. *Med Clin (Barc)*. 2005;124:447-50.
24. Jacobs DR, Kroenke C, Crow R, Deshpande M, Gu DF, Gatewood L, et al. PREDICT: A simple risk score for clinical severity and long-term prognosis after hospitalization for acute myocardial infarction or unstable angina: the Minnesota Heart Survey. *Circulation*. 1999;100:599-607.
25. Chirinos JA, Verán A, Zambrano JP, Schob A, Perez G, Mendez AJ, et al. Evaluation of comorbidity scores to predict all-cause mortality in patients with established coronary artery disease. *Int J Cardiol*. 2007;117:97-102.
26. Singh M, Rihal CS, Roger VL, Lennon RJ, Spertus J, Jahangir A, et al. Comorbid conditions and outcomes after percutaneous coronary intervention. *Heart*. 2008;94:1424-8.
27. Sanchis J, Núñez J, Bodí V, Núñez E, García-Alvarez A, Bonanad C, et al. Influence of comorbid conditions on one-year outcomes in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Mayo Clin Proc*. 2011;86:291-6.
28. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch Ch, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol*. 2001;56:M146-56.
29. Fried LP, Ferrucci L, Darer J, Williamson JD, Anderson G. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: Implications for improved targeting and care. *J Gerontol*. 2004;59:255-63.
30. Singh M, Alexander K, Roger VL, Rihal Ch S, Whitson HE, Lerman A, et al. Frailty and Its Potential Relevance to Cardiovascular Care. *Mayo Clin Proc*. 2008;83:1146-53.
31. Sánchez E, Vidán MT, Serra JA, Fernández-Avilés F, Bueno H. Prevalence of geriatric syndromes and impact on clinical and functional outcomes in older patients with acute cardiac diseases. *Heart*. 2011;97:1602-6.
32. Singh M, Rihal CS, Lennon RJ, Spertus JA, Nair KS, Roger VL. Influence of frailty and health status on outcomes in patients with coronary disease undergoing PCI. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2011;4:496-502.
33. Palau P, Núñez J, Sanchis J, Husser O, Bodí V, Núñez E, et al. Differential prognostic effect of revascularization according to a simple comorbidity index in high-risk non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Clin Cardiol*. 2012;35:237-43.
34. Núñez J, Sanchis J, Bodí V. Invasive revascularization strategy in non-ST-segment acute coronary syndromes. The debate continues. *Med Clin (Barc)*. 2009;133:717-2.
35. Palau P, Núñez J, Sanchis J, Bodí V, Rumiz E, Núñez E, et al. Impacto pronóstico de una estrategia invasiva en el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST según la presencia o no de disfunción sistólica. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63:915-24.
36. Henderson RA, Pocock SJ, Sharp SJ, et al. Long-term results of RITA-1 trial: clinical and cost comparisons of coronary angioplasty and coronaryartery bypass grafting. *Lancet*. 1998;352:1419-25.
37. BARI Investigators. Seven-year outcome in Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) by treatment and diabetic status. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:1122-9.
38. King SB 3rd, Kosinski AS, Guyton RA, Lembo NJ, Weintraub WS. Eight-year mortality in the Emory Angioplasty versus Surgery Trial (EAST). *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:1116-21.
39. Pfisterer M, Buser P, Osswald S, Allemann U, Amann W, Angehrn W, et al. Trial of Invasive versus Medical therapy in Elderly patients (TIME) Investigators. Outcome of elderly patients with chronic symptomatic coronary artery disease with an invasive vs optimized medical treatment strategy: one-year results of the randomized TIME trial. *JAMA*. 2003;289:1117-23.
40. Pfisterer M; Trial of Invasive versus Medical therapy in Elderly patients Investigators. Long-Term Outcome in elderly patients with chronic angina managed with invasively versus by optimized medical therapy. Four-Year Follow-up of the Randomized trial of invasive versus medical therapy in elderly patients (TIME). *Circulation*. 2004;110:1213-8.