



CENTRO INTERNACIONAL DE ESTUDOS
DE DOUTORAMENTO E AVANZADOS
DA USC (CIEDUS)

TESE DE DOUTORAMENTO

Influencia del fenotipo de fragilidad en los resultados del tratamiento quirúrgico de la estenosis valvular aórtica en el anciano

Miguel Ángel Piñón Esteban

ESCOLA DE DOUTORAMENTO INTERNACIONAL
PROGRAMA DE DOUTORAMENTO EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA

SANTIAGO DE COMPOSTELA

ANO 2017





DECLARACIÓN DO AUTOR DA TESE

Influencia del fenotipo de fragilidad en los resultados del tratamiento quirúrgico de la estenosis valvular aórtica en el anciano

D. Miguel Angel Piñón Esteban

Presento miña tese, seguindo o procedemento adecuado ao Regulamento, e declaro que:

- 1) A tese abarca os resultados da elaboración do meu traballo.
- 2) No seu caso, na tese se fai referencia as colaboracións que tivo este traballo.
- 3) A tese é a versión definitiva presentada para a súa defensa e coincide ca versión enviada en formato electrónico.
- 4) Confirmo que a tese non incorre en ningún tipo de plaxio de outros autores nin de traballos presentados por min para a obtención de outros títulos.

En Santiago, 14 de Novembro de 2017

Asdo. Miguel Angel Piñón Esteban





AUTORIZACIÓN DO DIRECTOR/ TITOR DA TESE

Influencia del fenotipo de fragilidad en los resultados del tratamiento quirúrgico de la estenosis valvular aórtica en el anciano]

D. Francisco Barreiro Morandeira. Doctor en Medicina y Profesor Titular del Departamento de Cirugía de la Facultad de Medicina de la Universidad de Santiago de Compostela.

D. Carlos Rodríguez Pascual. Doctor en Medicina y Professor, College of Science, University of Lincoln, United Kingdom.

INFORMAN:

Que a presente tese, correspóndese co traballo realizado por D. Miguel Angel Piñón Esteban, baixo a miña dirección, e autorizo a súa presentación, considerando que reúne os requisitos esixidos no Regulamento de Estudos de Doutoramento da USC, e que como director desta non incorre nas causas de abstención establecidas na Lei 40/2015.

En Santiago. de 14 de Noviembre 2017

Asdo. Francisco Barreiro Morandeira

Asdo. Carlos Rodríguez Pascual



A Miguel, a Borja, a Guillermo





AGRADECIMIENTOS

En primer lugar me gustaría agradecer la enorme ayuda que obtuve en todo momento de los directores de esta Tesis, los profesores Francisco Barreiro Morandeira y Carlos Rodríguez Pascual, en quienes he encontrado el estímulo y ayuda necesarios para la culminación de este proyecto.

Al profesor Barreiro Morandeira debo las inmensas facilidades que me ofreció desde el inicio, su gran disponibilidad y la determinación para programar los plazos intermedios que han definido el ritmo de trabajo. Siempre le agradeceré el ánimo obtenido de las sesiones de corrección, los consejos y sus decisivas contribuciones.

Al profesor Rodríguez Pascual le agradezco su abnegación desde el germen del proyecto, desde el primer paciente reclutado. Su contagioso entusiasmo y la inagotable paciencia son las virtudes con las que ha salvado la distancia física. La pasión y el rigor con los que vive la investigación clínica han sido un ejemplo determinante. Jamás olvidaré la ilusión compartida y su motivación constante durante mi estancia en el extranjero.

Al Dr. Emilio Paredes, porque su trabajo ha sido fundamental en el análisis estadístico de esta tesis. Su amistad y entusiasmo lo han sido en la totalidad. Agradecimiento eterno por su esplendor, profesionalidad y por el tiempo regalado.

Al Dr. Gonzalo Pradas, mi jefe de Servicio, le agradezco la infinidad de facilidades, el apoyo prestado, la confianza en mí depositada y sus desvelos. Su contribución ha sido decisiva en mi evolución como cirujano. De él aprendí a disfrutar intensamente de esta profesión de forma tan apasionada como exigente. A procurar la excelencia.

Al Dr. Darío Durán, le agradezco su permanente disponibilidad para cualquier requerimiento y los datos facilitados. Su estímulo ha sido imprescindible y muchas han sido las enseñanzas obtenidas durante los años de trabajo en común, que conforman un valioso bagaje que me acompañará en mi carrera.

A mis compañeros de Cirugía Cardíaca del Hospital Álvaro Cunqueiro de Vigo, sin excepción alguna, por todos los momentos vividos en la intensidad del día a día. Por el aprendizaje conjunto y por estar presentes cuando los necesité.

Al profesor Pedro Bastos, antiguo director del *Centro de Cirugía Cardiotorácica* del *Hospital S. João* de Oporto. Al Dr. Paulo Pinho, director actual. En su nombre a todos los miembros de dicho Servicio. A ellos no les puedo estar más agradecido. Han dejado en mí una impronta imborrable, me han enseñado a dar los primeros pasos y me han descubierto el mundo de la cirugía cardíaca.

Al profesor Francesco Maisano, director del *Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie* del *UnivertitätsSpital* de *Zürich*, por la impagable oportunidad de haberme abierto las puertas de una institución tan ilustre. Ser testigo de su descomunal talento y de su intenso trabajo, ha marcado definitivamente mi carrera. Sus consejos y su clarividencia han definido mi trayectoria para siempre. Trabajar a su lado ha sido un auténtico privilegio.

A los Drs. José Pinheiro Torres y Mario Jorge Amorim, por todo. Sería imposible resumir con ellos los motivos de mi agradecimiento. A ellos debo sin ninguna duda que hoy sea cirujano cardíaco. Su amistad eterna y mi gratitud infinita.

A los Drs. Antonio Graça, Rodrigues de Sousa, Fernando Barreiros, Vítor Monteiro, Jorge Casanova, Ricardo Nunes. Al Profesor Leite-

Moreira. Al Dr. Luis Gonçalves. Con todos ellos me siento en deuda por sus enseñanzas y amistad.

A mis compañeros del Servicio de Anestesia y Reanimación así como del Servicio de Cardiología del Hospital Álvaro Cunqueiro, por su permanente ayuda y por el entusiasmo compartido. Por la convivencia diaria.

Al Dr. Sergio Raposeiras, por los consejos y ayuda en el tramo final, cuando más cuesta.

A los miembros del Hospital Álvaro Cunqueiro, del Hospital *S. João de Oporto* y del *Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie* del *UnivertitätsSpital de Zürich*, con quienes compartí largas jornadas, por el trato amable, por el soporte desinteresado y por la experiencia común.

A los Dres. Weber, Taramasso y Benussi. A Maximilian Halbe. A Rafa Suárez. Gracias por su amistad y su respaldo.

A Mabel por su mayúsculo sacrificio. Ella ha hecho posible con su renuncia desinteresada y con su inmensa generosidad la realización de este proyecto. De ella sólo he obtenido motivación y cariño en los momentos más difíciles. Su paciencia ha sido crucial y a ella dedico este trabajo.

A mis hijos, por el tiempo robado, por mis ausencias.

A mi madre, por su entrega sin límites. A Pablo, a Pilar, a Sara y a Alberto por la suerte que tengo de contar siempre con ellos. A todos ellos por ser tan espléndidos.

Por último, quiero agradecer especialmente al Dr. Piñón Cimadevila su ejemplo. A mi padre debo, sin duda, los mejores consejos, pero sobre todo un ejemplo imperecedero que ha guiado y guía de forma

acertada, mi vida y carrera profesional. Mi admiración hacia él se ha convertido en una inagotable fuente de inspiración. Era él, hace ya casi 40 años, quien con los folios de su tesis inundaba las estancias de la casa y mucho tiene que ver ese recuerdo en la inquietud que puso en marcha la mía.



“The feasibility of an operation is not the best indication for its performance”

Lord Cohen of Birkenhead, at 1950 Moynihan Lecture, Royal College of Surgeons, England





1 ÍNDICE GENERAL





1	ÍNDICE GENERAL	15
2	RESUMEN	21
3	INTRODUCCIÓN	27
3.1	Enfermedades cardiovasculares: importancia epidemiológica.....	29
3.1.1	Contexto actual	29
3.1.2	Envejecimiento de la población.....	32
3.2	Estenosis aórtica.....	35
3.2.1	Definición y grados de estenosis aórtica.....	35
3.2.2	Epidemiología.....	38
3.2.3	Etiopatogenia	43
3.2.4	Fisiopatología e historia natural.....	49
3.2.5	Tratamiento quirúrgico	61
3.2.6	Tratamiento médico	71
3.2.7	Valvuloplastia con balón	72
3.2.8	TAVI.....	72
3.2.9	Enfermedad coronaria asociada	75
3.3	Envejecimiento.....	77
3.3.1	Definición y teorías del envejecimiento	77
3.3.2	Concepto de envejecimiento exitoso	81
3.4	Fragilidad	81
3.4.1	Definición	81
3.4.2	Diferencias con discapacidad y comorbilidad	82
3.4.3	Modelos de fragilidad	84
3.4.4	Epidemiología de la fragilidad.....	88
3.4.5	Fisiopatología de la fragilidad	90
3.4.6	Presentación clínica	91
3.4.7	Tratamiento.....	93
3.4.8	Implicación de la fragilidad en la toma de decisiones	94
4	HIPOTESIS DE TRABAJO. OBJETIVOS.....	99
4.1	Objetivo Principal.....	102
4.2	Objetivos Secundarios.....	103
5	MATERIAL Y MÉTODOS.....	105
5.1	Diseño del estudio y recogida de datos	107

5.2	Variables del estudio.....	110
5.2.1	Variables sociodemográficas y biomédicas	110
5.2.2	Valoración geriátrica.....	111
5.2.3	Variables quirúrgicas	114
5.2.4	Variables postoperatorias.....	115
5.3	Fuentes de datos y recogida de información.....	117
5.4	Técnica quirúrgica	119
5.5	Análisis estadístico	120
6	RESULTADOS	123
6.1	Características basales de las cohortes a estudio	125
6.1.1	Características clínicas y demográficas.....	127
6.1.2	Valoración geriátrica preoperatoria.....	134
6.1.3	Variables ecocardiográficas y comorbilidad cardíaca.....	138
6.1.4	Índice de comorbilidad de Charlson (CCI) y escalas de riesgo operatorio (EuroSCORE, STS-PROM).....	140
6.1.5	Características de la intervención.....	142
6.2	Análisis de la mortalidad operatoria	145
6.2.1	Análisis univariado.....	145
6.3	Análisis de la morbilidad operatoria.....	147
6.3.1	Morbilidad clínica	147
6.3.2	Transfusión perioperatoria	150
6.3.3	Estancia en UCI y estancia hospitalaria	154
6.4	Análisis de la mortalidad al año de la intervención	159
6.4.1	Análisis univariado.....	159
6.4.2	Análisis multivariado	163
6.5	Análisis de la mortalidad en el seguimiento a tres años	164
6.5.1	Análisis univariado.....	164
6.5.2	Análisis multivariado	168
6.6	Curvas de supervivencia	170
6.6.1	Curvas de supervivencia y fenotipo de fragilidad.....	171
6.6.2	Curvas de supervivencia y variables de la valoración geriátrica integral.....	173
6.6.3	Curvas de supervivencia e índice de Charlson.....	175
6.6.4	Curvas de supervivencia y otras entidades.....	176

7	DISCUSIÓN	179
7.1	Contexto del estudio: definiciones adoptadas	185
7.1.1	Índice del <i>Cardiovascular Health Study</i> (CHS): criterios fenotípicos de Fried.....	185
7.1.2	Discapacidad.....	189
7.1.3	Comorbilidad	192
7.2	Estratificación de riesgo en el paciente anciano.....	194
7.3	Resultados inmediatos.....	196
7.3.1	Mortalidad operatoria	196
7.3.2	Morbilidad operatoria	201
7.4	Resultados tardíos: supervivencia en el seguimiento	205
7.4.1	Fragilidad y discapacidad	205
7.4.2	Índice de comorbilidad de Charlson	211
7.4.3	Fibrilación auricular.....	214
7.5	Limitaciones del estudio.....	215
7.6	Fortalezas del estudio	216
8	CONCLUSIONES	219
9	ANEXO	223
9.1	Índices y escalas	225
9.2	Permisos y licencias	230
10	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	233
11	ÍNDICE DE FIGURAS	275
12	ÍNDICE DE TABLAS	281
13	ÍNDICE DE ABREVIATURAS.....	287



2 RESUMEN





ANTECEDENTES

El envejecimiento de la población tiene como consecuencia que determinadas patologías degenerativas, como la estenosis aórtica, alcancen prevalencias que adquieren dimensiones epidémicas. Además de su importancia epidemiológica, el pronóstico sombrío sin tratamiento hace de la estenosis aórtica, una entidad merecedora de consideración en el ámbito de la salud pública.

La cirugía ha sido en las últimas décadas la única modalidad de tratamiento capaz de alterar la historia natural de esta entidad. Sin embargo algunas condiciones cuya prevalencia aumenta con la edad, como son la fragilidad, la dependencia o la morbilidad múltiple, se asocian a mayor incidencia de eventos adversos, lo que puede comprometer los resultados obtenidos tras la sustitución valvular aórtica.

La aparición de prótesis implantables vía transcatóter, que constituyen una alternativa a la cirugía en pacientes de riesgo intermedio, realza la importancia de asignar el tratamiento adecuado en función de una optimizada selección de los pacientes.

OBJETIVOS

El objetivo principal ha sido evaluar si existe una correlación entre el síndrome de fragilidad y la mortalidad por cualquier causa, tanto operatoria como en el seguimiento.

Como objetivos secundarios se han establecido estudiar la influencia de la fragilidad en las complicaciones operatorias así como en las necesidades transfusionales y estancias tanto en la UCI como hospitalaria. Igualmente se han valorado los mismos resultados para la

discapacidad y para la comorbilidad además de sus implicaciones en el seguimiento.

MATERIAL Y MÉTODOS

Este es un estudio prospectivo de 183 pacientes de 75 o más años sometidos a sustitución valvular aórtica con o sin revascularización coronaria asociada. La fragilidad de estos pacientes se valoró según los criterios fenotípicos propuestos por Fried en el Índice de Fragilidad del *Cardiovascular Health Study* (CHS): pérdida de peso, sensación autopercibida de agotamiento, baja actividad física, baja velocidad de la marcha y disminución de fuerza muscular. La dependencia para actividades instrumentales de la vida diaria se definió de acuerdo con la escala de Lawton-Brody y la morbilidad múltiple se graduó en función del índice de comorbilidad de Charlson (CCI).

RESULTADOS

Se identificaron 57 (31%) pacientes frágiles, 18 (9,9%) dependientes para actividades instrumentales de la vida diaria y 67 (36,6%) pacientes tenían un CCI ≥ 4 . Los pacientes frágiles y los dependientes han tenido una tendencia a peores resultados operatorios en términos de mortalidad, transfusión y estancias, tanto en la unidad de críticos como hospitalaria postoperatoria, tendencia que no alcanzó la significación estadística.

Los pacientes con más morbilidad (CCI ≥ 4) tuvieron mayor mortalidad operatoria (4,5% vs 0,0%, $p=0,048$). De igual forma recibieron más concentrados de hematíes perioperatorios (media $2,3 \pm 3,0$ vs $1,0 \pm 1,5$, $p=0,05$) y tanto su estancia en UCI (155,3 vs 45,6 horas, $p=0,01$) como su estancia hospitalaria han sido más largas (15

vs 9 días, $p=0,007$). En el seguimiento, tras el análisis multivariado, la fragilidad resultó ser un predictor independiente para mortalidad en el primer año tras la intervención y la dependencia para actividades instrumentales lo fue a los tres años de la misma. La comorbilidad múltiple con $CCI \geq 4$ ha sido predictor independiente para mortalidad en cualquier momento del seguimiento en esta muestra.

CONCLUSIONES

La medida de la fragilidad es relevante para identificar aquellos pacientes con mayor riesgo de resultados adversos tras la sustitución valvular aórtica. La evaluación de fragilidad, alta comorbilidad y dependencia para actividades de la vida diaria son pilares básicos en la valoración preoperatoria de los pacientes con estenosis aórtica severa candidatos a tratamiento quirúrgico de la valvulopatía.





3 INTRODUCCIÓN





3.1 ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES: IMPORTANCIA EPIDEMIOLÓGICA

3.1.1 CONTEXTO ACTUAL

A principios del siglo XX las enfermedades del sistema circulatorio se convirtieron en la primera causa de muerte en los países desarrollados, y desde entonces se mantienen, en España, en Europa y en los Estados Unidos, como la principal causa de óbito. Son responsables de una tasa de mortalidad que supera los 250 por cada 100.000 habitantes (1), y es la cardiopatía isquémica la entidad etiológica más frecuente (2-4).

Las enfermedades cardiovasculares suponen la principal carga para la población anciana, sus cuidadores y los sistemas de salud, ya que además de ser la primera causa de muerte, este grupo de procesos constituyen, así mismo, la causa más frecuente de hospitalización en la población española, siendo responsable de más de 5 millones de estancias hospitalarias (5).

El envejecimiento es una parte inevitable de la vida y constituye el principal factor de riesgo tanto para desarrollar enfermedad cardiovascular como para mortalidad asociada a la misma (6, 7). La prevalencia pasa del 38% en la quinta década de la vida, al 79-86% para personas de más de 80 años (8).

En España el 34,7% de las muertes en mayores de 79 años ocurridas en 2014 se debieron a enfermedades cardiovasculares. Por debajo de esa edad son los tumores la principal causa de muerte (1).

El incremento de la esperanza de vida junto con la creciente prevalencia de estas patologías en edades avanzadas (9-11), tiene como consecuencia que hasta el 40% de las personas mayores de 80 años padezcan síntomas derivados del envejecimiento cardiovascular

(12). El 25% de ellos padecen algún grado de limitación funcional de este origen (13), siendo la insuficiencia cardiaca la quintaesencia del estadio final del envejecimiento del corazón, ya que representa la convergencia de las alteraciones estructurales y funcionales del aparato circulatorio.

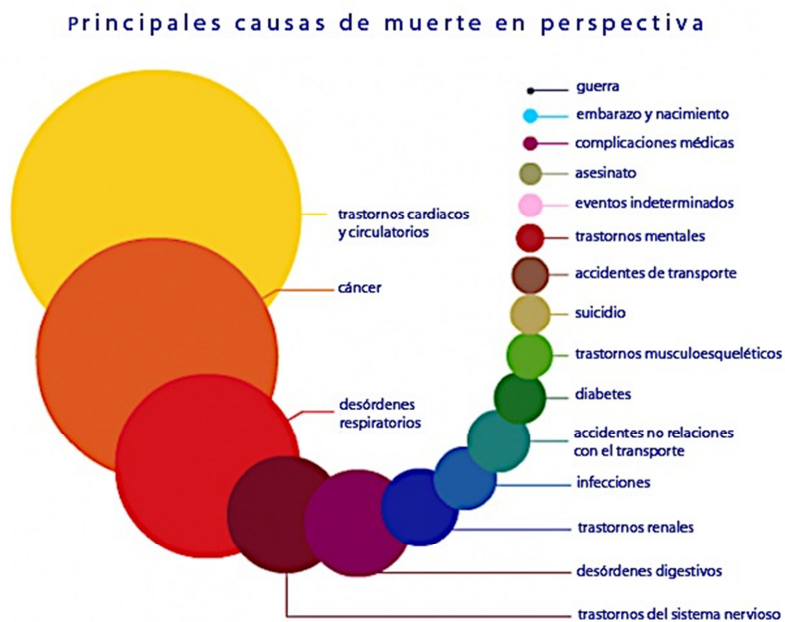


Figura 1.- Perspectiva de las principales causas de muerte [fuente Atlas de riesgo, NHS, Reino Unido (14)]

Todo ello se traduce en una incidencia que se duplica con cada década de vida (15). En estos grupos etarios, se constata la presencia de una mayor carga de insuficiencia cardiaca crónica como entidad patológica. El aumento de su prevalencia con la edad es un hallazgo consistente: desde 0.7% en menores de 65 años, a más del 2% en pacientes mayores de 65 años, pudiendo alcanzar el 10% en

octogenarios según unas series (15) y el 13% en personas de 75 o más años de edad según otras (16, 17).

La insuficiencia cardiaca no solo conlleva un aumento de la mortalidad, si no que repercute negativamente en el estado funcional por la disminución de capacidades psicométricas en pacientes ultraseptagenarios. Se ha relacionado con la limitación física, cognitiva y con alteraciones afectivas. El resultado, además del aumento de la morbilidad hospitalaria, deriva en menor autonomía, autosuficiencia y disminución de la calidad de vida (18, 19).

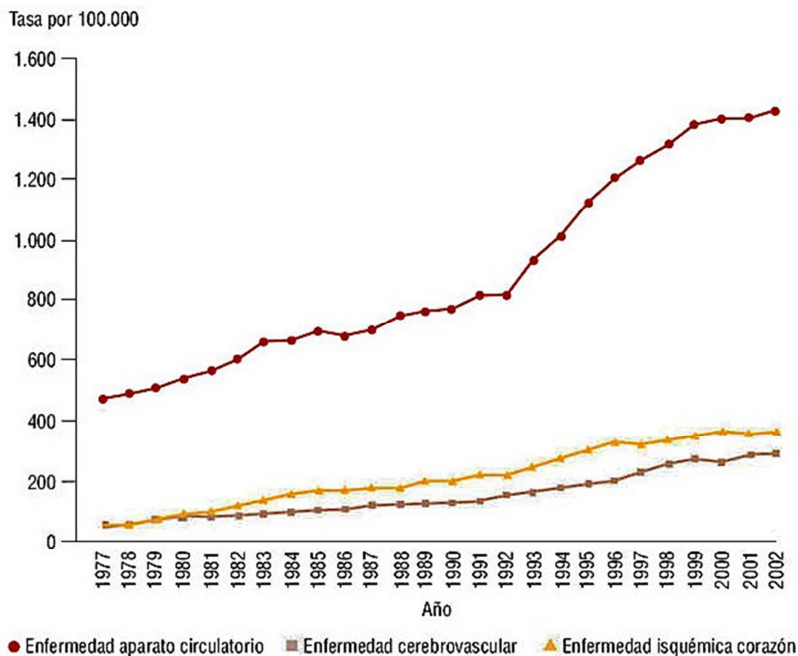


Figura 2.- Tendencia en morbilidad hospitalaria por enfermedades cardiovasculares en España [tomado de Banegas y cols. Revista Española de Cardiología (5)]

La prevalencia de la patología cardiovascular se espera que aumente en torno al 10% en los próximos 20 años (7).

3.1.2 ENVEJECIMIENTO DE LA POBLACIÓN

3.1.2.1 DATOS DEMOGRÁFICOS

El envejecimiento de la población en los países industrializados se está acelerando rápidamente, y en las próximas décadas la proporción de personas de edad avanzada de las sociedades occidentales aumentará significativamente, alcanzando dimensiones epidémicas.

La relativa ausencia de pobreza abyecta y de malnutrición severa junto con la disponibilidad de tratamientos para los síndromes coronarios agudos y accidentes cerebrovasculares, han contribuido de forma significativa al aumento del número de octogenarios en los países desarrollados (20, 21).

Las proyecciones demográficas realizadas a nivel mundial por Naciones Unidas, estiman un aumento muy relevante de personas mayores de 65 años, más del doble del 2010 al 2040, y pasarán de 461 millones en 2004 a 2000 millones de personas en 2050 (22), lo que supondría más del 20% de la población mundial (23). En el año 2020 el número de personas mayores de 65 años superará al número de niños menores de 5 años (24).

En España el proceso de envejecimiento ha ocasionado que en el año 2001 se haya producido una histórica inflexión demográfica, al sobrepasar la población española de mayores de 65 años a la población infantil menor de catorce años (25).

La alta esperanza de vida en España, la segunda en la Unión Europea después de Francia, hace que actualmente el número de personas mayores de 65 años alcance los 8,5 millones (18.1%) y el número de mayores de 85 años sea de 1,5 millones (3,2%) (26).

Esta tendencia, dominante en los países desarrollados, tiene como consecuencia un incremento de este grupo etario que se espera sea aproximadamente del 50% entre los años 2000 y 2030 (23, 27). Se estima igualmente, un aumento de la proporción de octogenarios en la población española, que pasaría del 5,7% actual al 21,1% en 2061, de acuerdo con las proyecciones del Instituto Nacional de Estadística y que se corresponde con las estimaciones referidas por organismos internacionales para las sociedades desarrolladas. La esperanza de vida sería de 89 años para los hombres y 92 para las mujeres (28).

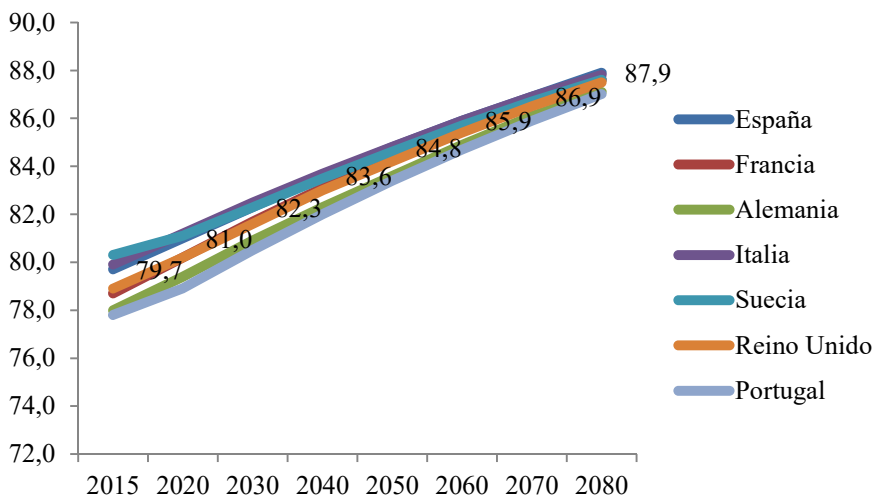


Figura 3.- Proyección demográfica: Esperanza de vida ajustada por países. Datos numéricos correspondientes a España. [Fuente de datos Eurostat Database, Septiembre de 2017 (29)].

Resulta relevante que mientras a principios del siglo XX apenas el 30% de los fallecidos en un año en España eran personas de edad avanzada, este porcentaje alcance el 84,9 % en 2012 (25).

3.1.2.2 CONSECUENCIAS DEL ENVEJECIMIENTO DE LA POBLACIÓN

El aumento del número de personas mayores de 65 años, y la mayor frecuencia de entidades patológicas en este grupo de edad, explican la escalada en la utilización de servicios sanitarios con la consiguiente repercusión en la financiación (30), en gran medida debido a la explosión de las enfermedades crónicas y al afloramiento de casos complejos con múltiples condiciones de comorbilidad (31, 32).

El envejecimiento de la población es una realidad demográfica que unida al hecho de la decreciente morbilidad hospitalaria de la población infantil, provoca que los mayores de 65 años sean responsables de más de la mitad de todas las estancias hospitalarias.

Sin embargo, en términos relativos, la contribución que la discapacidad tiene en la pérdida de años saludables ha disminuido en los países occidentales, ya que ha pasado del 18% al 8%, y como consecuencia la esperanza de vida saludable aumenta más rápidamente que la esperanza de vida total (33). A pesar de ello no deja de ser preocupante la evidencia del riesgo de institucionalización, el uso frecuente de servicios sociosanitarios y la creciente dependencia.

La mayor supervivencia de pacientes con trastornos crónicos, fundamentalmente debida a la mejora en el tratamiento de los mismos, conduce a una población envejecida con prevalencias aumentadas de condiciones asociadas a su vulnerabilidad, que desemboca, entre otras, en un incremento del número de hospitalizaciones (34).

El aumento de la hospitalización y la intensificación de los servicios de salud (30) han conseguido en los países desarrollados, no solamente el aumento de la longevidad por postergación de la edad de la muerte (35), sino también la mejora de la calidad de vida el año

previo a la muerte: personas mayores de 85 años hoy, tienen mejor calidad de vida en el año previo a la muerte que aquellas que murieron antes de cumplir los 85 años hace tres décadas (36).

El aumento de la esperanza de vida supone un enorme éxito desde la perspectiva individual, pero la desviación demográfica resultante se convierte en un desafío para los sistemas sociosanitarios a nivel global (37).

3.2 ESTENOSIS AÓRTICA

3.2.1 DEFINICIÓN Y GRADOS DE ESTENOSIS AÓRTICA SEVERA

3.2.1.1 DEFINICIÓN

La estenosis valvular aórtica es la causa más frecuente de obstrucción al tracto de salida del ventrículo izquierdo, afectando de forma general al 5% de las personas mayores de 65 años (38). Menos frecuentemente se identifican causas obstructivas en localizaciones supra o subvalvular.

No existe una definición uniforme de enfermedad valvular, ya que la relevancia clínica de esta condición depende en mayor medida de la severidad de la disfunción valvular que de la alteración anatómica en sí.

Además, los signos clínicos tales como la desaparición del segundo ruido aórtico aunque son específicos de la estenosis aórtica severa no son sensibles. Por ello, la ecocardiografía es la herramienta preferida para su diagnóstico, y la aplicación de doppler la técnica de elección para valorar la severidad de la estenosis aórtica (39).

La definición de la estenosis aórtica severa se basa en la historia natural de los estudios de pacientes no intervenidos con estenosis

aórtica, que muestran un pronóstico pobre una vez que el pico de velocidad transvalvular aórtica alcanza los 4 m/s, correspondiéndose con gradientes medios >40 mmHg.

En pacientes con bajo flujo anterógrado, la estenosis aórtica puede ser severa con velocidades valvulares y gradientes más bajos. En estos pacientes debe calcularse el área valvular. El pronóstico es peor cuando el área valvular aórtica es menor de 1 cm² siendo raro, tal y como ya apuntaban Lombard y Selzer, el desarrollo de síntomas con un orificio valvular por encima de ese valor (40).

3.2.1.2 GRADOS DE ESTENOSIS AÓRTICA

La esclerosis valvular aórtica se caracteriza por un engrosamiento y calcificación de la válvula aórtica sin restricción al movimiento de las valvas ni gradiente significativo, y se define como la velocidad de jet $\leq 2,5$ en función de las guías de práctica clínica utilizadas (41).

La estenosis aórtica se produce cuando al engrosamiento valvular se suma una reducción de la apertura de la misma en sístole y presenta como consecuencia una velocidad anterógrada transvalvular mayor de 2,5 m/s (42).

Grados de estenosis aórtica

	Esclerosis	EA Leve	EA moderada	EA severa
Velocidad máxima (m/s)	$\leq 2,5$	2,6-2,9	3,0-4,0	$\geq 4,0$
Gradiente medio (mmHg)	-	<20	20-40	≥ 40
AVA(cm ²)	-	$>1,5$	1,0-1,5	$<1,0$
AVA indexada (cm ² /m ²)	-	$>0,85$	0,60-0,85	$<0,6$
Ratio Velocidad	-	$>0,50$	0,25-0,50	$<0,25$

Tabla 1.-Gradación de la estenosis aórtica [Baumgartner y cols. EHJ, 2017 (43)]

Los estadios de la estenosis aórtica se definen por los síntomas, la anatomía valvular, la hemodinámica y la función ventricular izquierda. Estenosis aórtica severa se define como aquella que tiene una velocidad transvalvular máxima mayor de 4 m/s con un área valvular aórtica $\leq 1\text{cm}^2$, y se considera muy severa si tiene una velocidad transvalvular ≥ 5 m/s o un gradiente medio ≥ 60 mmHg (44) según las guías de práctica clínica de la AHA/ACC, o una velocidad $\geq 5,5$ m/s según las guías de la ESC/EACTS (42). La severidad en cuanto al área de la válvula, comienza al bajar de 1cm^2 , resultando crítica si el área valvular es $< 0,8\text{cm}^2$ (38, 45). Indexar el área valvular a la superficie corporal puede resultar útil, sobre todo en pacientes con baja superficie corporal, siendo el valor de corte para la severidad $0,6\text{cm}^2/\text{m}^2$ de superficie corporal (46).

Si el gasto cardíaco está preservado es infrecuente encontrar estenosis aórtica severas con gradientes transvalvulares inferiores a 40 mmHg, lo cual puede suceder en situaciones de bajo flujo, en el contexto de una función deprimida del ventrículo izquierdo (47).

En el anciano se ha descrito una entidad en la que coexisten un área valvular menor de 1cm^2 , un gradiente transvalvular medio menor de 40 mmHg y una función ventricular izquierda conservada. Se trata de un “Bajo Flujo Paradójico”, con un índice de volumen/latido < 35 ml/min que se asocia con ventrículos de tamaño pequeño, hipertróficos y con historia de hipertensión (48).

La permanencia de la estenosis aórtica severa sintomática sin tratar se asocia con una mortalidad del 50% de dos a cinco años tras la aparición de los síntomas (49, 50). A pesar de este hecho, se estima que el 34% de los pacientes diagnosticados de estenosis aórtica severa sintomática no reciben tratamiento específico (51).

3.2.2 EPIDEMIOLOGÍA

3.2.2.1 ESTIMACIONES DE PREVALENCIA

Los estudios epidemiológicos de las enfermedades valvulares presentan distintas dificultades: los datos existentes acerca de la disfunción valvular en los ancianos son escasos y basados generalmente en series hospitalarias, no poblacionales, o con datos de patología procedentes de autopsias, con el consiguiente sesgo de selección. Por ello, la prevalencia de la estenosis aórtica severa ha permanecido desconocida durante tiempo debido a la ausencia de estudios en población no seleccionada.

Las estimaciones no pueden basarse únicamente en información clínica, porque los síntomas solo ocurren en las fases más avanzadas de la enfermedad y la valoración de las enfermedades valvulares es clínicamente imprecisa (52), careciendo de especificidad la exploración física de estos pacientes. La ecocardiografía, tan importante en la valoración de la severidad y el pronóstico de las enfermedades valvulares (39, 44, 46, 53), tiene limitaciones prácticas evidentes para su aplicabilidad en los estudios epidemiológicos ya que requiere de grandes muestras. Sin embargo se sabe que la carga de valvulopatía se infraestima cuando se prescinde de un *screening* ecocardiográfico. El único estudio epidemiológico basado en la población que incluye el empleo sistemático del ecocardiograma ha sido el realizado por Nkomo y cols. en un grupo de 11.911 pacientes (38).

La emergencia de los procedimientos transcatóter ha renovado el interés de la comunidad científica acerca de la epidemiología de la estenosis aórtica.

Hay evidencia de que la estenosis aórtica es la valvulopatía adquirida más frecuente en Europa y América del Norte (46, 54, 55), con una prevalencia creciente y relacionada con la edad, que se duplica por encima de los 85 años (9, 33, 56) . La edad es un predictor independiente de la estenosis valvular aórtica que duplica el riesgo de padecerla por cada diez años de incremento etario (57, 58).

Por ello, el envejecimiento de la población occidental y la asociación de la prevalencia con el propio envejecimiento hace de la valvulopatía aórtica la enfermedad valvular más frecuentemente referida para tratamiento en los países desarrollados (54), con el consiguiente impacto en los recursos de los sistemas de salud (38, 47, 59).

La enfermedad valvular aórtica degenerativa se caracteriza macroscópicamente como un engrosamiento, endurecimiento y calcificación de las valvas sin fusión comisural, al contrario de lo que ocurre en la valvulopatía reumática.

La esclerosis aórtica es una entidad frecuente, que se asocia con un incremento del riesgo de mortalidad cardiovascular, incluso en ausencia de obstrucción al flujo sanguíneo a través de la válvula aórtica. Afecta aproximadamente al 25% de las personas de más 65 años y al 48% de los mayores de 84 años (52, 57).

Se refleja presencia de depósitos de calcio en la válvula aórtica con relativa frecuencia. Aronow y cols. describen algún grado calcificación de las valvas aórticas aproximadamente en el 40% de las personas mayores de 80 años, estenosis aórtica en más del 15% y formas moderadas o severas de estenosis en el 7% (60-62).

En la descripción realizada por Waller y cols. sobre cuarenta necropsias realizadas a pacientes de 90 o más años de edad, se identifican depósitos de calcio en 22 pacientes (55%) (63).

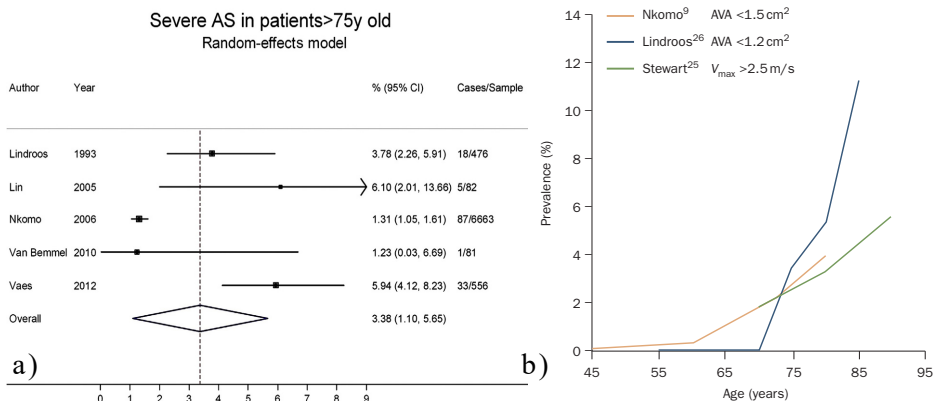


Figura 4.- Prevalencia de estenosis aórtica en relación con la edad. [a] tomado de Osnabrugge y cols. (64), b) tomado de lung y cols. (59)]

La prevalencia estimada de la estenosis aórtica calcificada oscila entre el 2 y el 7%. De los estudios existentes se obtienen resultados dispares para las formas más severas de estenosis aórtica (prevalencias comprendidas entre el 3 y 23%) (31, 58, 65). Esto se debe a la escasez de estudios realizados en la población general, lo que dificulta una correcta estimación de la verdadera carga de la valvulopatía en la comunidad, por lo que se infiere generalmente de series de hospitalización o de cirugía. Por este motivo han sido diseñados algunos estudios comunitarios encaminados a estimar dicha prevalencia.

3.2.2.2 ESTUDIOS DE POBLACIÓN

Revisamos los tres estudios de prevalencia de estenosis aórtica basados en la población: dos de ellos son norteamericanos, el de Nkomo y cols. con 11.911 personas (38) y el de Stewart y cols. con 5.201 hombres y mujeres reclutados para el *Cardiovascular Health Study* (58). El último de los estudios referidos es finlandés, en el que

Lindroos y cols. en el *Helsinki Aging Study* evalúan a 501 personas ≥ 75 años (57).

En éste ultimo, el *Helsinki Aging Study*, se describieron formas ligeras de calcificación valvular aórtica por ecocardiografía en el 40% de la población, afectando al 13% las formas más severas (57). La esclerosis valvular aórtica (definida en este estudio como la velocidad pico a través de la válvula ≤ 1.5 m/s) afecta a algo más del 40% de los octogenarios, según los datos publicados por Lindroos y cols. en un análisis posterior (66).

El *Cardiovascular Health Study*, realizado en mayores de 65 años, reporta una prevalencia de esclerosis valvular del 26% y de estenosis aórtica franca del 2%, si bien esta última aumenta con la edad hasta el 4% en mayores de 85 años (58).

De la serie de Nkomo y cols. se obtiene igualmente una fuerte asociación entre la edad y la prevalencia de la estenosis aórtica, con un *odds ratio* de 2.5 (95% IC 2.0-3.1) por cada década que aumenta la edad (38). Este incremento de la estenosis aórtica con la edad es consistente con el hallazgo descrito en el *Euro Heart Survey* que reporta una edad media de 69 años para los pacientes sometidos a SVA (54).

En resumen, de estos estudios de población y de los metanálisis realizados se desprende que la estenosis aórtica moderada afecta a aproximadamente al 2% de los individuos entre 70 y 80 años. Si se consideran edades mayores de 75 años la prevalencia de las formas severas oscila entre el 3,4 y el 4,6 % (38, 64). Este porcentaje puede aumentar incluso según algunas series hasta el 8% cuando se trata de individuos mayores de 84 años (57).

Si consideramos los datos epidemiológicos referentes a nuestro entorno no obtenemos diferencias sustanciales. Ferreira-González y

cols. describen algún grado de engrosamiento o calcificación en el 45% de la población mediterránea mayor de 65 años (67). En España, el 7% de las personas mayores de 85 años tienen algún grado de estenosis aórtica (26, 67), lo que supone aproximadamente 100.000 pacientes, teniendo en cuenta que hay aproximadamente 1,5 millones de personas mayores de 85 años (26), proporción concordante con la descrita en los estudios de población realizados (57).

Estos datos referidos, sugieren que el peso que la enfermedad valvular aórtica desempeña en el campo de la salud pública debe ser reconsiderado. La asociación de esta valvulopatía degenerativa con la edad, unida al hecho de un aumento progresivo de la esperanza de vida en las sociedades occidentales, tiene como resultado una entidad que merece según algunos autores, consideraciones epidémicas. Este hecho se traduce en un marcado impacto en los sistemas de salud de los países desarrollados, y constituye por tanto, un desafío para la salud pública (38).

Además de ser frecuente, la estenosis aórtica severa, es una condición altamente letal, en la que la presencia de síntomas y la FEVI tienen un fuerte valor predictivo para mortalidad (39, 44, 46, 68). Hasta el 50% de los pacientes con estenosis aórtica severa fallecen en los dos años siguientes a la aparición de los síntomas (49). Incluso las formas más leves como la esclerosis aórtica, con apertura normal de las valvas, se asocian a un aumento del riesgo de padecer eventos cardiovasculares adversos (52).

Por ello, al tratarse de una condición asociada a un pronóstico tan sombrío, surge la necesidad de considerar para estos pacientes una alternativa terapéutica con la finalidad de modificar el curso asociado a la historia natural de esta entidad.

Pronóstico de Estenosis Aórtica en relación con algunos cánceres metastásicos

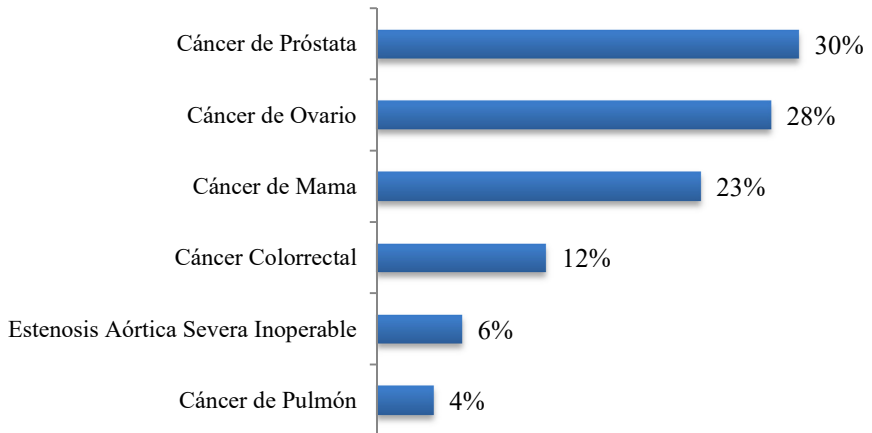


Figura 5.-Supervivencia a 5 años de los principales cánceres metastásicos en relación con la estenosis aórtica severa inoperable [datos obtenidos de PARTNER 1 para la estenosis aórtica (69) y del National Cancer Institute para las neoplasias (70)]

3.2.3 ETIOPATOGENIA

3.2.3.1 DEGENERATIVA

El perfil de los pacientes referenciados a cirugía valvular en los últimos 30 años ha cambiado en los países industrializados, fundamentalmente por la drástica reducción de la valvulopatía reumática y el crecimiento exponencial de entidades degenerativas. La valvulopatía reumática ha quedado confinada a los países no desarrollados (71, 72).

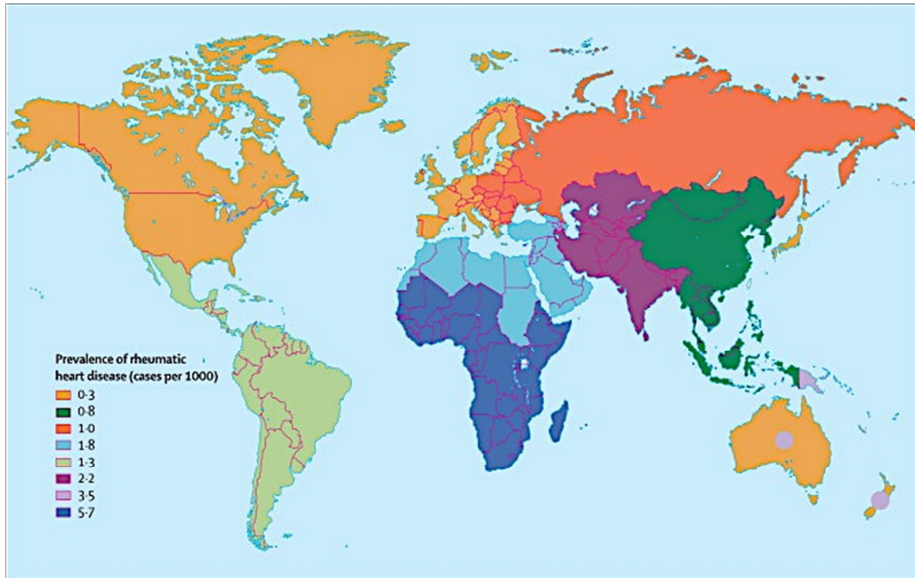


Figura 6.- Escasa prevalencia de cardiopatía reumática en los países desarrollados [tomado de Carapetis y cols, Lancet 2005 (72)]

La estenosis aórtica calcificada está causada por el depósito de calcio principalmente en las valvas y menos frecuentemente se produce fusión comisural.

Entre las teorías propuestas acerca del factor iniciático, la más reconocida es la del estrés mecánico de las valvas. Funcionalmente la anatomía tridimensional de las valvas aórticas permite que se comparta el estrés entre las valvas y los senos de Valsalva. La repercusión histológica de este estrés afecta al alineamiento de las células endoteliales y a la disposición de las fibras de colágeno (73). La calcificación de las valvas ocurre en aquellas localizaciones de estrés aumentado (74, 75). Esta teoría está sustentada por el hecho que supone la degeneración más temprana y progresiva de las válvulas aórticas bicúspides, al tener una distribución del estrés menos efectiva (76).

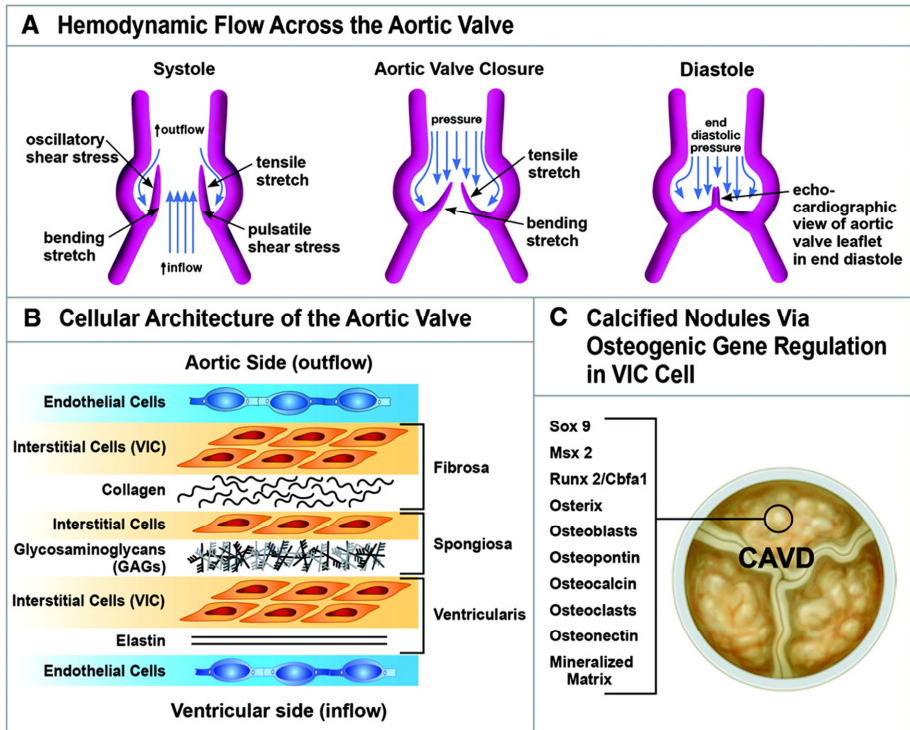


Figura 7.- Perspectiva del estrés hemodinámico, arquitectura normal de la válvula aórtica y calcificación de la misma. [tomado de Rajamannan y cols (77)]

Desde el punto de vista histológico e inmunohistoquímico, la lesión precoz de la estenosis aórtica es un proceso inflamatorio activo con algunas semejanzas con la aterosclerosis, como el depósito de lípidos, infiltrado por células T y macrófagos, así como disrupción de la membrana basal; aunque presenta también algunas diferencias, como es la mineralización prominente y el escaso número de células musculares lisas presentes (78).

Posteriormente se genera un desorden lentamente progresivo, con un espectro continuo de la enfermedad que comprende desde un engrosamiento valvular leve sin obstrucción al flujo sanguíneo (esclerosis aórtica), hasta una calcificación severa con marcada

limitación de la movilidad de las valvas (estenosis aórtica). Debido a que el proceso de calcificación pasiva de las valvas es tiempo-dependiente, se ha venido considerando como una entidad degenerativa. Tanto la esclerosis aórtica, como la calcificación valvular aórtica, y la calcificación anular mitral son procesos de esta índole. Nassimiha y cols. describen por ejemplo, una asociación entre la reducción del área valvular aórtica por año y la presencia de calcio en el anillo valvular mitral (79).

En el *Helsinki Aging Study* además de la edad, la hipertensión y el bajo índice de masa corporal fueron predictores independientes de la calcificación valvular aórtica. Cada diez años de edad se duplica el riesgo de calcificación valvular (66).

Aunque es evidente que su prevalencia aumenta con la edad, varias líneas de investigación sugieren que el envejecimiento no es condición única y suficiente para el desarrollo de la estenosis aórtica degenerativa. El 25-45% de los octogenarios no presentan calcificación de la válvula aórtica.

El proceso obstructivo es más rápido en estenosis degenerativa calcificada que en la congénita o en la reumática, lo que confiere peculiaridades a su historia natural (55).

3.2.3.1.1 RELACIÓN CON LA ATEROSCLEROSIS

Hay datos clínicos e histopatológicos que sugieren que la estenosis valvular aórtica calcificada es consecuencia de un proceso activo, relacionado con la aterosclerosis (depósito de lipoproteína, inflamación crónica y calcificación activa de los velos valvulares) (56).

Semejanza histopatológica

Según Otto, la lesión precoz de la estenosis aórtica degenerativa es consecuencia de un proceso inflamatorio activo con algunas semejanzas con la aterosclerosis (depósito de lípidos, infiltrados de macrófagos y células T así como disrupción de la membrana basal), aunque la presencia de mineralización prominente es típica de esta lesión (78). El estadio final de esta valvulopatía degenerativa es el acúmulo de masas fibrocalcificadas en la superficie aórtica de la porción de no coaptación de las valvas.

La placa inicial de la estenosis aórtica es igual que la de la enfermedad coronaria (61, 78). Igualmente se han descrito las correlaciones con la enfermedad aterosclerótica periférica, tanto carotídea extracraneal (80) como la vasculopatía periférica sintomática (62).

Semejanza en factores de riesgo

Los factores de riesgo –incluida la edad– son compartidos y hay una alta coincidencia de las dos enfermedades, aterosclerosis y estenosis aórtica degenerativa, en el mismo individuo (81).

Entre los 5201 pacientes mayores de 65 años del *Cardiovascular Health Study*, además de la edad, han sido identificados como los factores independientes para esta estenosis aórtica degenerativa el sexo masculino, el tabaquismo, la hipertensión arterial, y niveles elevados tanto de lipoproteína A como de LDL colesterol (58). La calcificación valvular aórtica, la calcificación anular mitral y la enfermedad coronaria aterosclerótica en pacientes añosos comparten similares factores predisponentes (82, 83). Incluso hay una alta coincidencia de estas enfermedades en el mismo individuo (52, 84).

En un estudio prospectivo de 571 pacientes no seleccionados, con una edad media de 82 años, Aronow y cols. encuentran que el 51% tenían

calcificación o engrosamiento de la válvula o de la raíz aórticas. Estos pacientes tenían una prevalencia mayor de hipertensión, diabetes mellitus e hipercolesterolemia (colesterol total ≥ 200 mg/dl) que aquellos con válvula y raíz aórticas normales (60).

Atendiendo a estos argumentos la estenosis aórtica podría no considerarse únicamente como una consecuencia inevitable del envejecimiento, si no que la aplicación de medidas preventivas podría modificar el curso de la enfermedad como ocurre con otras cardiopatías de origen aterosclerótico. La aortoesclerosis y la calcificación anular mitral incipiente pueden considerarse como indicadores de iniciar medidas generales anti-ateroscleróticas, como son las recomendaciones dietéticas, la abstinencia de tabaco, el control de la lipemia y de la tensión arterial (71).

En el mismo sentido hay referencias en la literatura acerca de la influencia que ejercen factores de riesgo independientes como el tabaquismo y la hipercolesterolemia, además de los niveles séricos elevados de creatinina y de calcio, en la progresión de la estenosis aórtica severa (79, 85). Además, la terapia con inhibidores de la reductasa 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) se han mostrado eficaces a la hora de ralentizar la progresión de la coronariopatía aterosclerótica y podría tener el mismo efecto en los grados leve y moderado de la valulopatía aórtica degenerativa (86).

En cuanto a la valoración de las posibles medidas preventivas, algunos estudios retrospectivos y de cohortes, mostraron un retraso en la progresión de la estenosis aórtica atribuida al tratamiento con estatinas (87). Sin embargo los estudios randomizados controlados no han conseguido demostrar este beneficio (87, 88).

3.2.3.2 CONGÉNITA

La segunda etiología más frecuente es la congénita, que afecta predominantemente a grupos etarios jóvenes. La válvula aórtica bicúspide es la malformación congénita más frecuente (89), presente en el 2% de la población (90) y aunque puede tratarse de una condición benigna e indetectable durante la vida, esta válvula tiene mayor tendencia a la calcificación y a la estenosis así como a la desestructuración y afectación endocárdica (91).

Al contrario de lo que ocurre con otras cardiopatías congénitas, la válvula aórtica bicúspide solamente tiene repercusión clínica en estadios avanzados de la vida. La presencia de un deterioro morfológico de la misma, se detecta en el 75% de los portadores de esta variedad anatómica mayores de 60 años y constituye la principal causa de muerte de este grupo de pacientes (92).

El pico de intervenciones quirúrgicas en individuos con válvula aórtica bicúspide se alcanza entre los 60 y los 80 años. La probabilidad de necesitar un recambio valvular aórtica en esta franja etaria oscila entre el 27 y el 30% (93), lo que refuerza la importancia epidemiológica del procedimiento objeto de estudio.

3.2.4 FISIOPATOLOGÍA E HISTORIA NATURAL

El comienzo de los síntomas (angina, síncope o insuficiencia cardiaca) en el curso de la estenosis aórtica es el punto de demarcación pronóstica más importante en el transcurso de la enfermedad (94). Mientras que los pacientes asintomáticos, incluso en el contexto de obstrucción severa, podrían tener buenas perspectivas, la mortalidad individual se dispara una vez que comienzan los síntomas (50).

Por ello el conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad que causa síntomas y muerte es crucial para el entendimiento del proceso patológico.

3.2.4.1 HISTORIA NATURAL DE LA ESTENOSIS AÓRTICA

Son varios los estudios que contribuyeron de manera significativa al preciso conocimiento actual de la historia natural de la estenosis valvular aórtica, que resulta decisivo para identificar el momento apropiado para establecer la indicación de tratamiento quirúrgico.

En 1937, previamente a la descripción hemodinámica de la severidad de la estenosis aórtica, Contratto y Levine (95) realizaron un seguimiento durante 25 años de 180 pacientes con esta lesión valvular. En 53 de ellos se realizó necropsia. Los autores, además de llamar la atención sobre lo que posteriormente se conocería como las tres manifestaciones clínicas cardinales de la estenosis aórtica severa (angina, síncope e insuficiencia cardiaca), describieron el importante hecho de que la muerte súbita ocurría raramente en pacientes asintomáticos y que generalmente estaba precedida por el desarrollo de síntomas, principalmente angina. Este periodo sintomático estaba precedido a su vez, por una característica y larga fase latente en la que la enfermedad permanecía subclínica, tal y como describieron Dry y Willius al publicar la experiencia de la Clínica Mayo en 1939 (96).

Tras estas aportaciones, casi tres décadas más tarde Ross y Braunwald en 1968 describen la historia natural de la estenosis aórtica tal y como se conoce hoy en día: señalaron que la edad media de muerte en los pacientes con estenosis aórtica adquirida era de 63 años y que el inicio de los síntomas (angina, síncope o disnea) tienen especial relevancia en el pronóstico ya que aumentan la tasa de mortalidad en 25% cada año.

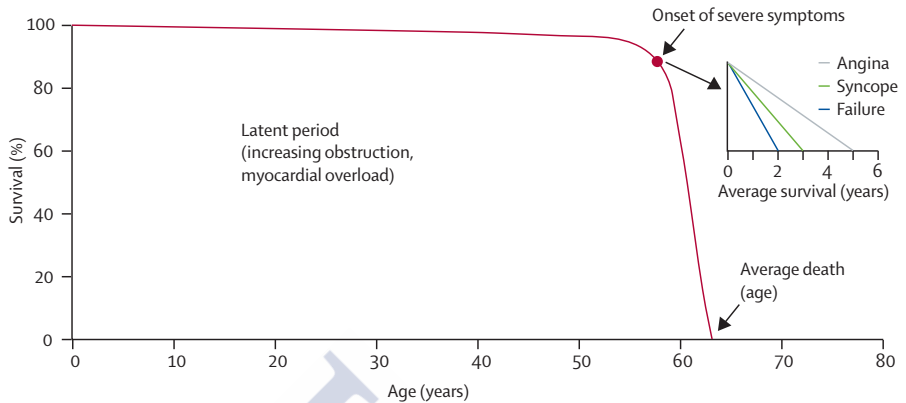


Figura 8.- Supervivencia de pacientes con estenosis aórtica. [Modificado de Ross y Braunwald, *Circulation*, 1968 (94)].

Describieron igualmente una supervivencia media de 3 años tras la aparición de angina o síncope, de 2 años tras el inicio de disnea y de 1,5 a 2 años para los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (94).

El inicio de los síntomas de disnea y de insuficiencia cardíaca revelan el peor escenario pronóstico para los pacientes con estenosis aórtica.

Ya en 1937, Contratto y Levine consideraban que la muerte súbita raramente ocurre en pacientes totalmente asintomáticos (95). En la misma línea Ross y Braunwald atribuyen apenas del 3 a 5 % de la mortalidad por estenosis aórtica adquirida a la forma súbita en pacientes asintomáticos. En esa época, y basándose en los resultados de la temprana experiencia existente con el reemplazo valvular aórtico, recomiendan una actitud expectante mientras los pacientes permanecen asintomáticos, pero postulan realizar tratamiento quirúrgico de forma precoz tras la aparición de los síntomas (94, 97).

Series posteriores, como la publicada por Frank y cols., reportan una mortalidad del 52% a 5 años y del 92% a 10 años en pacientes con estenosis aórtica severa documentada con medidas hemodinámicas. Sin embargo no respondieron a la cuestión de si los pacientes asintomáticos con estenosis aórtica hemodinámicamente severa debían o no ser sometidos a tratamiento quirúrgico (98).

Rapaport y cols. en 1975 recomendaban el tratamiento quirúrgico a los pacientes asintomáticos con estenosis aórtica severa, basándose en el riesgo no despreciable de muerte súbita en este grupo de pacientes (99).

Otros autores desaconsejan este proceder basándose en la morbimortalidad asociada al procedimiento quirúrgico en contraste con el bajo riesgo de muerte súbita en pacientes sin clínica asociada (100, 101). Estos pacientes con bajo riesgo de muerte, podrían ser seguidos hasta el inicio de los síntomas, lo cual ocurrirá en el 41% de ellos a los 17 meses según lo descrito por Kelly y cols. (102). Pellikka y cols. sin embargo, describen tasas menores de conversión sintomática de la estenosis aórtica: 14% tras el primer año de seguimiento y 38% una vez transcurridos dos años (103). Brown y cols. publican que el 52% de los pacientes con estenosis aórtica severa asintomática desarrollan síntomas, requieren tratamiento quirúrgico o fallecen en un intervalo de tres años (104).

Este debate acerca del manejo de los pacientes asintomáticos con estenosis aórtica severa continúa hoy en día, y se han ido incorporando criterios a la práctica clínica, generalmente ecocardiográficos, en base a los que se recomienda la intervención en este grupo de pacientes (42, 105).

La fracción de eyección del ventrículo izquierdo es el factor pronóstico de mortalidad más relevante para pacientes ancianos con

insuficiencia cardíaca congestiva y asociada con enfermedad coronaria. Aronow y cols. reportaron en el análisis de una serie prospectiva que los pacientes con estenosis aórtica severa que rechazaron intervención quirúrgica o valvuloplastia aórtica con balón, tienen un pésimo pronóstico en concordancia con lo descrito por Ross y Braunwald (106). Al igual de lo que ocurre con los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva y enfermedad coronaria, la disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo es un predictor independiente de mortalidad, presentando en su serie de 24 pacientes con un seguimiento medio de 13 meses, una mortalidad del 100% en los pacientes con estenosis aórtica severa, insuficiencia cardíaca y baja fracción de eyección.

La mortalidad, cuando aparecen los síntomas de insuficiencia cardíaca, incluso con una fracción de eyección del ventrículo izquierdo preservada, es muy elevada sin tratamiento quirúrgico ya que en 30 pacientes objeto de estudio alcanzó el 90%, habiendo sido el seguimiento medio de 19 meses (106).

3.2.4.2 FISIOPATOLOGÍA

3.2.4.2.1 Fisiopatología de la estenosis aórtica

Desde el punto de vista fisiopatológico la estenosis aórtica ejerce una resistencia a la eyección de sangre desde el ventrículo izquierdo a la aorta.

En 1982, Wagner y Slezer ya apuntaban la posibilidad de que el fallo ventricular izquierdo pudiera estar asociado con la incapacidad para abrir las valvas calcificadas, causando un círculo vicioso e intensificando la estenosis aórtica y la disfunción del ventrículo izquierdo (55).

Dineen y Brent identificaron dos factores fisiopatológicos con relevancia en el pronóstico en el contexto de la insuficiencia cardíaca y la estenosis aórtica severa: el primero es la disfunción diastólica, o *compliance* reducida, y el segundo la disfunción sistólica secundaria al estrés parietal asociado a una disminución del acortamiento (107).

La reducción del orificio aórtico en mayor grado que la mitad de su tamaño (habitualmente 3 cm²) se traduce en un incremento de presiones a través de la válvula aórtica con la consiguiente sobrecarga de presión del ventrículo izquierdo (50).

Gradiente (mmHg)	Área Valvular (cm ²)	Gasto cardíaco (L/min)
2	3,00	5,0
11	1,50	5,0
16	1,25	5,0
25	1,00	5,0
45	0,75	5,0
70	0,60	5,0
100	0,50	5,0

Tabla 2.- Área valvular aórtica vs. gradiente (50)

La hipertrofia ventricular izquierda (aumento del grosor parietal y de la masa ventricular) es una respuesta adaptativa ante este aumento de presión intracavitaria y tiene como objetivo normalizar el estrés parietal y mantener una fracción de eyección y gasto cardíaco adecuados. De acuerdo con la ley de Laplace ($t = pr/2w$; t = tensión parietal, p = presión intraventricular izquierda, r = radio del ventrículo izquierdo, w = grosor parietal del ventrículo izquierdo) el aumento de presión se contrarresta con el aumento de grosor parietal para normalizar el estrés parietal o postcarga, y así mantener el volumen latido en valores normales.

La mayoría de los investigadores consideran que la hipertrofia ventricular izquierda es un mecanismo compensatorio mayor para adaptarse a la sobrecarga de presión (108-111), pero la hipertrofia concéntrica no es compensatoria en todos los casos (112). En algunos pacientes la hipertrofia no es capaz de normalizar la postcarga lo que permite que se reduzca la función ventricular izquierda, disminuya el gasto cardiaco y sobrevenga el síndrome de insuficiencia cardíaca.

Este mecanismo compensatorio caracterizado por el aumento de masa ventricular izquierda, es predictor de un incremento en la incidencia de eventos cardiovasculares incluyendo la muerte (113).

En cuanto a la reserva de flujo coronario en el miocardio hipertrófico, se sabe que disminuye a la mitad en reposo como consecuencia de la reducción de la capilaridad (114). Este aspecto, añadido a una *compliance* anormal del ventrículo y la consiguiente disfunción diastólica, hacen que aumente la presión telediastólica. El aumento de estas presiones de llenado, causa isquemia subendocárdica y **angina**, que se relaciona con la severidad de la obstrucción y el tiempo de llenado diastólico. El aumento de la presión telediastólica conduce además, a la congestión pulmonar y al edema, responsables de la **disnea** (115).

Cuando el estrés parietal se mantiene persistentemente, el compromiso de la perfusión miocárdica lleva a una degeneración de miocitos y a una fibrosis miocárdica intersticial, que se inicia en el subendocardio. El grado de fibrosis miocárdica se correlaciona con la función ventricular izquierda y cuando aparece, el aumento de masa cardiaca no es efectiva para normalizar el estrés parietal. Es entonces cuando la hipertrofia concéntrica deja de ser compensatoria.

Este deterioro de la fracción de eyección ventricular izquierda, determinado por la función miocárdica radial, se produce en fases

avanzadas de la enfermedad, cuando la función longitudinal (valorada por el desplazamiento del anillo mitral), que se correlaciona con la fibrosis subendocárdica, ya se encontraba previamente comprometida y constituye un sustrato morfológico que repercute en los resultados postoperatorios. El recambio valvular aórtico debe realizarse previamente a que se llegue a este estadio de la enfermedad (116), en que la respuesta adaptativa del miocardio se convierte en maladaptativa por la fibrosis intersticial y la hipertrofia mantenida del ventrículo izquierdo deriva entonces en dilatación del mismo.

La aparición del **síncope** no se relaciona probablemente con la presencia de hipertrofia y aunque su mecanismo exacto en la estenosis aórtica es desconocido, parece que se produce por incapacidad de aumentar la tensión arterial mediante incremento del gasto cardiaco ante la caída de las resistencias periféricas que ocurre durante el ejercicio, tal y como ocurriría en individuos sanos.(117).

3.2.4.2.2 *Fisiopatología del envejecimiento cardiaco*

Además de la repercusión que la valvulopatía obstructiva ejerce en el miocardio, es conocido que la estructura y función del corazón en los individuos sanos están influenciadas por la edad: para el mismo grado de estenosis aórtica la disfunción diastólica es más acusada en pacientes ancianos (118).

Con el envejecimiento hay un aumento del peso cardiaco, del tamaño de los miocitos y del contenido de colágeno del corazón. Se produce un aumento de la rigidez cardiaca y una alteración de los patrones de llenado. Estas alteraciones son similares a las de la hipertrofia inducida por la sobrecarga de presión. De hecho, mientras la función sistólica no se ve afectada por la edad (119), la disfunción diastólica en la hipertrofia mediada por la sobrecarga de presión es más

pronunciada en los individuos más añosos en comparación con grados similares de estenosis aórtica en individuos más jóvenes (120).

En relación etiológica con la rigidez aórtica y el remodelado del miocardio, -su matriz extracelular y microvasculatura- se ha hecho cada vez más frecuente, entre los ancianos, el síndrome de insuficiencia cardíaca con función preservada (HFpEF), que afecta de forma preferente a las mujeres (24).

3.2.4.2.3 Implicaciones pronósticas de la afectación miocárdica

El tipo de disfunción ventricular en estos pacientes afecta de forma diferente a la historia natural de la enfermedad. Los pacientes con disfunción diastólica del ventrículo izquierdo y estenosis aórtica tienen mejor pronóstico que aquellos con disfunción sistólica, pero peor que aquellos pacientes sin disfunción diastólica (106).

3.2.4.2.4 ¿Qué ocurre con los pacientes asintomáticos?

Durante un largo periodo el paciente permanece asintomático. Incluso estos pacientes, a pesar de una fracción de eyección del ventrículo izquierdo conservada, pueden tener una función longitudinal sistólica reducida y hay evidencia de que existe una asociación de la tensión longitudinal global preoperatoria con la morbimortalidad a largo plazo en los pacientes con estenosis aórtica severa y FEVI >40% sometidos a reemplazo valvular aórtico (121).

Por otro lado los excelentes resultados del reemplazo valvular aórtico y la posibilidad no nula de una muerte súbita no precedida de síntomas o de daño miocárdico irreversible, favorecen la estrategia agresiva de considerar una intervención incluso en casos seleccionados de estenosis aórtica severa asintomática.

Este aspecto sin embargo es controvertido, y aunque la muerte súbita es frecuente entre los pacientes sintomáticos, es una condición rara entre los que no han tenido manifestaciones clínicas previas. Pelikka y cols. describieron una probabilidad del 74% para una supervivencia actuarial sin eventos a dos años (incluyendo la intervención quirúrgica) en pacientes asintomáticos con estenosis aórtica severa (103).

Se han descrito algunos predictores de síntomas y de resultados adversos entre los pacientes asintomáticos. Entre estos factores se encuentran la edad y la presencia de factores de riesgo aterosclerótico (46). La presencia de determinados datos ecocardiográficos, como la tasa de progresión hemodinámica o el aumento de gradiente con el ejercicio (122), así como valores elevados de péptido natriurético, (123) favorecen la consideración de una intervención precoz.

Sin embargo aunque el beneficio de la intervención quirúrgica es claro en pacientes que presentan síntomas, resulta todavía incierto qué pacientes asintomáticos se beneficiarían de una intervención precoz, por lo que no se encuentra expresamente recomendado en las guías de práctica clínica, salvo que tengan disfunción ventricular izquierda o requieran intervención por otro motivo.

3.2.4.3 INDICACIÓN Y MOMENTO DE LA INTERVENCIÓN

Al igual que ocurre con el del resto de las valvulopatías, la decisión más importante en el manejo de la estenosis aórtica severa, es el momento de referenciar a los pacientes para tratamiento quirúrgico. Esta decisión debe basarse en el conocimiento de los riesgos y resultados a largo plazo del tratamiento quirúrgico por un lado, y de la historia natural de la valvulopatía bajo tratamiento médico por el otro (97).

La cirugía valvular aórtica es una cirugía de bajo riesgo como ya afirmaba McGoon en 1965 (124): “la baja mortalidad hospitalaria tiende a justificar una política de aceptación de pacientes para la intervención en fases tempranas de la progresión natural de su enfermedad, porque es reconocido que hay un riesgo definitivo de deterioro rápido o de muerte súbita”.

La sustitución valvular aórtica se recomienda de forma categórica a los pacientes con el diagnóstico de estenosis aórtica severa de alto gradiente (gradiente medio ≥ 40 mmHg) que tienen síntomas en la historia clínica -Clase I de recomendación y Nivel de Evidencia B, tanto en las guías de la AHA /ACC (44) como de la ESC (42, 46) -.

3.2.4.3.1 MANEJO DE PACIENTES ASINTOMÁTICOS

Ni la ACC/AHA ni la ESC recomiendan la sustitución valvular aórtica en pacientes asintomáticos con función ventricular izquierda preservada con un test de ejercicio normal (42, 44).

Ello se debe a los riesgos de complicaciones relacionadas con las prótesis valvulares, aunque parecen sobreestimados en la actualidad debido a la mayor durabilidad de las prótesis biológicas y a los niveles más bajos de anticoagulación requeridos en las prótesis mecánicas modernas. Sin embargo está descrita una incidencia anual de eventos relacionados con las prótesis y/o con la anticoagulación del 2-3% (104). Esto apunta a tasas anuales de muerte del 1% tras reemplazo valvular aórtico (125). En la misma dirección, Pellikka y cols. realizaron seguimiento de 113 pacientes con estenosis aórtica severa asintomática, para ponderar el riesgo de muerte súbita. En esta serie no ha habido muerte súbita que no haya estado precedida de síntomas, por lo que desaconsejan la cirugía profiláctica en este contexto, en la misma dirección que las recomendaciones expuestas en las guías de práctica clínica (97, 103).

La mayoría de los pacientes tienen un buen resultado con un seguimiento estrecho e indicación de cirugía, sin demora, en el momento de la aparición de síntomas. La obtención de datos preocupantes en la prueba de esfuerzo, como son la hipotensión o la taquicardia ventricular, favorecen sin embargo, una recomendación de intervención precoz durante el periodo subclínico (50).

Otras series más recientes no contemplan beneficio alguno al aguardar al desarrollo de síntomas, y muestran datos que cuestionan el planteamiento conservador, ya que reportan una ventaja en la supervivencia de pacientes asintomáticos sometidos a intervención quirúrgica (126), beneficio que según otros autores, ha resultado ser independiente de los predictores clínicos, farmacológicos o ecocardiográficos (104, 126). En este sentido, Brown y cols. publican en un estudio realizado en la clínica Mayo, un resultado desfavorable (aparición de síntomas, intervención quirúrgica o muerte) en los tres años que siguen al diagnóstico, en el 52% de los pacientes asintomáticos diagnosticados de estenosis valvular aórtica severa. En este grupo de pacientes, la omisión de tratamiento quirúrgico fue el principal predictor independiente de mortalidad con un *hazard ratio* 3,53; $p < 0,001$ (104).

En contraposición con este posicionamiento, respecto a pacientes asintomáticos con estenosis aórtica aislada hemodinamicamente relevante, hay autores que defienden una actitud conservadora. Citando a Braunwald en 1990, en referencia a las actitudes más interventivas: “*these observations support a position that I have taken for many years, namely, that operative treatment is the most common cause of sudden death in aortic stenosis*” (97). Es cierto que los resultados de las intervenciones quirúrgicas han mejorado considerablemente con respecto a la época en la que se realizó esta aseveración.

Pai y cols. consideran en la misma línea que lo expuesto por Braunwald, que difícilmente puede justificarse la sustitución valvular

aórtica en base al excelente pronóstico de estos pacientes en tanto en cuanto permanezcan asintomáticos. Resultaría especialmente útil en este sentido, la identificación de una ventana de tiempo, *cat-like observation*, en la que el reemplazo valvular aórtico pudiera ser pospuesto de forma segura y permitiese realizar durante este periodo un seguimiento observacional estrecho (127).

Con respecto a esta estrategia, aunque pudieran tener un rol en el futuro, no está clara la contribución de los biomarcadores a la hora de indicar tratamiento quirúrgico en asintomáticos.

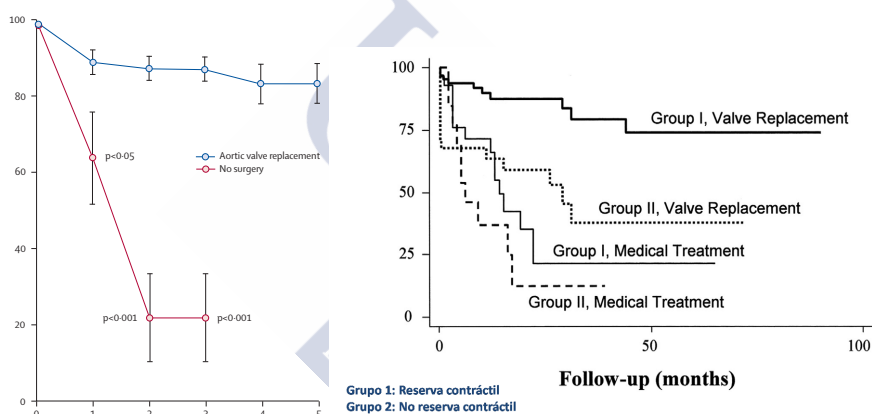
Por tanto, hay un acuerdo generalizado, y así se recoge en las guías de práctica clínica, de que el tratamiento quirúrgico debe ser llevado a cabo de forma preferente, tan pronto como se desarrollen los síntomas, no debiendo demorarse el tratamiento hasta que sobrevenga la insuficiencia cardíaca (97). A este respecto, resulta tranquilizadora la evidencia existente que soporta la reversibilidad de las anomalías ventriculares: función y masa ventricular izquierda retornan hacia la normalidad tras el reemplazo valvular aórtico exitoso (128-130).

3.2.5 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

3.2.5.1 SUSTITUCIÓN VALVULAR AÓRTICA

La mayoría de los procedimientos intervencionistas cardíacos, tanto quirúrgicos (CABG y reemplazo valvular) como percutáneos (PCI, marcapasos y desfibriladores implantables) se realizan en pacientes mayores de 65 años (81, 131), y suponen en la actualidad más de la mitad de los pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas en el ámbito de la cirugía cardíaca (131). La sustitución valvular aórtica, por los motivos expuestos de prevalencia y de envejecimiento poblacional, lejos de ser una excepción, refuerza esta consideración.

La cirugía de sustitución valvular ha sido, hasta la aparición de la TAVI, la única modalidad de tratamiento efectivo para la estenosis aórtica grave, ya que alivia la obstrucción mecánica letal a la salida de la sangre del ventrículo izquierdo, y aumenta en consecuencia la supervivencia a largo plazo, igualando la esperanza de vida a la de la población general tras la SVA, y aunque depende en parte de las condiciones preoperatorias, el 94% de los pacientes con ≥ 65 años sometidos a sustitución valvular aórtica por estenosis aórtica pura alcanzan una tasa de curación del 94% (132, 133).



a) Figura 9.- a) Supervivencia media de pacientes sintomáticos con EA severa [tomado de Schwarz y cols. (132)] b) Supervivencia de pacientes con EA de bajo gradiente en función de la reserva contráctil y modalidad de tratamiento aplicada [tomado de Monin y cols. (134)].

La existencia de disfunción ventricular, incluso en ausencia de reserva contráctil, no debe ser un criterio exclusivo en base al cual se descarte la intervención, y este parámetro debe considerarse englobado con otros factores para la ponderación de riesgo/beneficio de forma individualizada. Si la estenosis aórtica de bajo gradiente es en pacientes con reserva contráctil, el beneficio en términos de supervivencia es claro (134).

3.2.5.2 ANTECEDENTES HISTÓRICOS

El 11 de Septiembre de 1952, Charles Hufnagel consiguió reducir el flujo regurgitante causado por una insuficiencia aórtica mediante el implante de una prótesis de bola diseñada por el mismo en la aorta torácica descendente. Fue descrito por Hufnagel y Harvey en *Surgery* bajo el título “*Surgical Correction of aortic insufficiency*” en 1954 (135). Este procedimiento se convirtió en excepcional tras el desarrollo por Gibbon de la maquina corazón-pulmón, cuyo primer procedimiento exitoso se realizó el 6 de Mayo de 1953. A pesar de ello, la técnica de Hufnagel se utilizó de forma aislada, con prótesis más modernas, en casos de alto riesgo en plena era de la circulación extracorpórea (136).

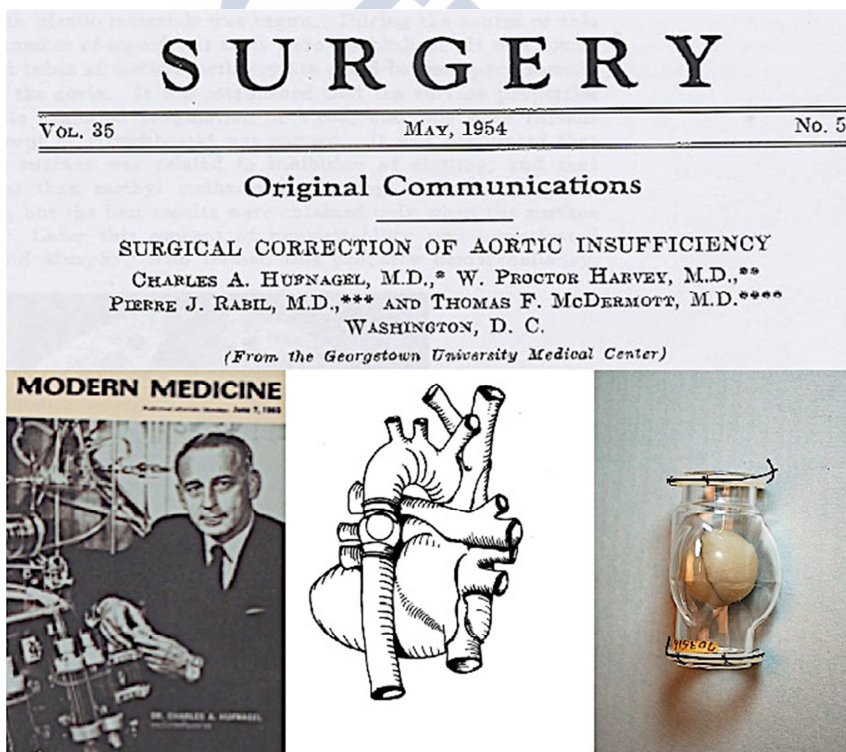


Figura 10.- Publicación original y prótesis de Hufnagel, colección del *National Museum of Health and Medicine*, USA.

El primer implante con éxito de una prótesis valvular aórtica en posición ortotópica fue realizado por Harken en 1960 (137, 138). En 1962, Donald Ross implanta el primer autoinjerto en posición subcoronaria (139), pero su disponibilidad limitada avivó el interés por otros sustitutos biológicos. En este contexto, a principios de los años sesenta, Durán describe la posibilidad de sustituir la válvula aórtica por un xenoinjerto en posición subcoronaria (140, 141), estrategia que se mantiene hoy en día como tratamiento de elección para los pacientes añosos con estenosis valvular aórtica sintomática.

3.2.5.3 IMPORTANCIA DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

La estenosis aórtica severa sintomática está asociada a mal pronóstico, con un riesgo de mortalidad más de doce veces superior para aquellos pacientes que aún estando en buenas condiciones para intervenir, rechazan la operación (142). Por tanto, el tratamiento conservador se asocia a mal pronóstico (143, 144) y la sustitución de la válvula aórtica constituye el tratamiento de elección para la mayoría de pacientes con estenosis sintomática (145) tal y como se recoge en las principales guías de práctica clínica (42, 105).

Se sabe que el riesgo de pacientes sometidos a cirugía aumenta con la edad (146), y se revela como un factor independiente de riesgo para mortalidad operatoria, siendo en algunas series el segundo determinante de mortalidad por detrás de la presentación aguda del cuadro (147). Por este motivo las intervenciones quirúrgicas en pacientes mayores de 80 años eran infrecuentes hace más de dos décadas (148).

Pero en realidad, de la evidencia publicada se extraen mortalidades operatorias razonables, inferiores al 10% (54, 68, 130, 149-154). Por ello, en las series clásicas se concluye que la sustitución valvular aórtica convencional no sólo es factible, sino que es recomendable en

pacientes de edad avanzada con estenosis aórtica severa sintomática (155-158).

La edad media de los paciente sometidos a sustitución valvular aórtica fue de 69 años en el *Euro Heart Survey*, estudio prospectivo diseñado para estudiar el manejo de los pacientes con enfermedad valvular y que incluyó 5001 pacientes de 92 centros de 25 países Europeos (54).

Es destacable que el beneficio de la intervención persiste a medio y largo plazo tanto en términos de supervivencia (159-161) como de mejoría funcional (162, 163).

Estos resultados por tanto, mejoran considerablemente aquellos obtenidos con estrategias conservadoras, si bien el “grupo control” de tratamiento médico está compuesto por pacientes mas añosos, más frágiles y con mayor incidencia de comorbilidades (142).

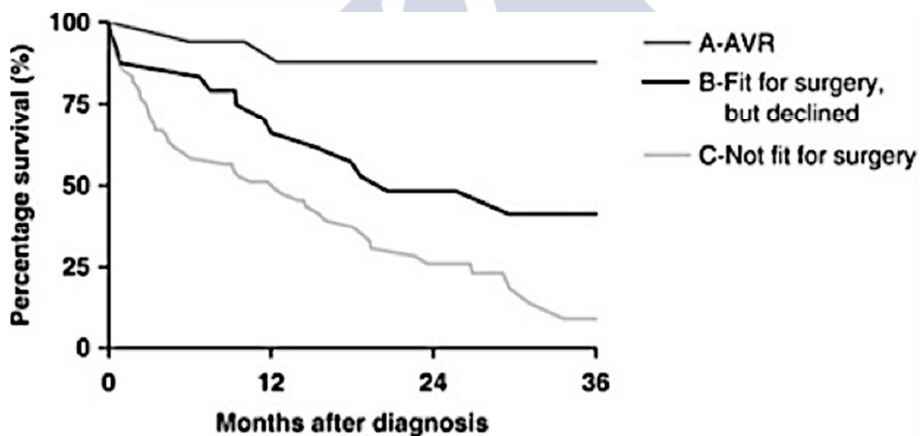


Figura 11.- Resultados de estenosis aórtica severa sintomática en ≥ 80 años: impacto en la supervivencia de la decisión del paciente de rechazar la intervención [tomado de Kojodjojo y cols. (142)].

La demanda de tratamiento en este grupo de pacientes ha experimentado un crecimiento progresivo en la última década a pesar

de la mayor incidencia de enfermedades concomitantes como, diabetes mellitus, EPOC, insuficiencia renal, enfermedad vascular periférica o enfermedad cerebral degenerativa (164, 165). El aumento de comorbilidades y su consiguiente repercusión en el riesgo operatorio en estos pacientes (166), no parece comprometer en términos de coste/efectividad el beneficio del procedimiento (167, 168) ya que el pronóstico sin intervención es infausto, tanto para aquellos que con riesgo aceptable la rehúsan, como para los pacientes desestimados para intervención por considerarlos inoperables (142).

3.2.5.3.1 *La realidad de los pacientes octogenarios*

A pesar de los resultados aceptables publicados en cuanto a mortalidad hospitalaria y mejoría de la calidad de vida en personas mayores de 80 años, todavía hay un recelo no despreciable en médicos y/o pacientes, que tiene como consecuencia que en un número considerable de casos con indicación no se contemple someterlos a una intervención quirúrgica (169, 170). La agresividad del procedimiento, la escasez de datos relativos a los resultados funcionales y cualitativos a largo plazo en este grupo de pacientes (171, 172), así como la limitación de los recursos disponibles, contribuyen en parte a esta merma en la referenciación (162, 164).

Este hecho se produce a pesar de ser evidente que las estrategias conservadoras como el tratamiento médico o la valvuloplastia con balón proporcionan un mínimo alivio sintomático y una supervivencia limitada (99, 173).

El refinamiento de la técnica quirúrgica y el avance en los cuidados perioperatorios han derivado en una considerable disminución de la mortalidad operatoria en la última década, hasta un 25%, lo cual en el contexto actual, permite afirmar sin ambages que el procedimiento puede realizarse de forma segura en octogenarios, con datos de

morbilidad y mortalidad aceptables en el corto plazo (159, 162, 164) y excelentes datos tanto funcionales como de supervivencia a largo plazo, que se equiparan a aquellos de la población general de mayores de 75 años (162). Este beneficio a largo plazo es independiente del estado de la función ventricular cuando se considera el curso natural de la enfermedad (132). Además, se dispone de alternativas mínimamente invasivas fiables para pacientes seleccionados, con resultados superponibles a aquellos obtenidos con el abordaje tradicional (174).

Por lo tanto, es necesario realizar un escrutinio cuidadoso de aquellos pacientes a los que se priva del probado beneficio terapéutico de la intervención en base únicamente a la edad y sus comorbilidades asociadas

3.2.5.4 VOLUMEN DE LA SUSTITUCIÓN VALVULAR AÓRTICA EN PACIENTES AÑOSOS

Hasta la aparición de los implantes transcatóter, la sustitución valvular aórtica ha sido el único tratamiento curativo reconocido para la estenosis valvular aórtica (175). Por ello previamente a la aparición de la TAVI, el perfil de riesgo de los pacientes sometidos a sustitución valvular aórtica había ido incrementándose de forma progresiva (27, 51). A pesar de ello, el número de procedimientos ha ido en aumento.

En el estudio poblacional de envejecimiento de Helsinki (501 personas no seleccionadas con edades entre 75 y 86 años), el 2,9% de las estudiadas tenían estenosis aórtica crítica, la mitad de los cuales eran sintomáticos y eran por tanto candidatos a cirugía (57, 80).

Los registros quirúrgicos proporcionan una perspectiva diferente de la epidemiología que los estudios basados en la población. Reflejan el espectro más severo de las valvulopatías en pacientes que no conllevan un riesgo quirúrgico prohibitivo.

Si se tienen en cuenta el registro de intervenciones de la *Society of Thoracic Surgeons*, el reemplazo valvular aórtico supuso dos tercios de las intervenciones valvulares registradas. Es el mayor registro disponible en cirugía cardiaca, y aunque se trata de un registro voluntario, incluye 2.824.435 intervenciones realizadas entre los años 2006 y 2015. Durante esta década ha habido un aumento del número de sustituciones valvulares aórticas aisladas, que pasaron de 16.957 en 2006 a 29.462 en 2015, si bien desde el año 2010 la tendencia ha permanecido estable (176).

El incremento progresivo del número de implantes realizados ha hecho que se superen los 200.000 implantes mundiales anuales (27), 67.500 de ellos en los Estados Unidos (177).

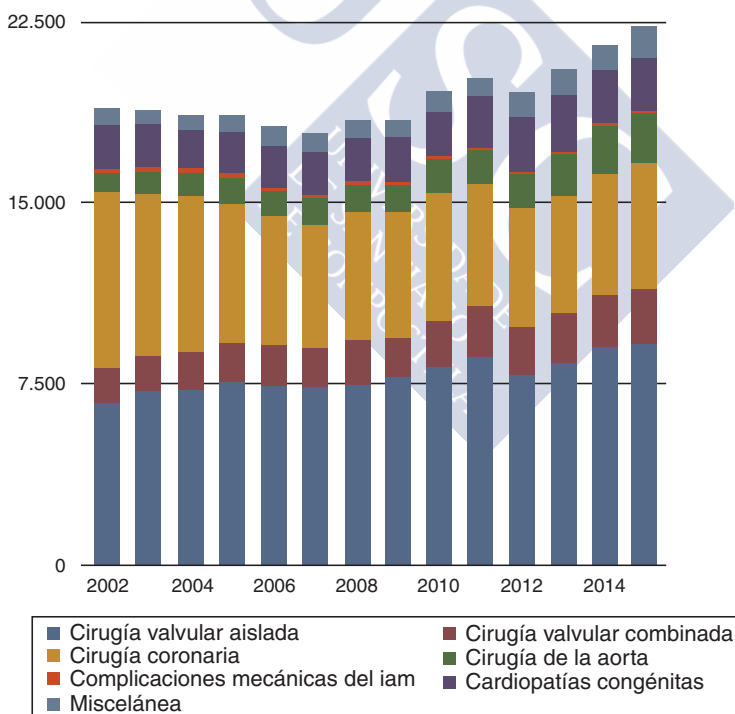


Figura 12.- Cirugías cardíacas mayores realizadas desde 2002 [tomado de Registro de intervenciones de la SECTCV. Polo y cols (178)].

En España la sustitución valvular aórtica, con o sin cirugía coronaria asociada, representa el 56,6% de las intervenciones registradas de acuerdo con los datos del registro voluntario y anónimo de la Sociedad Española de Cirugía Torácica y Cardiovascular.

En dicho registro se aprecia una tendencia al alza de las intervenciones valvulares (24,9% más procedimientos valvulares en 2014 con respecto a 2012) (179). En 2015, han participado 62 centros nacionales, se han registrado 35.413 intervenciones, de las que un tercio han sido cirugías valvulares aisladas (33,29% del total, 61,4% de los procedimientos con CEC) (178).

En 2014 se han implantado 4862 prótesis aórticas aisladas frente a 270 vía transcáteter, ratio 1/18 (179), mientras que en 2015 el número de implantes de prótesis aórticas convencionales aisladas ha sido 4926, frente a las 371 implantadas vía transcáteter, ratio 1/13 (178).

En España, al igual que ha ocurrido en los centros norteamericanos en los que se implantan TAVI, las cifras globales de SVA convencional no se han visto hasta el momento perjudicadas por el progresivo aumento de implantes de prótesis transcáteter, y los procedimientos quirúrgicos valvulares aórticos se han mantenido o han aumentado (51, 178). Esto sugiere que el incremento de las intervenciones, especialmente de los pacientes sometidos a implante de prótesis transcáteter, ha sido a costa de pacientes que hasta el momento eran desestimados para tratamiento quirúrgico.

3.2.5.5 ELECCIÓN DE PRÓTESIS

A pesar de que algunos autores defienden el implante de prótesis mecánicas incluso en pacientes añosos, en base al mayor riesgo de una reintervención, la tendencia mayoritaria en la actualidad es la elección de prótesis biológicas en los pacientes de edad avanzada, ya que al no

precisar de anticoagulación indefinida se reducen la incidencia de complicaciones tromboembólicas o hemorrágicas (180, 181).

La mejor supervivencia atribuida a los pacientes portadores de prótesis mecánicas en los estudios randomizados (182) desaparece a partir de los 65 años por la escasa enfermedad estructural bioprotésica a partir de esta edad (183). La supervivencia actuarial libre de reintervención a partir de los 65 años es la misma para ambos tipos de prótesis aunque la mortalidad asociada a eventos hemorrágicos o tromboembólicos es hasta tres veces mayor en los pacientes portadores de prótesis mecánicas (184).

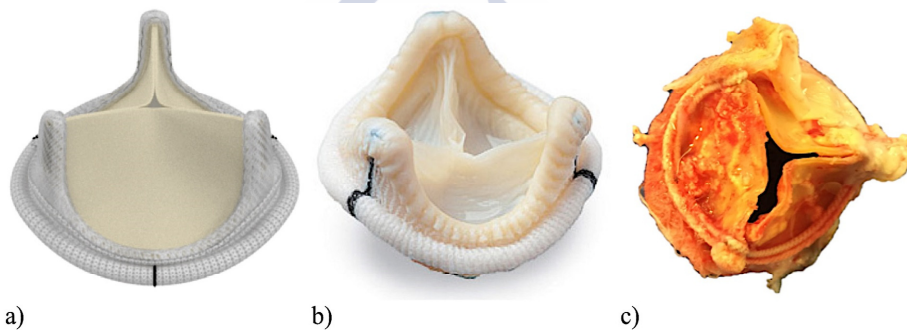


Figura 13.- Prótesis biológicas: a) de pericardio bobino, b) porcina, c) prótesis de pericardio bovino explantada con degeneración estructural.

El beneficio de durabilidad de las prótesis mecánicas es menor del esperado, debido a la exposición limitada del número de pacientes al deterioro estructural de las prótesis biológicas a partir de la edad referida. Jamieson concluye en su revisión, que aunque la supervivencia libre de eventos valvulares a 10 años es esencialmente la misma para los dos tipos de prótesis, existe mayor riesgo de complicaciones relativas a las prótesis mecánicas y hay un aumento en la calidad de vida para los portadores de prótesis biológicas (185).

Estos hechos avalan la preferente utilización de los sustitutos biológicos en este grupo etario (186).

La asociación de revascularización coronaria, no influye en el tipo protésico recomendado, pudiéndose incluso disminuir la edad recomendada para el uso de prótesis biológicas en estos pacientes en base a una menor esperanza de vida para aquellos que asocian cardiopatía isquémica (187).

3.2.6 TRATAMIENTO MÉDICO

De lo expuesto con anterioridad, se obtiene que la sustitución valvular aórtica hoy en día es el único tratamiento eficaz, con independencia del estrato de riesgo, para la estenosis valvular aórtica severa (44, 46, 188). El tratamiento médico no alivia la obstrucción mecánica en el tracto de salida del ventrículo izquierdo ni altera la historia natural de la enfermedad.

Su papel se limitaría a estadios precoces de la enfermedad, en los que se podría retrasar la progresión de estenosis leves a grados más avanzados, siendo inefectivo en estadios crónicos severos.

En el estudio randomizado de Cowell y cols. las estatinas no demostraron beneficio alguno en cuanto a la ralentización de la progresión de la enfermedad en grados moderados o severos de estenosis aórtica (189). En la misma dirección, otros grupos limitaron su eficacia a estadios precoces de estenosis leves en pacientes con valores elevados de LDL (190). Como efecto colateral, las estatinas contribuyen a mejorar la disfunción diastólica (191).

En cuanto al uso de vasodilatadores, la práctica general se encamina a emplearlos con extrema precaución por la posibilidad de hipotensión y síncope. Sin embargo, hay dos situaciones en las que pueden tener un papel en el contexto de la estenosis aórtica: la hipertensión arterial

concomitante, frecuente en el anciano por el endurecimiento general de los vasos, y la insuficiencia cardiaca descompensada. En este último caso se pueden utilizar mediante administración intravenosa como puente a la sustitución valvular aórtica (192).

3.2.7 VALVULOPLASTIA CON BALÓN

La valvuloplastia con balón, descrita por Lababidi en 1984 (193), se ha venido utilizando como alternativa a la intervención quirúrgica en aquellos pacientes de alto riesgo a partir de 1986 (194). Tras una entusiasta fase inicial en la que se ha descrito una disminución aguda de los gradientes, aumento del área valvular y mejoría de la función ventricular izquierda (195-197), se ha concluido que el papel de la valvulotomía percutánea es limitado y sus efectos benéficos son transitorios (198). No altera la historia natural de la estenosis aórtica y no ofrece por tanto, mejoría pronóstica (199). La reestenosis precoz (hasta 50% en seis meses para la mayoría de los pacientes), y las hospitalizaciones recurrentes son frecuentes tras este procedimiento (200, 201). Por ese motivo Lieberman y cols. lo proponen como un procedimiento paliativo en el corto plazo, disponible como *crossover* para la ulterior realización de una sustitución valvular aórtica (199, 201).

3.2.8 TAVI

Tras su irrupción como parte del armamento terapéutico, las prótesis transcáteter son dispositivos aprobados inicialmente como alternativa de tratamiento para pacientes de alto riesgo quirúrgico (STS-PROM \geq 10%) (202).

Desde el desarrollo del intervencionismo coronario, que llevó a tratar lesiones coronarias complejas multivaso con bajo riesgo, ha crecido la aspiración de tratar de forma percutánea las válvulas cardiacas

disfuncionantes. Tras la concreción de la posibilidad de implantar una prótesis percutánea en un modelo animal tal y como demostró Andersen en 1992 (203), a principios de este siglo se culminó la ambición de tratar las valvulopatías a través de sistemas de catéter con la implementación de los modelos experimentales animales en la práctica clínica (204).

El primer implante percutáneo de una válvula artificial en humanos fue descrito por Bonhoeffer en el año 2000. En este caso se trataba de una vena yugular bovina implantada en posición pulmonar y fue realizado en un paciente pediátrico (205). Posteriormente en 2002, Alain Cribier realiza el primer implante en humano de una prótesis valvular aórtica para el tratamiento de la estenosis aórtica severa utilizando tecnología transcatóter (206). Se trataba de un paciente de 57 años con una válvula aórtica bicúspide, en el que la vía de abordaje fue anterógrada transvenosa, con punción transeptal.

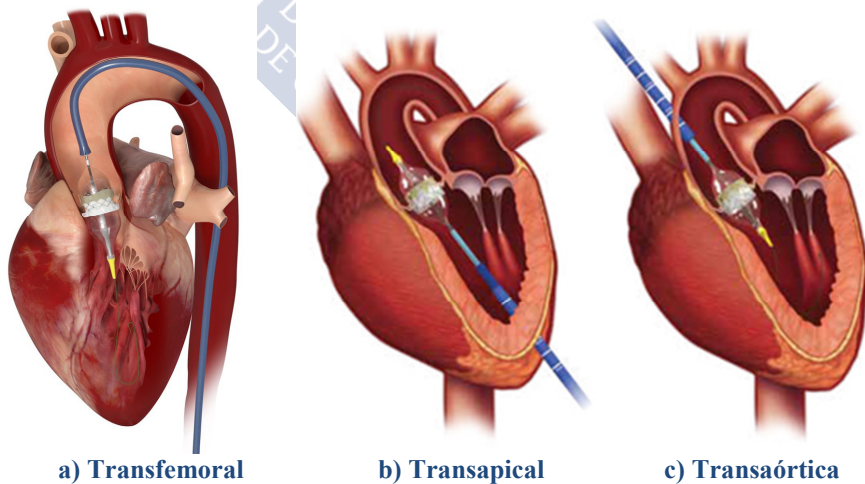


Figura 14 .- Principales vías de implante de prótesis transcatóter.

Han sido pacientes ancianos con comorbilidades asociadas tales como la disfunción ventricular izquierda severa, en los que el riesgo operatorio puede alcanzar hasta el 20% (207), los que han conformado las primeras series de tratamiento con tecnología transcatóter

3.2.8.1 TAVI TRANSFEMORAL

El abordaje transvenoso resulta complejo, sus riesgos potenciales parecían limitar la expansión de la técnica (208) y aunque el abordaje retrógrado transarterial parecía intuitivo y se había usado en la valvuloplastia con balón, la experiencia inicial fue decepcionante ya que se trataba de procedimientos diseñados para liberación anterógrada que habían sido reconvertidos (209).

Webb es quien describe el uso rutinario y exitoso de la vía transarterial retrógrada al haber optimizado determinados aspectos técnicos (210).

3.2.8.2 TAVI TRANSAPICAL

La vía de liberación transfemoral, aunque de forma esencial había resultado exitosa, es cierto que presentaba determinadas limitaciones en algunos pacientes con diámetros pequeños de los vasos femorales o ilíacos y con tortuosidades o ateromatosis de los mismos (211). Para sobrepasar esta dificultad y aplicando lo aprendido en modelos porcinos (212), en los que el implante de la prótesis se realizaba a través del ápex del ventrículo izquierdo, Lichtenstein realiza en 2005 en Vancouver el primer procedimiento TAVI transapical (213).

Las ventajas de la vía transapical ya habían sido postuladas con anterioridad. Posteriormente el mismo grupo reportó los datos clínicos y hemodinámicos de implantes transapicales de prótesis en pacientes portadores de una bioprótesis con enfermedad estructural (214).

3.2.8.3 TAVI TRANSAÓRTICO

Algunos autores defienden como vía alternativa para el implante de prótesis transcatóter el procedimiento transaórtico. Entre sus ventajas estaría la ausencia de manipulación del arco aórtico, en comparación con la vía transfemoral, que es la principal superficie de émbolos ateroscleróticos, y el riesgo de accidente cerebrovascular puede minimizarse con el estudio minucioso preoperatorio de la aorta (215). Si se compara con la vía transapical, la transaórtica es teóricamente más respetuosa con la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (215). Además de la reproducibilidad, la familiarización ya existente con los procedimientos mínimamente invasivos, permite aplicar las ventajas obtenidas con estos accesos a los implantes transaórticos de prótesis transcatóter (216).

3.2.9 ENFERMEDAD CORONARIA ASOCIADA

La influencia que ejerce en los resultados quirúrgicos la presencia de cardiopatía isquémica tributaria o no de revascularización quirúrgica asociada al procedimiento valvular no está clara.

Cuando los pacientes intervenidos de sustitución valvular aórtica presentan enfermedad coronaria severa, se contempla la realización de injertos coronarios para revascularizar el miocardio de forma concomitante y minimizar así el riesgo de infarto periperatorio (217), especialmente en lesiones de alto riesgo tales como estenosis significativa de tronco común izquierdo, de la descendente anterior proximal, o enfermedad significativa de tres vasos (218). Algunos grupos incluso recomiendan abordar lesiones cuyo beneficio es más discutible, como lesiones aisladas de ramos marginales o diagonales (219, 220).

En la práctica clínica varios estudios describen la realización de CABG en aproximadamente la mitad de los sustituciones valvulares aórticas realizadas en el anciano (221, 222).

La asociación de revascularización de miocardio a la cirugía valvular aórtica es por tanto frecuente, y las principales escalas de riesgo (EuroSCORE y STS-RPOM) predicen una menor mortalidad para la sustitución aislada de la válvula aórtica que para el procedimiento combinado (223), sobre todo en pacientes octogenarios en la que esta asociación conlleva mayores tasas de morbimortalidad que en pacientes jóvenes.

Serían necesarios estudios que ajustados para la edad y otros factores de riesgo determinen la rentabilidad de asociar intervención simultánea sobre las arterias coronarias (224).

Otros autores sin embargo, subrayan que grupos seleccionados de pacientes octogenarios sin comorbilidades relevantes, tienen tasas de mortalidad que se aproximan a las de pacientes más jóvenes en el recambio valvular aórtico con o sin revascularización miocárdica, compartiendo con ellos los factores de riesgo para resultados desfavorables (207).

Los estudios comparativos de la sustitución valvular aislada con aquella que asocia revascularización quirúrgica muestran resultados muy diversos (157, 186, 225-228):

- Algunos de ellos muestran un riesgo aumentado cuando se realizan procedimientos combinados (157, 225-227) incrementando la morbimortalidad a largo plazo (229, 230), llegando en algunos casos a duplicar la mortalidad del recambio valvular aislado (231-233).

- Wang y cols. describen una mayor, aunque aceptable, mortalidad a 30 días, atribuida a predictores independientes de mortalidad como el aclaramiento de creatinina reducido o a la presencia de antecedentes de infarto de miocardio. La supervivencia a largo plazo ha sido similar en ambos grupos (234).
- Otras series publicadas no encuentran influencia en la mortalidad en los análisis univariados cuando se asocia revascularización miocárdica (156, 159, 162, 169, 218, 235, 236).
- Melby y cols. reportan mejores resultados tanto operatorios como a largo plazo si se asocia revascularización (159). Este resultado podría estar justificado por la presencia de función ventricular izquierda preservada en la cohorte. Sundt y cols. ahondan aún más en este aspecto y defienden que la concomitancia de revascularización no es un predictor de mortalidad con independencia de la fracción de eyección (162). La obtención de resultados quirúrgicos y a largo plazo satisfactorios, lleva a algunos grupos a defender estrategias agresivas de revascularización coronaria simultánea al recambio valvular aórtico (237).

3.3 ENVEJECIMIENTO

3.3.1 DEFINICIÓN Y TEORÍAS DEL ENVEJECIMIENTO

3.3.1.1 DEFINICIÓN

Los seres humanos, como cualquier otra especie, estamos sujetos a un ciclo vital que se inicia con la fecundación y termina con la muerte (238).

El envejecimiento biológico es un proceso intrínseco que afecta a la totalidad de los organismos vivos y que se caracteriza por la disminución paulatina de la vitalidad y por una progresiva limitación de la capacidad de adaptación a los cambios (239).

Lejos de estar programados para morir, los organismos estamos programados para sobrevivir (240), y el fallo de esta programación por la supervivencia es lo que determina el envejecimiento, que no es más que la insuficiencia del sistema para mantener la homeostasis ante agentes estresantes (241).

Las manifestaciones somáticas de la vejez se caracterizan por una reducción de la capacidad funcional y de trabajo, así como por una disminución de las capacidades sociales, psicológicas y motoras.

Es un proceso irreversible e inevitable en el que la extensión de la vida, la longevidad, resulta de la interacción del componente hereditario (242) con los factores ambientales (243).

En la práctica, aunque no hay una edad cronológica exacta para el inicio de la vejez, desde el punto de vista de la biología se estima que ocurra en torno a aquella edad en la que la mortalidad para la especie sea del 60% .

Aunque las definiciones son variables y la ausencia de consenso hace que los diferentes estudios sean difícilmente comparables, el término “personas de edad avanzada” se refiere a aquellos individuos de 65 años o más. Estos a su vez se pueden subdividir en *young old* (65-74 años), *middle old* (75-84 años) y *oldest old* (≥ 85 años) (244). Son los grupos *middle* y *oldest old*, los que conforman el objeto de este estudio.

3.3.1.2 *TEORÍAS DEL ENVEJECIMIENTO*

Consideraciones evolutivas sugieren que este proceso no está causado por una programación genética activa, si no por una limitación evolutiva en el mantenimiento somático (245), que a nivel celular y molecular se traduce en un deterioro que afecta a la homeostasis celular y tisular.

Es un fenómeno complejo sobre el que han proliferado múltiples hipótesis acerca de causas celulares y moleculares específicas. Hay una red de mecanismos que interactúan entre sí de forma sinérgica (245). Las principales hipótesis han sido sistematizadas por Medvedev en una lista con más de 300 teorías acerca del envejecimiento, que han experimentado una simplificación considerable gracias a los avances en la investigación (13).

Las principales teorías al respecto son las que se citan a continuación:

3.3.1.2.1 *Teoría de la mutación somática:*

Hay un aumento relacionado con la edad de mutaciones somáticas y daños de ADN, siendo la capacidad de reparación del ADN un determinante del envejecimiento a nivel celular y molecular y existiendo una correlación positiva entre la tasa de reparación del ADN y la longevidad (246).

3.3.1.2.2 *Teoría de la pérdida de telómeros:*

El declive de la división celular con la edad parece estar relacionado con el acortamiento progresivo de los telómeros con las divisiones celulares, debido a la ausencia de telomerasa. (247).

3.3.1.2.3 *Teoría mitocondrial:*

El acúmulo de mutaciones en el DNA mitocondrial relacionado con déficit celular de citocromo C oxidasa -COX-(248).

3.3.1.2.4 *Teoría del acúmulo de proteínas:*

La renovación de proteínas es esencial para preservar la función celular, y está documentado que el acúmulo de proteínas dañadas o redundantes se relaciona con determinados desórdenes asociados con el envejecimiento como la enfermedad de Alzheimer. Con la edad declina la restauración de proteínas desnaturalizadas y la degradación de proteínas dañadas (249, 250).

Más de dos décadas de investigación han establecido igualmente, que el estrés oxidativo aumentado y la inflamación, promueven el envejecimiento cardiovascular. Sin embargo medidas preventivas a este nivel tales como la ingesta de antioxidantes (vitamina E, β -caroteno) no han sido eficaces para evitar eventos cardiovasculares (251, 252). Tampoco el tratamiento con antiinflamatorios (anti-TNF α) ha demostrado beneficio alguno en la morbimortalidad asociada a la insuficiencia cardíaca crónica (253).

Aunque estas teorías permiten evidenciar qué lesiones moleculares o celulares ocurren con la edad de forma independiente, son teorías insuficientes para documentar tanto la fragilidad asociada a la edad como la discapacidad o la enfermedad. Por ello se han popularizado los modelos que consideran mecanismos que interactúan entre sí de forma sinérgica.

3.3.2 CONCEPTO DE ENVEJECIMIENTO EXITOSO

Actualmente se ha abandonado la visión clásica del envejecimiento, que consideraba a esta fase de la vida como “una etapa infeliz y cercana a la muerte” (Cicerón). Hoy existen visiones optimistas acerca de esta etapa que propugnan la identificación de aquellos factores ambientales y biológicos implicados, y la adopción de medidas (generalmente preventivas) que lleven a un envejecimiento exitoso, *successful aging* (254). En consonancia con este concepto, está la identificación de aquellos pacientes menos vulnerables, con capacidad para superar las complicaciones inherentes del tratamiento, quirúrgico en este caso, que contribuyan pues, con un tratamiento adecuado, a dicho fenómeno. Este proceso entonces, que está biológicamente programado y socialmente condicionado, es más una experiencia individual que una norma generalizada.

La posibilidad de medir la vulnerabilidad, permite identificar a los ancianos que puedan beneficiarse de planes específicos de salud, preventivos o terapéuticos, así como adecuar los tratamientos óptimos en función de la capacidad de los ancianos para superarlos.

3.4 FRAGILIDAD

3.4.1 DEFINICIÓN

La fragilidad es un síndrome geriátrico multifactorial caracterizado por disfunciones subclínicas en múltiples órganos y sistemas (255) que conllevan una reducción en la reserva fisiológica (energética, física, cognitiva y de salud) y resultan en un estado de aumento de la **vulnerabilidad** ante los agentes estresantes ambientales (255-259). Como consecuencia existe una dificultad para mantener o recuperar la homeostasis amenazada por un evento desestabilizante (260).

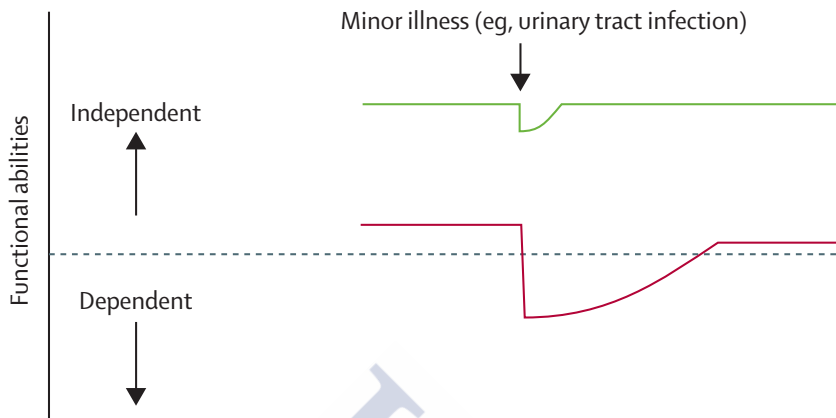


Figura 15.- Vulnerabilidad de los ancianos frágiles ante un cambio súbito en su estado de salud tras una enfermedad menor [modificado de Clegg y cols. (255)].

Es por tanto una disfunción adaptativa que se produce como consecuencia del déficit acumulado a lo largo del tiempo de diferentes sistemas biológicos y que se relaciona con resultados adversos en el campo de la salud (261-263).

Se ha propuesto un marco biológico para el síndrome de fragilidad que consiste en la pérdida de peso, sarcopenia, disminución de la fuerza muscular y pérdida de resistencia (264).

3.4.2 DIFERENCIAS CON DISCAPACIDAD Y COMORBILIDAD

Desde el punto de vista sindrómico, la fragilidad es diferente de la discapacidad o de la morbilidad múltiple.

3.4.2.1 DISCAPACIDAD

La **discapacidad** consiste en la pérdida de capacidad para desarrollar tareas funcionales y se define en base al nivel de dependencia para realizar actividades básicas o instrumentales de la vida diaria. Aunque

la discapacidad puede contribuir a la fragilidad y viceversa, son dos entidades diferentes (265).

Por ello, la presencia de discapacidad es menos frecuente en la población de cirugía cardíaca, al ser pacientes en los que se evitan tratamientos agresivos y en consecuencia, las escalas de discapacidad para actividades de la vida diaria son menos sensitivas para realizar la selección en estos pacientes (266).

Para la valoración de las actividades básicas de la vida diaria se emplea la escala de **Katz** –en anexo, tabla 46- que contempla las siguientes tareas: baño, vestido, transferencia de la cama a la silla, alimentación y uso del WC (267). La actividades instrumentales de la vida diaria se examinan con el cuestionario de **Lawton-Brody** -en anexo, tabla 47-, que es un instrumento validado basado en ocho operaciones: usar el teléfono, responsabilizarse de la medicación, manejar dinero, utilizar transporte público o privado, ir de compras, cuidado de la casa, preparar la comida, lavar la ropa (268).

Ambos cuestionarios, son autoinformados y como tales, la sensibilidad a los cambios clínicos es inferior que con las escalas basadas en mediciones objetivas (269).

3.4.2.2 COMORBILIDAD

La **comorbilidad** se define como la presencia de dos o más enfermedades en el mismo paciente, condición que aumenta con la edad (270).

En los pacientes añosos la presencia de patologías crónicas múltiples, influye en el riesgo de muerte, de reingresos hospitalarios, de disminución de calidad de vida y de discapacidad.

Pero en muchos estudios a corto plazo, para la evaluación de la eficacia terapéutica de un procedimiento, los investigadores han empleado criterios restrictivos para excluir pacientes que tienen comorbilidades importantes asociadas. La aplicación de estos criterios restrictivos incrementa la confianza en que las diferencias encontradas son atribuibles a dicha intervención y no a la eventual influencia de la morbilidad múltiple que podría actuar como factor de confusión. Sin embargo, los ensayos que son eficaces entre pacientes sin patologías múltiples asociadas, tienen una generalización limitada con una cuestionable transferibilidad de resultados a la población geriátrica (271).

Con el objetivo de clasificar la comorbilidad y validarla, Charlson y cols. desarrollaron un índice que permite una clasificación taxonómica de la morbilidad múltiple, ya que estas patologías de forma individual o combinada, pueden alterar los resultados a corto plazo en términos de mortalidad de los pacientes incluidos en estudios longitudinales (272).

El índice se adjunta en anexo, tabla 50.

3.4.3 MODELOS DE FRAGILIDAD

Se han propuesto diferentes herramientas para identificar la fragilidad. Estos modelos deben ser eficaces y responder a los principios de causalidad biológica tanto en la predicción de la historia natural como en su respuesta terapéutica. La mayoría de los prototipos se han desarrollado alrededor de la conceptualización física del síndrome y muchos no incorporan una evaluación cognitiva.

Existen varias escalas para medir tanto la discapacidad como la fragilidad. Algunas de ellas están basadas en ejercicios de ejecución física y otras en cuestionarios.

Los dos prototipos más consolidados de evaluación de fragilidad son el **modelo fenotípico**, derivado del análisis del *Cardiovascular Health Study* (CHS) (257) y el **modelo del déficit acumulado**, en el que se basa el índice de fragilidad del *Canadian Study of Health and Aging* (CSHA) (273).

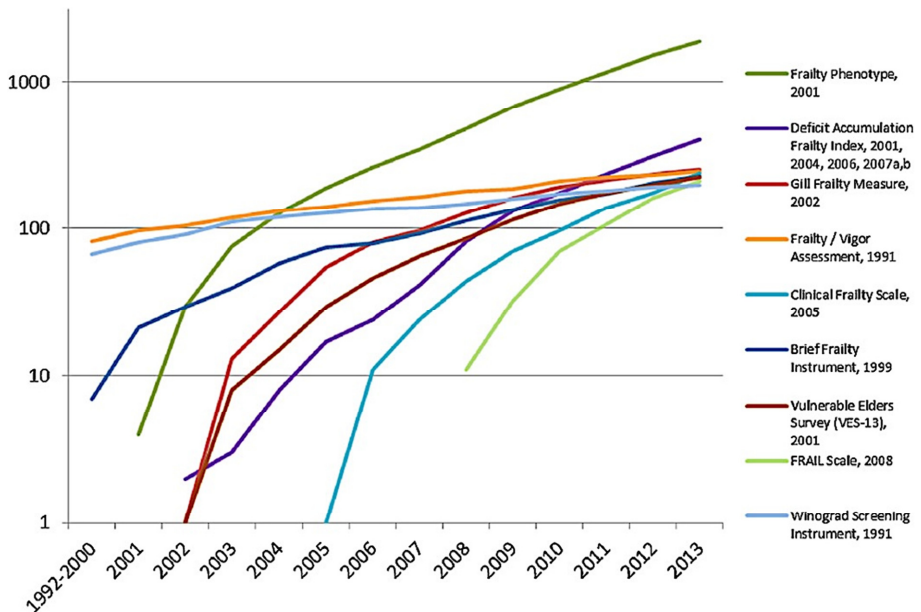


Figura 16.- Número acumulado de artículos (eje Y) que citan los instrumentos de fragilidad más referenciados [Buta y cols. (274)].

3.4.3.1 **MODELO FENOTÍPICO:**

Fried y cols. desarrollan este modelo a partir del análisis observacional prospectivo del declive de actividad y debilidad progresiva en la cohorte del CHS, formada por 5210 individuos ≥ 65 años (257).

Se basa en el concepto físico o fenotípico resultante del declive biológico multisistémico que lleva a los siguientes cinco síntomas

específicos: pérdida de peso no intencionado, cansancio, nivel bajo de actividad física, lentitud de la marcha y debilidad muscular. El **fenotipo de fragilidad** se establece en torno a estas cinco variables.

Es una definición operacional categórica (*ruled based definition*) en la que una persona se define como **frágil** si están presentes tres o más de los criterios de la escala propuesta, mientras pacientes con uno o dos criterios se consideraron **prefrágiles** y pacientes que no reúnen ningún criterio se consideraron **robustos**. Se trata una definición altamente probada, ya que es la herramienta de detección de fragilidad más citada (274).

En la descripción de este síndrome, los autores coinciden en que se trata de un proceso continuo, con un estadio inicial que es la prefragilidad, cuya presencia aumenta las posibilidades de desarrollar el síndrome completo (257).

Indicadores de Fragilidad del modelo Fenotípico

Pérdida de Peso no intencionado	>4,5 Kg <i>autoinformado</i> ó $\geq 5\%$ <i>registrado en el último año</i>
Extenuación	≥ 3 <i>días por semana, autoinformado</i>
Nivel bajo de actividad física	<i>hombres</i> <383 kcal/semana <i>o mujeres</i> <270 kcal/semana
Lentitud de la marcha	<i>velocidad para recorrer 4,57 m</i> <20% de la normalidad <i>ajustado por peso y altura (quintil inferior de la población)</i>
Debilidad muscular	<i>Fuerza presora</i> $\leq 20\%$ <i>ajustado por sexo y por índice de masa corporal (quintil inferior de la población)</i>
Frágil ≥ 3 criterios, Prefrágil 1-2 criterios, Robusto 0 criterios	

Tabla 3.- Modelo Fenotípico de Fragilidad propuesto por Fried: Índice del Cardiovascular Health Study (257).

Generalmente estas definiciones basadas en reglas, son precisas, se obtienen de análisis de regresión múltiple, y a pesar de su fuerte valor

predictivo, su aplicación clínica ha estado limitada por los requerimientos de tiempo y entrenamiento para realizarlo.

El índice del CHS no considera disfunciones psicosociales ó cognitivas que se asocian con frecuencia a compromisos funcionales más severos y a la dependencia, lo que minimiza el solapamiento de discapacidad pero a costa de comprometer su valor predictivo.

3.4.3.2 **MODELO DEL DÉFICIT ACUMULADO**

La evaluación clínica de la fragilidad como déficit acumulado, **índice de fragilidad**, ha sido desarrollada por Rockwood y cols. como parte del *Canadian Study of Health and Aging* (CSHA), que es un estudio prospectivo basado en una cohorte de 10.263 individuos con una edad media de 82 años.

Es una definición operacional que tiene que ver con el juicio de interpretar los datos recogidos en la historia clínica y en la exploración física (273) y consiste en contabilizar déficits de salud. Además del estado funcional incluye información cognitiva y médica. Puede adaptarse a los datos existentes en la historia clínica, de forma que no requiera la presencia del paciente.

El índice se calcula como la presencia o ausencia de variables semiológicas, de laboratorio o clínicas que se utilizan para definir la fragilidad entre 92 variables definidas y se expresa en forma de proporción (n/92).

Es un modelo probabilístico (γ distribución), en el que aunque los déficits individuales no suponen una amenaza evidente, su asociación sí contribuye de forma **acumulativa** a la mortalidad, lo que pone de manifiesto la idea de que la fragilidad es gradual y responde a una progresiva acumulación de déficits. Rockwood y cols. establecieron 0.67 como la cantidad de “fragilidad acumulada” a partir de la cual hay un riesgo evidente de muerte.

En estudios posteriores, se han reducido las 92 variables a 30, sin aparente pérdida de valor predictivo (275).

Este índice se relaciona fuertemente con el riesgo de muerte pero también de institucionalización (275, 276). El *hazard ratio* para mortalidad a 10 años fue 1.57 (95% IC 1,41-1,74) y ha sido similar a la mortalidad estimada con el modelo fenotípico (257, 277).

La principal ventaja del modelo del déficit acumulado, es que al tratarse de un índice continuo, muestra mayor capacidad de discriminación que el modelo categórico fenotípico, sobre todo en personas con formas más severas de fragilidad (278). Por ello en 2011 se propuso una redefinición del modelo fenotípico, para hacerlo más continuo y aumentar así su capacidad de discriminación (279).

Sin embargo esta escala, además de signos, síntomas, morbilidad y fragilidad, incluye valoraciones de discapacidad y el concepto de discapacidad se relaciona más exactamente con un resultado adverso derivado de la fragilidad, o como una entidad diferente de la misma. La *International Academy Nutrition and Aging Task Force* recomienda que la discapacidad sea evaluada de forma separada a la Fragilidad (280).

3.4.4 EPIDEMIOLOGÍA DE FRAGILIDAD

La expresión clínica más problemática del envejecimiento poblacional es la fragilidad, su prevalencia y sus consecuencias sociosanitarias.

Su prevalencia depende en gran medida de las definiciones adoptadas. En la misma población de 125 pacientes, la prevalencia de fragilidad puede oscilar entre el 33% y el 88% en función del modelo utilizado para su detección (281). La ausencia de acuerdo en cuanto al modelo impide conocer la exacta prevalencia del síndrome, al mismo tiempo que refuerza la necesidad de identificarla ante el impacto de las

consecuencias catastróficas que el síndrome puede conllevar en los individuos añosos y en sus familias (280).

A pesar de esta variabilidad hay consenso en cuanto a dos aspectos: primero, no todas las personas añosas son frágiles (282) y segundo, es claro que su prevalencia aumenta de forma consistente con la edad (283). De forma general, con las limitaciones referidas, considera que del 3 al 7% de las personas entre 65 y 75 años son frágiles, porcentaje que excede del 30% si se trata de personas mayores de 90 años (284).

Fried y cols. aplicando el índice del CHS en individuos de la comunidad estimaron una prevalencia del 6,9 %, aunque esta cifra puede oscilar entre el 3,8% y el 16.3% en función de la población estudiada. Es una prevalencia que se incrementa con la edad y es el doble en mujeres que en hombres. El estado de prefragilidad tiene una prevalencia del 46,6% (257).

En una revisión sistemática más reciente se han identificado 12 estudios de población en el que se incluyeron 61.500 personas ancianas. La variabilidad a la hora de definir la fragilidad explica la enorme disparidad entre las cifras de prevalencia (4.0-59.1%). Cuando se utiliza el **modelo fenotípico**, la prevalencia media fue del 9.9% para la fragilidad y 44.2% para la prefragilidad. La fragilidad aumentó consistentemente con la edad, alcanzando tasas del 26% a partir de los 85 años (285).

Estas cifras son aún mayores, hasta 2,6 veces más, si se considera el **índice de fragilidad del déficit acumulado**, ya que categoriza como frágiles a algunos individuos que en el modelo fenotípico se incluyen como prefrágiles (275).

Debido a que estos prototipos fueron desarrollados en poblaciones de raza blanca, la prevalencia podría ser mayor en el sur de Europa (286) o entre la población hispana o afro americana de Norteamérica (287).

3.4.5 FISIOPATOLOGÍA DE LA FRAGILIDAD

Los complejos mecanismos del envejecimiento, basados en factores genéticos y ambientales, en combinación con mecanismos epigenéticos, promueven el declive acumulativo de varios sistemas fisiológicos interrelacionados, con la subsiguiente depleción de la reserva homeostática (245). Cuando los daños molecular y celular acumulados durante la vida superan los mecanismos de reparación o las reservas fisiológicas de algunos órganos y/o sistemas, la fragilidad se hace evidente (288).

Existe una relación no lineal entre el número de sistemas con anomalías y la fragilidad.

Los órganos y sistemas mejor estudiados en el desarrollo de la fragilidad son el cerebro, el sistema endocrino, el sistema inmune y el músculo esquelético (260), si bien se ha descrito igualmente la pérdida de reserva fisiológica en los sistemas respiratorio (289), circulatorio (290), renal (291) y hematopoyético-coagulación (289). El estado nutricional puede actuar como un mediador.

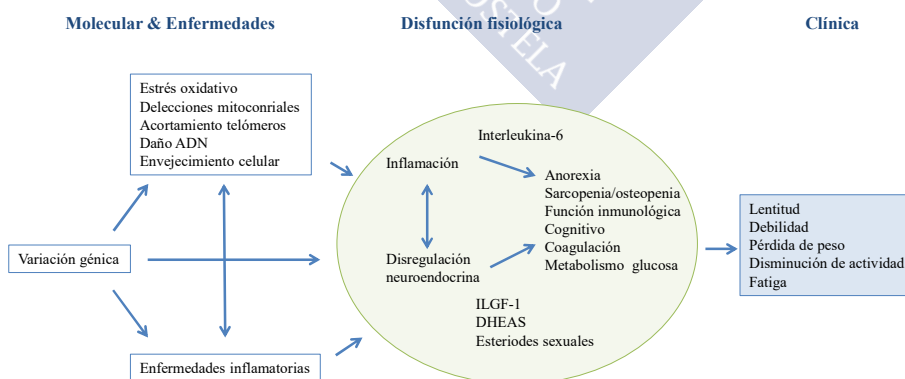


Figura 17.- Fisiopatología de la fragilidad [Modificado de Walston y cols. (260)].

3.4.6 PRESENTACIÓN CLÍNICA

La fragilidad se puede poner de manifiesto con una semiología inespecífica (fatiga extrema, pérdida de peso inexplicada o infecciones frecuentes) o se hace evidente en forma de caídas, alteraciones del equilibrio, alteraciones de la marcha o delirium.

Se genera una **dependencia oscilante**, en la que se alternan días de independencia con otros en los que requieren cuidados (261).

Por otra parte, la fragilidad es un estado progresivo y continuo, en el que la prefragilidad conduce a la fragilidad y esta última a la dependencia, aspecto que tiene implicaciones importantes a la hora de plantear intervenciones rehabilitadoras o medidas preventivas (292).

Es en la fase de prefragilidad en la que se considera que se puede actuar al estimarse que el proceso es todavía reversible (293). En el estadio final del síndrome se evidencia ya una imposibilidad de mejorar “*failure to thrive*” y está caracterizado por apatía y anorexia (294).

Presentación clínica de la Fragilidad

No específica	Fatiga extrema, pérdida de peso inexplicada, infecciones frecuentes
Caídas	Las caídas espontaneas ocurren en formas severas de fragilidad, con la falta de consistencia de los sistemas posturales (visión, equilibrio y fuerza muscular)
Delirium	Fluctuación del nivel de conciencia y periodos confusionales. Presente en el 30% de los ancianos hospitalizados y es un predictor independiente de resultados adversos
Dependencia Fluctuante	Alternancia de días “buenos” de independencia con días “malos” en los que requieren cuidados

Tabla 4.- Presentación clínica de la fragilidad.

Aunque los individuos prefrágiles tienen mayor riesgo de caídas, institucionalización e incluso mortalidad que las personas robustas, son aquellos que cumplen criterios de fragilidad los que asocian un incremento significativo de mortalidad: hasta seis veces mayor que los no frágiles a siete años (257).

La sarcopenia no es sinónimo de fragilidad, pero es un componente de ella y a menudo coexisten. Su presencia aumenta el riesgo de discapacidad, compromete la calidad de vida y aumenta la mortalidad (295).

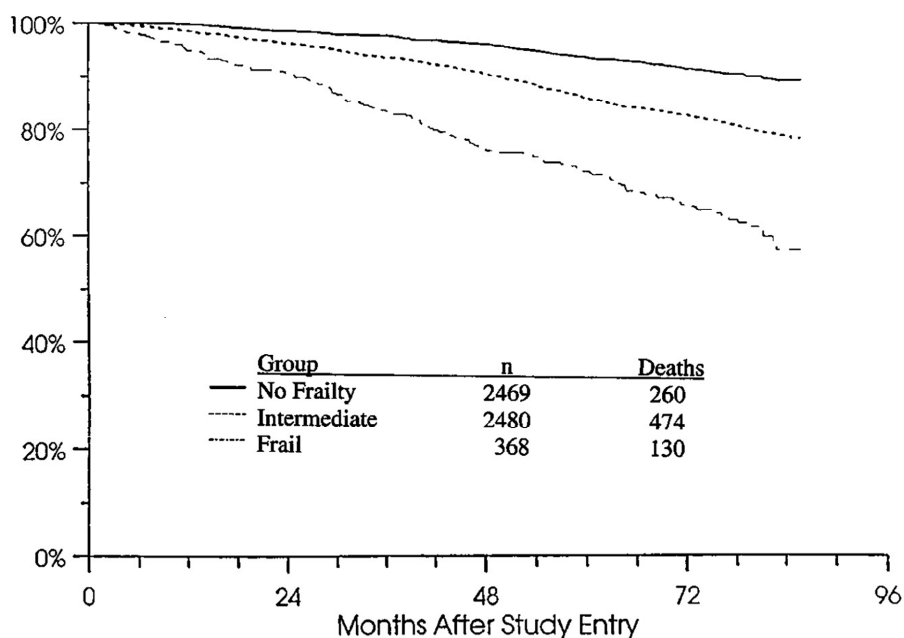


Figura 18.- Curva de supervivencia a los 72 meses de seguimiento para frágiles, prefrágiles o intermedios y no frágiles robustos según los criterios fenotípicos del CHS [tomado de Fried y cols. (257)].

Con respecto a la presentación clínica, el síndrome de fragilidad debe diferenciarse de la **discapacidad** (afectación de las actividades,

básicas o instrumentales, de la vida diaria) y de la **morbilidad múltiple**. Aunque a menudo se solapan, el enfoque terapéutico difiere.

3.4.7 TRATAMIENTO

Las personas frágiles, que como hemos visto tienen más riesgo que la población general de individuos añosos, son los que pueden obtener el máximo beneficio del *Comprehensive Geriatric Assessment* (CGA) o **Valoración Geriátrica Integral** (VGI)

La **Valoración Geriátrica Integral** (VGI) es el método por el que se evalúa a las personas añosas en la práctica clínica. Es un procedimiento de geriatría que integra los dominios médicos, psicosociales y funcionales del individuo e incluye una valoración del estado nutricional y de la medicación del paciente. Está dirigido por los geriatras e incumbe a un equipo multidisciplinar en el que se integran enfermeras de geriatría, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionales y trabajadores sociales. De este procedimiento deriva igualmente la detección fiable y la gradación de la fragilidad, entre otras variables, y permite así establecer un plan de tratamiento que el paciente tolere y del que se pueda beneficiar (296). De la VGI espera obtenerse:

- Mejoría de los estados funcional y psicológico.
- Optimización de la medicación prescrita.
- Disminución de la institucionalización y del riesgo de mortalidad.
- Mejoría de la satisfacción del paciente.

Una herramienta abreviada propuesta como **Valoración Geriátrica Integral** consiste en la evaluación del estado funcional por medio de

las actividades de la vida diaria (basales con escala de Katz o instrumentales con la escala de Lawton-Brody), del estado cognitivo (con Minimental Test) y del estado psicológico (con la escala de depresión geriátrica de Yesavage) (297).

Según los resultados de la VGI se establecen los objetivos de tratamiento, teniendo en cuenta que no son los mismos para todos los estadios de fragilidad. Por ejemplo, en pacientes severamente frágiles, a menudo “menos es más” y actitudes agresivas en estos estadios pueden incrementar las complicaciones, disminuir la calidad de vida e incluso precipitar la muerte (298). Los pilares del tratamiento de la fragilidad son el **ejercicio**, que maximiza el estado funcional y mejora la calidad de vida, los suplementos **dietéticos** y la terapia **ocupacional** (299-301).

3.4.8 IMPLICACIÓN DE LA FRAGILIDAD EN LA TOMA DE DECISIONES

Las escalas de riesgo se han desarrollado incorporando variables clínicas y demográficas que permiten estimar el resultado operatorio y ayudan a seleccionar a aquellos candidatos que se someterán a cirugía cardíaca. Desafortunadamente no contemplan factores relevantes que podrían tener influencia en los resultados de las intervenciones en la población añosa, como son la fragilidad y la discapacidad.

Para adecuar estas escalas a la población anciana, parece conveniente incluir otras variables como la comorbilidad y la condición geriátrica, que no sólo mejore la estratificación del riesgo sino que permita comparar los resultados de diferentes procedimientos.

La valoración del estado funcional es por tanto clave, y está recomendado por organismos como el *European Valve Academic Research Consortium* (302), la *American Heart Association* (303) y la

Canadian Cardiovascular Society (304) para la estimación del beneficio clínico de las intervenciones valvulares.

El principal problema consiste en la ausencia de una definición operacional concreta y validada de cara a realizar la valoración funcional y disfunción cognitiva.

3.4.8.1 COMPORTAMIENTO DE LAS ESCALAS DE RIESGO EN EL ANCIANO

El advenimiento de las técnicas transcatóter ha reavivado el interés por la valoración comprensiva del riesgo operatorio de la sustitución valvular aórtica convencional, con el fin de determinar el riesgo relativo y el beneficio de la intervención quirúrgica de forma individualizada.

Para la realización de tales proyecciones de riesgo en el *Heart Team*, pueden utilizarse diferentes algoritmos. Los más tradicionales son el *The Society for Thoracic Surgery Predictive Risk of Mortality* (STS-PROM) (305) y el *European System for Cardiac Operative Risk Evaluation* (EuroSCORE) logístico (306), que se ha validado en grandes grupos poblacionales (307). El STS-PROM score, se ha desarrollado para identificar no sólo el riesgo de muerte sino también de complicaciones operatorias y ofrece modelos diferentes teniendo en cuenta el tipo específico de intervención, estando sometido además, a diferencia de otras escalas, a actualizaciones periódicas.

Los factores de riesgo para mortalidad operatoria más citados en la literatura son, además de la edad avanzada, la disfunción ventricular izquierda, la clase funcional de la *New York Heart Association* (NYHA), hipertensión pulmonar, enfermedad respiratoria crónica, enfermedad vascular periférica, prioridad de intervención urgente,

disfunción renal y reintervención (218, 229, 308, 309). Todos ellos están incluidos en las citadas escalas de valoración de riesgo.

Sin embargo, hay evaluaciones que pudieran afectar a los resultados observados como son la discapacidad, fragilidad y la morbilidad múltiple no convencional. Estas valoraciones, que son consideradas por el *Heart Team* en la toma de decisiones, no están integradas en los algoritmos habituales de evaluación. Este aspecto constituye una limitación para estos modelos de predicción de riesgo, en los que la edad cronológica y los diagnósticos médicos tienen relevancia sustancial, pero se obvia la evaluación comprensiva y estandarizada del estado biológico del paciente.

Una escala de riesgo debe satisfacer dos requisitos que constituyen la base de su operatividad. El primero de ellos es el **poder de discriminación**, que consiste en la capacidad para diferenciar entre los pacientes de bajo y los de alto riesgo. La otra característica importante para estas escalas es la **calibración**, o el ratio entre la mortalidad observada y la calculada (266).

Con respecto a la discriminación en el ámbito de la sustitución valvular aórtica, estas escalas estratifican bien a los pacientes en categorías de bajo o alto riesgo, con curvas ROC que oscilan entre el 0,7 -calibración justa- y el 0,8 -buena calibración-, incluso en octogenarios (310). En este aspecto el STS-PROM se comporta mejor que el EuroSCORE II para el recambio valvular aórtico aislado o sobre todo asociado a revascularización, por lo que se recomienda su uso en aquellos pacientes con enfermedad valvular aórtica asociada a coronariopatía de cara a seleccionar el tratamiento más adecuado: quirúrgico o percutáneo (311). A su vez el EuroSCORE II discrimina el riesgo mejor que el EuroSCORE logístico (310).

La principal debilidad de estas escalas, tanto del EuroSCORE como del STS-PROM, es una inadecuada calibración, especialmente para grupos de alto riesgo, en los que muestran una agudeza predictiva manifiestamente mejorable, y de forma especial el EuroSCORE logístico (312, 313). Tanto Collart y cols. (314) como Shanmugam y cols. (315) advierten que el EuroSCORE sobreestima la mortalidad operatoria aunque se comporta mejor como predictor a largo plazo (313).

Son frecuentes las series que muestran una mortalidad observada mejor que la estimada por el EuroSCORE logístico, aspecto que ocurre tanto en sustituciones valvulares aórticas aisladas como en aquellos casos en los que se asocia revascularización (27, 169, 313, 316-319). Este es un hallazgo común, que refleja la inexactitud del EuroSCORE para cuantificar el riesgo quirúrgico sobre todo en el anciano sometido a cirugía valvular (316-319). Por ejemplo, en el registro voluntario alemán, *German Aortic Valve Registry* (GARY), Hamm y cols describen una mortalidad observada para el total de las 6523 sustituciones valvulares aórticas registrada del 2,1%, considerablemente por debajo del 8,8% estimado por el EuroSCORE (320).

En cuanto al STS-PROM, se cree que puede infravalorar el riesgo de pacientes frágiles (321), lo que motivó que en 2011 se incorporase a la colección de datos de la *Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database Data Collection* en su versión 2.73, la valoración del test de la marcha de 5 metros (322).

De hecho la fragilidad y el declive del estado funcional, aunque están ligados a la edad, son heterogéneos en el proceso de envejecimiento, y se encuentran probablemente sobreestimados en el EuroSCORE ya que la edad *per se* no es un sinónimo de vulnerabilidad (323).

Cuando estas escalas se han valorado en candidatos a TAVI, aunque la estratificación por categorías de riesgo fue aceptable, han demostrado en cuanto a la calibración, peor desempeño que en los pacientes quirúrgicos en la categoría de alto riesgo (324).

Aunque hasta el momento, son pocos los estudios realizados en cirugía que integran los factores de riesgo convencionales con aquellos que en la actualidad se consideran que pueden tener repercusión en los resultados (fragilidad, discapacidad y morbilidad múltiple), se extrae de la evidencia existente, la necesidad de incorporar variables a los algoritmos existentes que permitan optimizar la estimación individual del riesgo del procedimiento, bien sea quirúrgico o transcatóter, tal y como proponen Afilalo y cols. al demostrar que la inclusión de la fragilidad y la discapacidad, aumenta el poder de discriminación de las escalas existentes (318).



4 HIPOTESIS DE TRABAJO. OBJETIVOS





Uno de los factores responsables de la heterogeneidad de resultados obtenidos con el tratamiento de diversas entidades patológicas en los pacientes ancianos es la fragilidad, síndrome que refleja la vulnerabilidad del individuo ante agentes estresantes como son de hecho, las intervenciones quirúrgicas.

Es un síndrome predictor de eventos clínicos adversos (hospitalización, institucionalización o muerte) y se ha descrito igualmente su relación con los resultados desfavorables de diversos procedimientos (325). Su valoración se ha recomendado por ello para la toma de decisiones en el caso concreto de la estenosis valvular aórtica (326, 327).

Sin embargo, no hay un claro consenso en cuanto a la mejor manera de medir esta vulnerabilidad, y son varios los modelos desarrollados para ello: desde la evaluación aislada de la velocidad de la marcha, la fuerza de prensión o la elaboración de definiciones más complejas, bien como déficit acumulado o por adhesión a criterios fenotípicos. A pesar de la falta de acuerdo en cuanto a la idoneidad y valor predictivo de las diferentes propuestas, la evidencia sugiere que el uso de medidas validadas de fragilidad podría aportar información adicional a los modelos de valoración de riesgo, y ayudar así en la toma de decisiones.

De hecho, los cirujanos, de forma consciente o inconsciente, siempre han tenido en consideración la fragilidad entendida como un concepto en el que se estima la posibilidad de que un paciente pueda no superar con éxito la recuperación de una intervención quirúrgica y esta evaluación ha sido frecuentemente realizada de forma informal “a ojo”. Por ello resultaría de especial relevancia la validación de instrumentos que permitan definir y graduar este síndrome, de cara a incorporar la fragilidad como parte de la adecuada selección del tratamiento específico.

Determinadas funciones físicas (velocidad de la marcha, fuerza de prensión, “levántate y anda”) han sido utilizadas de forma aislada para estimar la fragilidad y su influencia en los resultados tras cirugía cardíaca. En este sentido en 2011, tomando como referencia el estudio publicado por Afilalo y cols. (328), la revisión de la base de datos de Cirugía Cardíaca de la STS incorpora la valoración unidominio mediante la medida de la velocidad de la marcha, para ayudar a los clínicos en la toma de decisiones a la hora de identificar pacientes de alto riesgo para resultados adversos en cirugía cardíaca (322).

Si se adopta una definición multicomponente de fragilidad, como es el modelo fenotípico propuesto por Fried en el *Cardiovascular Health Study*, se mejora la discriminación con respecto a los test unidominio, que son menos específicos en la diferenciación de aquellos pacientes complejos que pueden experimentar mejoría de los que no, tras una sustitución valvular aórtica (329).

La evidencia publicada en cuanto a la evaluación del impacto de la fragilidad, definida por los criterios de Fried, en resultados operatorios tras sustitución valvular aórtica es escasa, y es inexistente si se consideran la supervivencia a más de un año.

La **hipótesis de trabajo** es que pudiera existir una **correlación entre la fragilidad preoperatoria**, definida como una variable categórica en base a una concomitancia de criterios, y **los resultados operatorios desfavorables** tras la cirugía valvular aórtica así como con la **supervivencia a medio plazo** tras la intervención.

4.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Evaluar si existe una correlación entre el síndrome de fragilidad, definido por el modelo fenotípico de Fried, y la mortalidad por

cualquier causa, tanto operatoria como en el seguimiento, en los pacientes mayores de 75 años sometidos a sustitución valvular aórtica.

4.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Describir la correlación existente entre el fenotipo de fragilidad según el modelo de Fried con los eventos adversos mayores postoperatorios, definidos por criterios STS y VARC-2.
2. Evaluar la potencial influencia de la dependencia para actividades de la vida diaria, tanto basales como instrumentales, y de otras variables que conforman la valoración geriátrica integral, en dichos eventos adversos además de en la mortalidad, tanto operatoria como en el seguimiento.
3. Examinar la correlación entre la comorbilidad médica asociada, utilizando como indicador el índice de comorbilidad de Charlson, con la morbimortalidad operatoria, y la mortalidad en el seguimiento.
4. Valorar la relación entre la fragilidad preoperatoria, la dependencia y la comorbilidad con los requerimientos transfusionales perioperatorios.
5. Estudiar la implicación de la fragilidad preoperatoria, la dependencia y la comorbilidad médica asociada con la estancia en unidad de críticos y con la estancia hospitalaria global postoperatoria.
6. Valorar la correlación de las escalas tradicionales de estimación de riesgo en cirugía cardíaca (STS-PROM y EuroSCORE logístico) con la mortalidad observada en el seguimiento de los pacientes mayores de 75 años intervenidos.



5 MATERIAL Y MÉTODOS





5.1 DISEÑO DEL ESTUDIO Y RECOGIDA DE DATOS

Realizamos un estudio prospectivo que incluye 183 pacientes ambulatorios consecutivos diagnosticados de estenosis valvular aórtica en el laboratorio de ecocardiografía de un único Hospital (Complejo Hospitalario Universitario de Vigo) entre el 1 de Febrero de 2010 y el 30 de Enero de 2015 y remitidos para cirugía valvular aórtica con o sin revascularización miocárdica asociada. Las intervenciones fueron realizadas mayoritariamente en el Complejo Hospitalario Universitario de Vigo (162 pacientes), aunque por redistribución de áreas de población y optimización de lista de espera en el transcurso del estudio, algunos de ellos han sido intervenidos en el Complejo Hospitalario Universitario de Santiago (13 pacientes) y Hospital Nuestra Señora de Fátima en Vigo (8 pacientes), en este último caso por el mismo equipo de cirujanos del Complejo Hospitalario de Vigo.

Para confirmar la adhesión a los criterios de inclusión se consultaron las bases de datos del registro de intervenciones del Servicio de Cirugía Cardíaca y de las Unidades de Ecocardiografía y Hemodinámica.

Los **criterios de inclusión** han sido:

- Edad mayor o igual a 75 años
- Criterios ecocardiográficos de estenosis aórtica severa: área valvular $\leq 1 \text{ cm}^2$ o un área indexada de $\leq 0.6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$. En caso de no haber podido obtener el área valvular se ha considerado un gradiente transvalvular medio mayor de 40 mmHg o una velocidad transvalvular $\geq 4 \text{ m/s}$.
- Presencia de síntomas atribuibles a la estenosis valvular aórtica: síncope, angina, disnea de esfuerzo o algún episodio previo de insuficiencia cardíaca.

Como **criterios de exclusión** se han considerado:

- Esperanza de vida inferior a 6 meses según la opinión del investigador.
- Disfunción cognitiva severa.
- Encamamiento o imposibilidad de asistir a las visitas programadas de seguimiento.
- Intervención valvular previa (quirúrgica o transcatóter).
- Procedimientos mínimamente invasivos (toracotomía derecha).
- Endocarditis infecciosa.
- Intervenciones emergentes: realizadas antes del comienzo del siguiente día de trabajo.

Todos los pacientes que cumplieran criterios de inclusión, se remitían a la consulta monográfica de estenosis aórtica del Servicio de Geriátrica del Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, en el que se realizó la Valoración Geriátrica Integral y de la fragilidad.

Criterios de Inclusión

Criterios de exclusión

Edad ≥ 75 años	Esperanza de vida < 6 meses
Criterios ecocardiográficos de EA severa	Disfunción cognitiva severa
Síntomas relacionados con EA	Encamamiento
	Reintervención
	Endocarditis aguda
	Intervenciones emergentes

Tabla 5.- Criterios de inclusión y exclusión del estudio.

La selección de los pacientes sometidos a intervención quirúrgica se basó en las decisiones adoptadas en la reunión del comité multidisciplinar del **Heart Team** (un cirujano, un cardiólogo intervencionista, un geriatra, un cardiólogo clínico, un anestesista y un radiólogo). En estas reuniones se ha registrado igualmente el motivo

por el que determinados pacientes no han sido propuestos para ser sometidos a reemplazo valvular aórtico convencional: rechazo del tratamiento por parte del paciente a pesar de recomendación facultativa favorable al mismo, presencia de comorbilidades severas que conllevan un riesgo quirúrgico inasumible o un beneficio limitado del procedimiento (siendo en este caso rechazado con la opinión colegiada de los cirujanos del servicio correspondiente), edad extremadamente avanzada (> 94 años), fragilidad severa basada en la velocidad de la marcha (< 0.15 m/s o incapacidad para la realización del test), en la fuerza de agarre (< 5 kg o incapacidad de realizar el test) o agotamiento, alto riesgo quirúrgico en las citadas escalas de riesgo (STS, EuroSCORE), motivos técnicos, incapacidad severa o rápido deterioro funcional o la presencia síntomas no limitantes.

Se ha realizado un **seguimiento** de los pacientes hasta el 15 de Diciembre de 2016 por medio de la consulta de los registros médicos que constan en su historia médica electrónica, las visitas médicas postoperatorias o contacto telefónico con sus familiares y dicho seguimiento finaliza al alcanzar la fecha referida o con la muerte del paciente si esta tiene lugar con anterioridad.

Los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito para participar en el estudio, en conformidad con el protocolo del mismo aprobado por el Comité de Ética del Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. Este estudio se adhiere a la regulación ética de Helsinki 1975, según la revisión del 2000.

El estudio del que se extrae la muestra ha sido registrado en [trials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02745314) (NCT02745314).

5.2 VARIABLES DEL ESTUDIO

Se registraron variables sociodemográficas, biomédicas y variables de Valoración Geriátrica Integral (VGI). Finalmente se recogieron los datos referentes a la intervención quirúrgica.

5.2.1 VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS Y BIOMÉDICAS

Los datos sociodemográficos han incluido edad, sexo y nivel educativo. Entre las variables biomédicas se han registrado:

1. El tiempo entre el diagnóstico de la estenosis aórtica severa y el tratamiento.
2. Las comorbilidades, incluyendo además el índice de comorbilidad de Charlson como indicador global de comorbilidad.
3. Los scores de riesgo de la *Society of Thoracic Surgeons* (STS) y el EuroSCORE logístico.
4. Los datos ecocardiográficos: fracción de eyección del ventrículo izquierdo, área valvular aórtica y gradiente transvalvular medio de la válvula aórtica.
5. Datos de valoración sintomática: clase funcional de la *New York Heart Association* (NYHA), clase funcional para angina de la *Canadian Cardiovascular Society* (CCS) y/o presencia de síncope.
6. Variables antropométricas: altura, peso, índice de masa corporal y superficie corporal.
7. Determinaciones analíticas: péptido N-terminal Pro-BNP y la tasa de filtración glomerular estimada por la fórmula de la

dieta modificada en la enfermedad renal (MDRD). Se ha definido insuficiencia renal como una tasa de filtración glomerular <60 ml/min o una creatinina sérica basal de 1.2 ml/dl.

5.2.2 VALORACIÓN GERIÁTRICA

5.2.2.1 VALORACIÓN GERIÁTRICA INTEGRAL

Se han registrado las siguientes variables de la valoración geriátrica integral (VGI), cuyos resultados desfavorables se resumen en la tabla 6:

1. Función cognitiva según la adaptación española del Examen del Estado Mini-Mental (MMSE) (330)
2. Depresión, con la escala de depresión Geriátrica de Yesavage de 15-ítems (331).
3. Limitaciones de la vida diaria (ABVD) según el índice de Katz (267), y en actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD) según el índice de Lawton-Brody (268).
4. Limitación de la movilidad basada en la siguiente escala:
 - Sin limitación al andar.
 - Camina con bastón o muleta.
 - Camina con andador o necesita la ayuda de otra persona
 - Usa silla de ruedas o necesita a dos personas para desplazarse

5. Calidad de vida en relación con la salud, valorada con el cuestionario EuroQol-5D (332) y el cuestionario de *Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire* (333). Para este estudio utilizamos la escala visual analógica (EVA) del EuroQol-5D, en la que el paciente marca "su estado de salud" en una escala de cero a cien.

Integrantes de la Valoración Geriátrica Integral (VGI)

Katz	A: independiente para todas las ABVD B o C: Dependiente para una o dos ABVD ≥ D: Dependencia para 3 ó más ABVD. Se asocia con mayor riesgo de institucionalización y menos posibilidades de reversión.
Lawton	Cualquier pérdida en AIVD es significativa, porque precede a la dependencia de las ABVD. Se considera significativo ≤ 4 en varones y ≤ 7 en mujeres.
Yesavage	>5: Por consenso es el valor utilizado en la práctica clínica como <i>screening</i> de depresión por el riesgo de padecer trastorno depresivo
MEC	<24: Utilizado en la práctica clínica como punto de corte de deterioro cognitivo a partir del cual debe investigarse demencia
EuroQol	Coficiente que es una variable continua con valores entre 0 y 1.
EVA	Escala visual analógica de calidad de vida <50: Ha sido la mediana de los datos.

Tabla 6.- Variables de la Valoración Geriátrica Integral recogidos en el estudio. Definición de categorías.

5.2.2.2 DEFINICIÓN FENOTÍPICA DE FRAGILIDAD (FRIED)

La fragilidad valorada por criterios fenotípicos propuesta por Fried en el *Cardiovascular Health Study* (CHS) se basa en cinco criterios: baja fuerza de agarre, lentitud de la marcha, baja actividad física valorada con el cuestionario *Physical Activity Scale for the Elderly* (PASE) (334), agotamiento según dos preguntas del cuestionario *Centre for Epidemiologic Studies Depression Scale -CESD-* (335) y pérdida de peso no intencionada.

Criterios para definir fragilidad

Criterio	Medida	Punto de corte
Fuerza de agarre baja	Usando un dinamómetro tipo Jamar en la mano dominante; se realizaron tres mediciones y se seleccionó el valor más alto	Por el CHS: <i>Hombres</i> IMC ≤ 24 : ≤ 29 IMC 24,1-26: ≤ 30 IMC 26,1-28: ≤ 30 IMC > 28 : ≤ 32 <i>Mujeres</i> IMC ≤ 23 : ≤ 17 IMC 23.1-26: $\leq 17,3$ IMC 26,1-29: ≤ 18 IMC > 29 : ≤ 21
Lentitud	Velocidad de la marcha en una distancia de 15 pies (4,57 m). No se realiza periodo de aceleración	Por el CHS: <i>Hombres</i> Altura ≤ 173 : $\geq 7s$ Altura > 173 : $\geq 6s$ <i>Mujeres</i> Altura ≤ 159 : $\geq 7s$ Altura > 159 : $\geq 6s$
Actividad física baja	Cuestionario del <i>Physical Activity Scale for the Elderly</i> (PASE)	Más bajo que el percentil 20 (20 puntos)
Agotamiento	Dos preguntas tomadas del <i>Centre for Epidemiologic Studies Depression Scale</i> : “¿Siente que ha realizado un esfuerzo grande?” y “¿Siente que no puede continuar haciendo estas cosas?” al menos 3-4 días a la semana	Respuesta positiva a cualquiera de las dos preguntas o a ambas
Pérdida no intencionada de peso	Medida del peso	Pérdida de peso $\geq 4,5$ kg o $\geq 5\%$ del peso corporal en el último año

Se define **fragilidad** como la presencia ≥ 3 criterios, **prefragilidad** como 1-2 criterios, y **robustez** como 0 criterios

Tabla 7.- Criterios del fenotipo de fragilidad de Fried (CHS).

Los pacientes objeto de este estudio se clasificaron en base a este modelo como **frágiles** cuando reunían tres o más de los criterios expuestos y como **no frágiles** el resto (tanto si son prefrágiles por

reunir uno o dos criterios como robustos, cuando ninguno de estos criterios estaba presente).

5.2.3 VARIABLES QUIRÚRGICAS

Se han recogido las siguientes variables de la intervención quirúrgica:

1. Centro hospitalario en el que ha sido realizada la intervención
2. Fecha de la intervención
3. Tipo de prótesis implantada (biológica o mecánica)
4. Tamaño de la prótesis implantada (mm)
5. Número de injertos coronarios realizados
6. Número de injertos realizados con arteria mamaria
7. Número de injertos realizados con vena safena
8. Tiempo de circulación extracorpórea
9. Tiempo de clampaje aórtico
10. Procedimientos asociados: ablación de la aurícula izquierda, ampliación del anillo o sustitución de la aorta ascendente.

La decisión de implantar una prótesis biológica o mecánica se toma en la consulta preoperatoria de cirugía cardíaca en la que se tienen en consideración las recomendaciones clínicas vigentes en la evidencia publicada, adecuadas a las características clínicas de cada paciente y la voluntad de éste una vez explicados los riesgos inherentes a ambos modelos protésicos.

5.2.4 VARIABLES POSTOPERATORIAS

5.2.4.1 VARIABLES ANALÍTICAS

A la llegada del paciente a la Unidad de Reanimación Postoperatoria se obtienen muestras de sangre a través del catéter arterial para realización de análisis clínicos, que se repiten a las 6, 12 y 24 horas de la intervención. Posteriormente en función de la evolución del paciente se extraen muestras para analítica con 12 o 24 horas de intervalo si está en la Unidad de Reanimación Postoperatoria o cada 24 a 48 horas en la planta de hospitalización, en función de criterios evolutivos individualizados y la consideración clínica del facultativo responsable. Todas estas muestras han sido revisadas para la obtención de los valores más altos de **troponina I** y **creatinina** utilizados en el análisis de resultados.

5.2.4.2 VARIABLES CLÍNICAS

De la estancia del paciente en la Unidad de Reanimación Postoperatoria se han recogido las siguientes variables: criterios de **bajo gasto cardiaco** postoperatorio, horas de **intubación**, necesidad de **reintubación**, requerimiento de **hemodiafiltración** venovenosa como terapia sustitutiva de la función renal, horas de **estancia** en la unidad y **reingresos** en la misma.

Del resto de su estancia hospitalaria, bien sea en la unidad de críticos o en la planta de hospitalización, se obtienen los restantes datos analizados: **ictus** postoperatorio, necesidad de reintervención por **sangrado**, **taponamiento** cardíaco, **infección** profunda, episodio nuevo de **fibrilación auricular**, **bloqueo** aurículoventricular postoperatorio, hemorragia o isquemia **gastrointestinal**, **estancia** hospitalaria postoperatoria y **muerte**.

Para la definición de complicaciones se han adoptado las propuestas por la *Society of Thoracic Surgeons* (336).

Definiciones de resultados (STS, VARC-2)

Mortalidad inmediata*	Eventos que resultan en muerte ≤ 72 horas postprocedimiento.
Mortalidad operatoria	Mortalidad de cualquier causa en los 30 días posteriores a la intervención o durante la hospitalización si transcurren más de 30 días.
Bajo gasto cardíaco	Balón intraaórtico. Inotrópicos para TAS > 90 mmHg o IC $> 2,2$ l/min/m ² durante más de 30 min. <i>Se excluyen: dosis renales de dopamina o vasoconstrictores en presencia de IC $\geq 2,5$ l/min/m².</i>
Intubación prolongada	Más de 24 horas.
Ictus / Accidente Isquémico Transitorio*	Cambio del nivel de conciencia. Hemiplejía. Hemiparesia. Entumecimiento. Pérdida sensorial. Disfasia o afasia. Hemianopsia, Amaurosis Fugax. Ictus: duración ≥ 24 horas, o < 24 h si hay documentación por imagen de nueva hemorragia o infarto; o el déficit neurológico resulta en muerte. AIT: duración del déficit global o focal < 24 h, y ninguna neuroimagen demuestra hemorragia o infarto agudos.
Insuficiencia Renal Aguda*	Clasificación AKIN: El tiempo del diagnóstico en relación con los primeros criterios VARC se ha extendido de las 72 h a los 7 días. <i>-Estadio 1:</i> aumento de creatinina sérica basal a 1,5-1,99 veces, o aumento $\geq 0,3$ mg/dl ($\geq 26,4$ mmol/L), o gasto urinario < 0.5 mL/kg/h durante > 6 h pero < 12 h. <i>-Estadio 2:</i> aumento de creatinina sérica basal a 2,0-2,99 veces, o gasto urinario < 0.5 mL/kg/h durante > 12 h pero < 24 h. <i>-Estadio 3:</i> aumento de creatinina sérica basal > 3 veces, o creatinina sérica ≥ 4 mg/dl (≥ 354 mmol/L) con un aumento agudo de al menos 0.5 mg/dL (44 mmol/L), o gasto urinario < 0.3 mL/kg/h durante ≥ 24 h o anuria ≥ 12 horas.
Fibrilación / Flutter Auricular	Nueva aparición de FA documentado durante la hospitalización, con una duración suficiente como para ser registrado en un ECG de 12 derivaciones o que se mantiene durante 30 segundos en la tira de ritmo.
Reexploración quirúrgica	Requieren un retorno al quirófano por sangrado*, taponamiento, oclusión de los injertos, disfunción valvular u otra razón cardíaca durante la hospitalización.
Infección profunda	Afecta a músculo, hueso y/o mediastino que requieren intervención quirúrgica en los primeros 30 días tras la intervención. Debe incluir todas las siguientes condiciones: Apertura de la herida con excisión de tejido. Cultivos positivos a menos que el paciente esté con antibióticos o no se hayan obtenido muestras. Tratamiento con antibióticos más allá de la profilaxis perioperatoria.
Estancia corta	Estancia hospitalaria menor de 6 días, si el paciente está vivo al alta.
Estancia prolongada	Estancia hospitalaria mayor de 6 días, si el paciente está vivo al alta.

* Definiciones obtenidas del documento de consenso VARC-2.

Tabla 8.-Definición de comorbilidades postoperatorias.

Aquellas complicaciones compartidas o incorporadas como novedad en las definiciones estandarizadas para los resultados del implante valvular aórtico transcatóter propuestas en el documento-2 de consenso de *The Valve Academic Research Consortium* se han asumido en lugar de las propuestas por la STS. Estas últimas fueron: mortalidad inmediata, ictus/AIT e insuficiencia renal aguda (302).

5.2.4.3 NECESIDADES TRANSFUSIONALES

En referencia a los requerimientos transfusionales, se estimaron con los datos obtenidos de las transfusiones realizadas en quirófano durante la intervención, en la Unidad de Recuperación postoperatoria o en la planta de hospitalización.

Se han obtenido para cada paciente el número de unidades de concentrados de hematíes, de plasma fresco congelado y de plaquetas transfundidos desde el momento del inicio de la intervención quirúrgica hasta el alta hospitalaria y se han analizado para cada cohorte estas necesidades.

5.3 FUENTES DE DATOS Y RECOGIDA DE INFORMACIÓN

Para la obtención de estas variables, se han consultado como fuentes de información las bases de datos informatizadas del Servicio de Cirugía Cardíaca, de la Unidad de Hemodinámica y la historia clínica electrónica de todos y cada uno de los pacientes que forman parte del estudio.

Estos datos se han registrado de forma prospectiva en ambas bases de datos, tanto del Servicio de Cirugía Cardíaca como de la Unidad de Cardiología Intervencionista.

La valoración geriátrica integral y de la fragilidad se realizó en la consulta monográfica de estenosis aórtica del Servicio de Geriátrica del

Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, a la que se remitieron a todos los pacientes para los que dicho Complejo Hospitalario era referencia en Cirugía Cardíaca. Allí se realizaron las evaluaciones referidas y se registraron en una base de datos específica para el seguimiento prospectivo de los pacientes de 75 años o más, portadores de estenosis aórtica severa sintomática, con independencia del tratamiento realizado. Los parámetros de las valoraciones de aquellos pacientes que cumplieron criterios de inclusión se obtuvieron de dicha base de datos de estenosis aórtica.

En cuanto a los requerimientos transfusionales se han revisado, además de las menciones que constan en la historia clínica, tanto en los datos de enfermería como en las órdenes médicas, el registro administrativo del Servicio de Hematología en la que constan, para cada paciente, el número de unidades y el tipo de hemoderivado reservado para la intervención así como la transfusión efectiva realizada durante su estancia hospitalaria.

En aquellos casos en los que ha sido necesario se recurrió a la consulta de la historia clínica física del paciente, lo cual resultó imprescindible, por consideraciones logísticas, en los pacientes intervenidos fuera del Complejo Hospitalario Universitario de Vigo.

El seguimiento de estos pacientes se ha hecho principalmente mediante la consulta de las historias clínicas electrónicas de los pacientes de la red informática del servicio de salud de la comunidad autónoma de Galicia.

El programa *Ianus* constituye el soporte del historial de los pacientes en toda la comunidad. En él se almacena la información clínica de los pacientes de toda la red sanitaria, tanto la perteneciente a la Atención Primaria, como a la Atención Especializada, sea cual fuera la prestación de servicios requerida: en régimen ambulatorio o en

régimen de ingreso hospitalario. Este programa actualiza de forma automática las visitas de los pacientes a cualquier centro del servicio público de salud de la Comunidad Autónoma y registra la medicación activa de los pacientes. Además, resulta de especial importancia la actualización periódica del *Ianus* en función de las fuentes oficiales del Registro Civil.

La consulta de la historia clínica electrónica resulta imprescindible sobre todo teniendo en consideración que el Servicio de Cirugía Cardíaca es el Servicio de referencia para un número considerable de pacientes pertenecientes a otras áreas sanitarias.

El contacto telefónico con los pacientes o con sus familiares se ha realizado en aquellos casos en los que ha sido necesario contrastar la información clínica obtenida.

5.4 TÉCNICA QUIRÚRGICA

La técnica quirúrgica empleada no ha diferido en función de la cohorte y ha sido independiente de la fragilidad preoperatoria del paciente.

El abordaje de los pacientes ha sido la esternotomía media. Posteriormente se realiza una cuidadosa palpación de la aorta para la detección de placas ateroscleróticas calcificadas que pudieran condicionar los sitios de canulación y/o clampaje.

Se establece la circulación extracorpórea entre la aorta ascendente y la aurícula derecha, para cuyo drenaje se usa una cánula de doble luz. Durante la CEC se mantiene un flujo mínimo de 2,4 l/min/m² y el objetivo es conseguir una presión de perfusión media por encima de 60 mmHg.

La protección del miocardio durante la isquemia fue realizada mediante cardioplejia sanguínea fría rica en potasio administrada por vía anterógrada en la inducción y retrógrada en el mantenimiento

(cada 20 minutos o tras cada realización de anastomosis distal si es menor intervalo). Antes de despinzar la aorta se realiza reperfusión mediante retroplejia en normotermia (protocolo de Calafiore).

En los casos que asociaron revascularización, el orden de realización en cuanto al reemplazo valvular, fue cirujano dependiente.

El implante de las prótesis se realizó con puntos de poliéster trenzado resinado de 2/0 apoyados en parches de teflón, utilizando la técnica *matress* para permitir el implante supraanular de la prótesis y maximizar el tamaño de la misma.

5.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para la recogida de datos basales, clínicos, ecocardiográficos, valoración geriátrica, intervención quirúrgica, postoperatorio y seguimiento se utilizó una base de datos en *Microsoft Acces 2010*. Para el análisis estadístico se ha utilizado el paquete estadístico *SPSS Statistics*[®] versión 20 (IBM SPSS v20.0, IBM Corp).

Se ha realizado un análisis descriptivo de la muestra a estudio. Las variables cuantitativas se han expresado mediante media \pm desviación estándar si seguían una distribución normal y las restantes como mediana y rango intercuartílico, según la distribución fuese o no normal. Las variables cualitativas se han expresado mediante frecuencias absolutas y porcentajes.

Para la valoración del impacto de la fragilidad se ha realizado un análisis comparativo estableciendo dos grupos de pacientes: pacientes frágiles o pacientes no frágiles (que incluye a los prefrágiles y a los robustos) según el modelo fenotípico de Fried.

Las asociaciones entre variables categóricas fueron analizadas con un test chi-cuadrado o el test exacto de Fisher cuando al menos el 25% de las variables presentaron una frecuencia esperada menor de 5.

La relación entre variables cuantitativas continuas con variables categóricas dicotómicas, se analizó con el test t-Student

Con el fin de identificar variables independientes asociadas con la mortalidad, la variable fragilidad, y variables asociadas con mortalidad en el análisis univariado, y otras variables previamente descritas en la literatura, fueron introducidas en los modelos de análisis multivariado.

Se realizó un análisis multivariado mediante regresión de Cox para identificar los factores pronósticos independientes de mortalidad operatoria y a largo plazo.

La asociación entre las variables analizadas y la morbilidad o la mortalidad subsiguiente fue expuesta mediante *hazard ratio* (HR) e intervalo de confianza de 95%

Para identificar si los criterios individuales de fragilidad se relacionan con la mortalidad, reproducimos el análisis utilizando cada criterio de fragilidad aislado como la principal variable independiente.

Finalmente se ha utilizado el método de Kaplan Meyer para la obtención de curvas de supervivencia, verificando su significación estadística mediante el test de rango logarítmico para la valoración de la supervivencia global.

Se han considerado significativos aquellos valores con $p < 0.05$.



6 RESULTADOS





6.1 CARACTERÍSTICAS BASALES DE LAS COHORTES A ESTUDIO

La cohorte de estudio está compuesta por 183 pacientes de 75 o más años, remitidos para intervención quirúrgica de forma ambulatoria, en el Complejo Hospitalario Universitario de Vigo con el diagnóstico de estenosis aórtica severa sintomática. Las intervenciones quirúrgicas han sido realizadas entre el 1 de Febrero de 2010 y el 30 de Enero de 2015. La recogida de datos se realizó de forma prospectiva.

En la gran mayoría de la muestra (162 pacientes) la intervención quirúrgica ha sido realizada en el Complejo Hospitalario Universitario de Vigo.

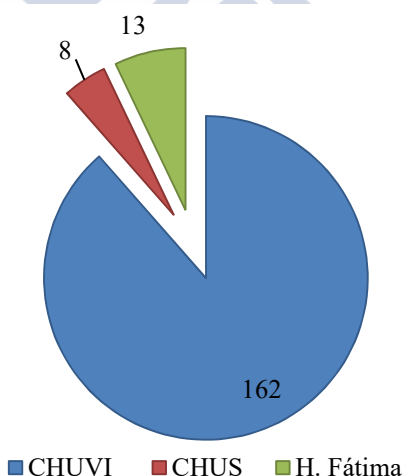


Figura 19.- Centros Hospitalarios en los que se realizaron las intervenciones. CHUVI: Complejo Hospitalario Universitario de Vigo; CHUS: Complejo Hospitalario Universitario de Santiago.

Basalmente, 57 pacientes de nuestra muestra cumplieron criterios que permitieron clasificarlos como frágiles de acuerdo con el índice del

Cardiovascular Health Study, definición fenotípica de Fried, adoptado como instrumento de valoración de fragilidad en este estudio. Los 126 pacientes restantes se clasificaron como no frágiles. Entre los individuos frágiles catorce cumplían más de tres criterios, (únicamente dos pacientes tenían los cinco criterios fenotípicos propuestos por Fried), Figura 20.

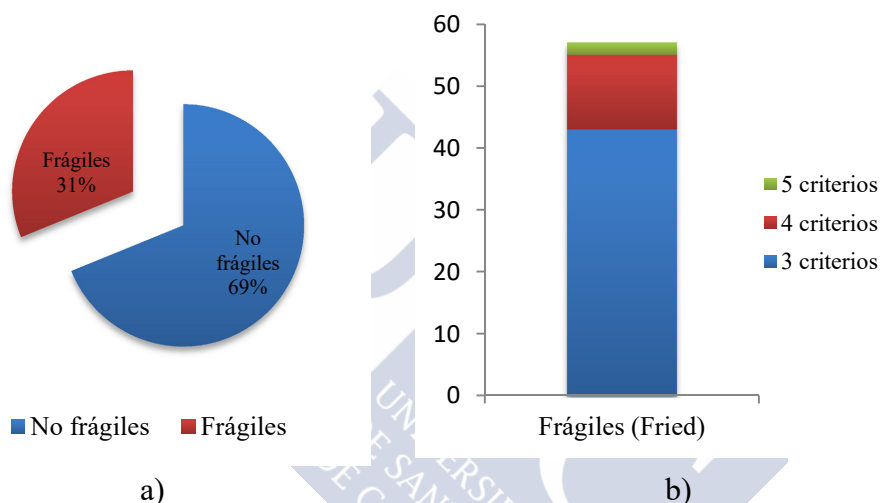


Figura 20-. a) Cohortes del estudio b) Frecuencias de pacientes frágiles en función del número de criterios del Fenotipo de Fragilidad de Fried.

El seguimiento fue completo para los 183 pacientes (57 frágiles y 126 no frágiles) lo que supone el 100% de la muestra objeto de estudio, no habiendo casos perdidos. La mediana de seguimiento alcanzó los 869 días, con un rango intercuartílico que oscila entre 699 y 1099 días, siendo el periodo mínimo de seguimiento de 15 días y el máximo de 1958 días.

No hubo valores perdidos para el análisis de resultados en cuanto a fragilidad, características clínicas basales, EuroSCORE, STS-PROM, índice de comorbilidad de Charlson, edad, cardiopatía asociada,

comorbilidad neurológica o locomotriz, variables relativas a la intervención quirúrgica y transfusión perioperatoria.

En cuanto a las variables de la valoración geriátrica integral, criterios individuales del índice CHS de fragilidad y variables sociodemográficas, se han recogido en más del 98,4% de los casos, exceptuando la EVA (96,7%), MEC (93,4%) y el nivel de estudios (89,6%).

Los datos ecocardiográficos descritos estuvieron disponibles en el 98,4% de los casos (el 100% de los gradientes valvulares medios). Se dispuso del valor exacto de la presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP) en el 88,5% y el área valvular aórtica (AVA) se obtuvo en el 81,7% de los casos. Los valores de hemoglobina y creatinina preoperatorios utilizados en el análisis de resultados se registraron en el 98,4% de los pacientes. Sin embargo los valores del NTproBNP estuvieron disponibles en el 67,8% de los pacientes del estudio, por lo que esta variable se desestimó para su análisis. De la totalidad de complicaciones postoperatorias se ha perdido un valor para inclusión en clasificación AKIN de la disfunción renal aguda postoperatoria.

6.1.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DEMOGRÁFICAS

La edad media fue de $80,8 \pm 3,64$ años, con una mediana de 80,6 años y un rango intercuartílico entre 77,8 y 83,2 años, siendo la edad máxima de 94,2 años. El 15,3% de los pacientes eran mayores de 85 años.

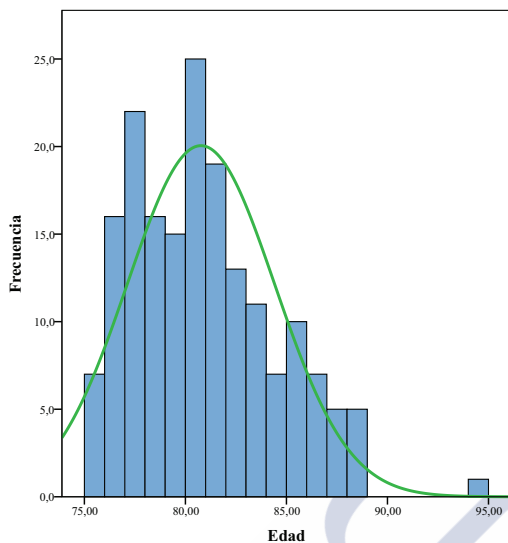


Figura 21.- Histograma de la edad de la población objeto de estudio. Frecuencia = n

En cuanto al nivel de estudios, casi la mitad de los pacientes intervenidos no completaron la educación primaria (48,8%) y dos tercios viven solos o con su cónyuge, sin más apoyo sociofamiliar (66,7%).

	No Frágiles (n=126)	Frágiles (n=57)	Total (n=183)	P
Edad	80,6 ± 3,73	81,1 ± 3,44	80,8 ± 3,64	0,384
Mayores de 85 años	15,9% (20)	14,0% (8)	15,3% (28)	0,749
Mujeres	50,8% (64)	61,4% (35)	54,1% (99)	0,182
Sin Estudios Primarios completos	45,5% (51)	55,8% (29)	48,8% (80)	0,222
Vive solo o cónyuge	69,1% (85)	61,4% (35)	66,7% (120)	0,308

Tabla 9.- Características basales.

Los dos grupos de pacientes son comparables en lo que respecta a estas características basales sociodemográficas, al no presentar diferencias significativas.

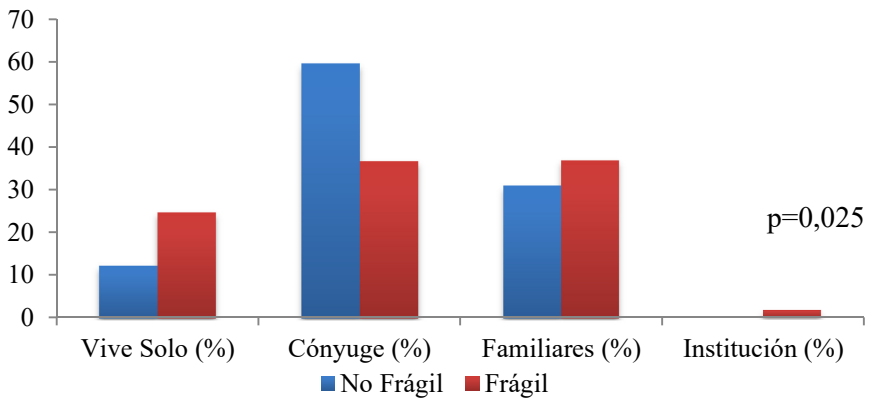


Figura 22.- Convivencia de los pacientes.

Las características clínicas y las comorbilidades de ambas cohortes se exponen y comparan en la tabla 10.

El 81,4% de los pacientes eran hipertensos, sin diferencias entre frágiles y no frágiles. No ha habido diferencias en cuanto a los factores de riesgo cardiovascular entre los dos grupos, a excepción de la diabetes: entre los pacientes frágiles ha habido mayor prevalencia de diabetes mellitus (47,4% vs 31%, $p=0,032$).

Igualmente la anemia (38,6% vs 20,6%, $p=0,011$), la arteriopatía periférica (15,8% vs 5,6%, $p: 0,023$), las colagenosis (3,5% vs 0,0%, $p= 0, 034$) o las neoplasias (17,5% vs 6,3%, $p= 0,019$) han tenido mayor incidencia en la población frágil referenciada para cirugía, tal y como se muestra en la figura 23.

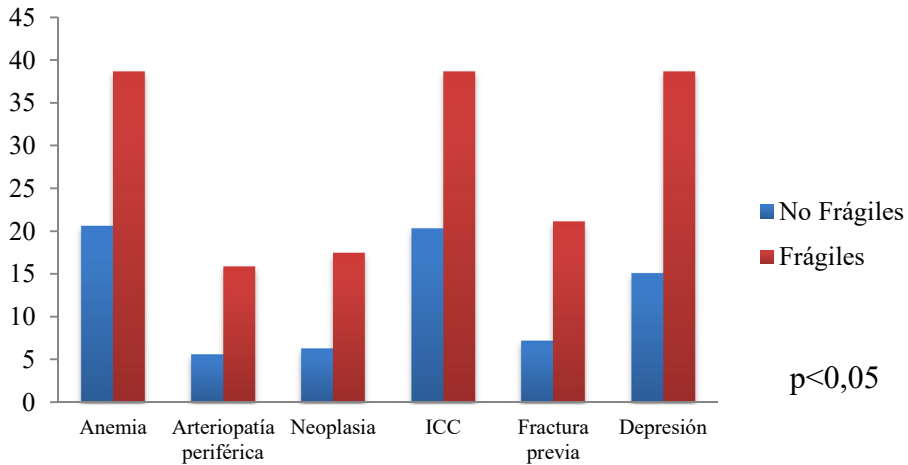


Figura 23.- Diferencias significativas en la comorbilidad preoperatoria entre frágiles y no frágiles.

No se han registrado diferencias con respecto a la incidencia de enfermedad pulmonar o de insuficiencia renal crónica, reconocidos factores de riesgo para la cirugía valvular aórtica.

Esencialmente frágiles y no frágiles, difirieron en cuanto a morbilidad preoperatoria, en la mayor asociación de la fragilidad con la diabetes y con la arteriopatía periférica en este grupo de pacientes.

	No Frágiles (n=126)	Frágiles (n=57)	Total (n=183)	P
<i>Factores de riesgo cardiovascular</i>				
HTA	82,5% (104)	78,9% (45)	81,4% (149)	0,563
Tabaquismo	11,1% (14)	14,0% (8)	12,0% (22)	0,573
Diabetes	31,0% (39)	47,4% (27)	36,1% (66)	0,032
Hiperlipemia	60,3% (76)	64,9% (37)	61,7% (113)	0,554
<i>Historia médica y otras comorbilidades</i>				
IRC	11,9% (15)	17,5% (10)	13,7% (25)	0,304
EPOC	16,7% (21)	24,6% (14)	19,1% (35)	0,209
Arteriopatía Perif	5,6% (7)	15,8% (9)	8,7% (16)	0,023
Enolismo	10,3% (13)	10,5% (6)	10,4% (19)	0,966
Ulcus	8,7% (11)	7,0% (4)	8,2 % (15)	0,696
Hepatopatía leve	1,6% (2)	5,3% (3)	2,7% (5)	0,158
Anemia	20,6% (26)	38,6% (22)	26,2% (48)	0,011
Linfoma	0,8% (1)	0,0% (0)	0,5% (1)	1,000
Neoplasia*	6,3% (8)	17,5% (10)	9,8% (18)	0,019
Colagenosis	0,0% (0)	3,5% (2)	1,1% (2)	0,034

IRC se definió como creatinina basal >1,2 mg/dl o aclaramiento de creatinina <60 ml/min según la fórmula de la dieta modificada de la enfermedad renal (MDRD).

Anemia definida según la OMS: Hb <13 g/dl en los hombres y Hb <12 g/dl en las mujeres

* Todas M₀

Tabla 10.- Características clínicas basales: factores de riesgo cardiovascular y otras comorbilidades asociadas.

Los trastornos depresivos (38,2% vs. 15,1%, p<0,01) han sido más frecuentes entre los individuos frágiles (tabla 11).

La incidencia de patología neurológica previa y sus secuelas, así como la presencia de deterioro cognitivo en ambos grupos de pacientes ha resultado similar (p=ns), aunque con ligera tendencia a mayor presencia en los pacientes frágiles.

Del mismo modo aunque la diferencia en la incidencia de artropatía degenerativa y los antecedentes de caídas no resultó significativa si han sido más frecuentes los antecedentes de fracturas previas (21,1% vs 7,2%, $p=0,007$).

	No Frágiles (n=126)	Frágiles (n=57)	Total (n=183)	P
<i>Comorbilidades Neuropsiquiátricas</i>				
ACV previo	7,1% (9)	10,5% (6)	8,2% (15)	0,440
Hemiplejía	0,8% (1)	0,0% (0)	0,5% (1)	1,000
Parkinson	2,4% (3)	5,3% (3)	3,3% (6)	0,377
Depresión	15,1% (19)	38,6% (22)	22,4% (41)	<0,001
Demencia	1,6% (2)	1,8% (1)	1,6% (3)	0,934
<i>Comorbilidades del aparato locomotor</i>				
Artropatía	38,1% (48)	49,1% (28)	41,5% (76)	0,161
Caída previa	12,0% (15)	17,5% (10)	13,7% (25)	0,314
Fractura previa	7,2% (9)	21,1% (12)	11,5% (21)	0,007

Tabla 11.- Características neurológicas y locomotrices.

En los pacientes de ambos grupos se registraron 17 valores de laboratorio que se resumen en la tabla 12.

Las principales determinaciones analíticas preoperatorias no presentaron diferencias entre los dos grupos de pacientes.

Sin embargo, entre los individuos frágiles sometidos a intervención quirúrgica, los niveles de hemoglobina preoperatorios fueron más bajos que entre los no frágiles ($13,0 \pm 1,7$ vs $12,3 \pm 1,5$ g/dl) tanto en valores absolutos, como en valores relativos a la definición de anemia según los criterios de la Organización Mundial de la Salud (337).

Igualmente los valores de VSG resultaron más elevados en los frágiles ($47,4 \pm 35,0$ vs $31,06 \pm 23,6$ mm/h).

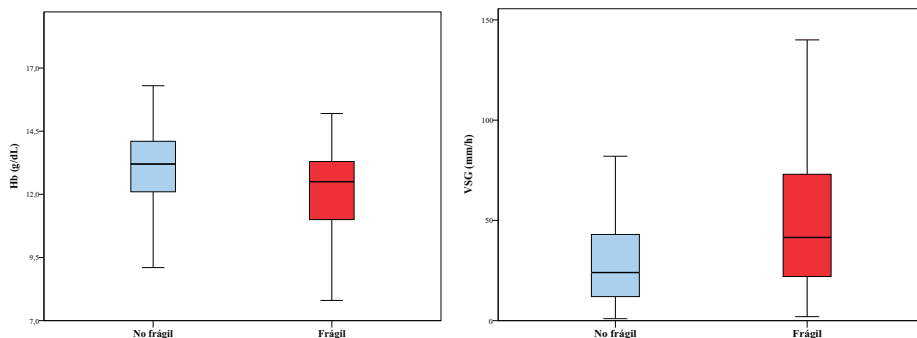


Figura 24.- Diferencias en valores preoperatorios de Hb y VSG.

Los valores de creatinina preoperatoria han sido iguales en ambos grupos, lo que coincide con la ausencia de diferencias significativas en cuanto a la prevalencia de insuficiencia renal crónica entre frágiles y no frágiles.

	No Frágiles (n=126)	Frágiles (n= 57)	Total (n= 183)	P
Hemoglobina (g/dl)	13,0 ± 1,7	12,3 ± 1,5	12,8 ± 1,7	0,009
Leucocitos (10 ⁶ /l)	6749,5 ± 2116,6	6464,4 ± 2237,6	6659,7 ± 2153,3	0,409
ADE (%)	14,1 ± 3,8	15,0 ± 2,8	14,4 ± 3,5	0,097
MDRD (ml/min/1.73 m ²)	53,6 ± 9,1	51,3 ± 11,8	52,9 ± 10,1	0,301
Urea (mg/dl)	60,1 ± 23,2	60,1 ± 29,4	60,1 ± 25,2	0,997
Creatinina (mg/dl)	1,03 ± 0,35	1,04 ± 0,36	1,04 ± 0,36	0,927
Glucosa (mg/dl)	119,4 ± 36,3	124,5 ± 47,0	120,9 ± 39,8	0,429
Hb A1c glicosilada (%)	6,4 ± 1,4	6,4 ± 1,1	6,4 ± 1,3	0,944
Colesterol Total (mg/dl)	187,3 ± 42,7	177,3 ± 40,8	184,2 ± 42,3	0,142
LDL (mg/dl)	112,5 ± 35,6	100,6 ± 37,5	109,0 ± 36,5	0,068
HDL (mg/dl)	54,08 ± 15,2	53,3 ± 13,7	53,9 ± 14,7	0,761
Triglicéridos (mg/dl)	114,8 ± 53,8	122,9 ± 71,6	117,3 ± 59,6	0,406
Albúmina (g/dl)	4,2 ± 0,6	4,2 ± 0,7	4,2 ± 0,7	0,600
Proteínas (g/dl)	7,0 ± 0,6	6,9 ± 0,9	7,0 ± 0,8	0,431
VSG (mm/h)	31,06 ± 23,6	47,4 ± 35,0	36,6 ± 29,0	0,006
PCR (mg/l)	7,1 ± 15,9	6,02 ± 7,4	6,74 ± 12,9	0,661
NTproBNP (1000pg/ml)	2242,5 ± 3751,5	1605,7 ± 1787,2	2047,3 ± 3282,3	0,321

Tabla 12.- Determinaciones analíticas preoperatorias.

6.1.2 VALORACIÓN GERIÁTRICA PREOPERATORIA

6.1.2.1 FENOTIPO DE FRAGILIDAD DE FRIED

El porcentaje de pacientes que por cada uno de los criterios del fenotipo de fragilidad resultaron finalmente frágiles se muestran en la figura 25.

En ella se aprecia que el criterio en el que existe más diferencia entre pacientes frágiles y no frágiles es la velocidad de la marcha (en nuestro caso 4,57 m), que es por otra parte el criterio más utilizado cuando se opta por una valoración simplificada de la fragilidad y el recomendado para la valoración de riesgo por la *Society of Thoracic Surgeons* (www.sts.org), tal y como se expondrá en la discusión de este estudio.

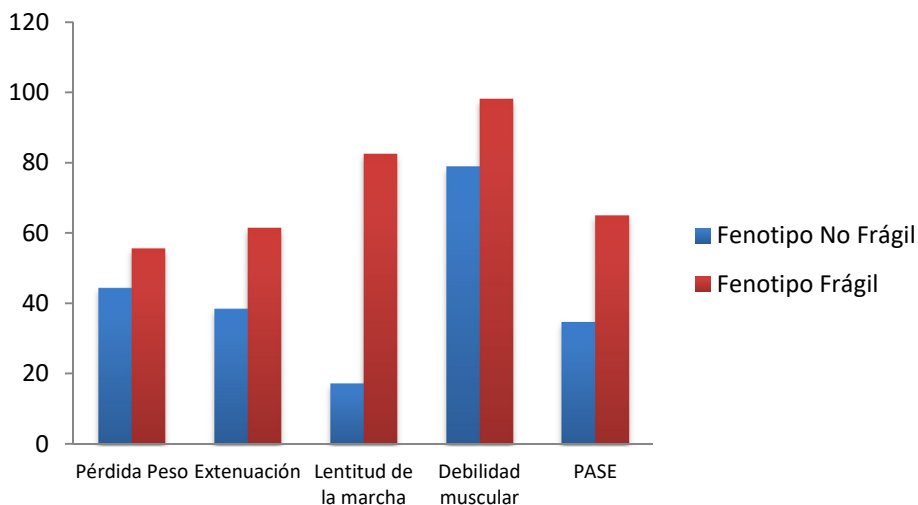


Figura 25.- Frecuencias de los fenotipos frágil y no frágil por cada criterio individualizado de la definición fenotípica.

6.1.2.2 VALORACIÓN GERIÁTRICA INTEGRAL

Las características de los pacientes en cuanto a las variables que forman parte de la valoración geriátrica integral se muestran en la tabla 13.

		No Frágiles (n=126)	Frágiles (n= 57)	Total (n= 183)	P
SITUACIÓN COGNITIVA					
MEC		29,0 ± 4,1	27,2 ± 4,5	28,4 ± 4,3	0.009
MEC <24		10,3% (12)	18,2% (10)	12,9% (22)	0.153
DEPENDENCIA					
Katz	A	98,4% (123)	71,9% (41)	90,1% (164)	<0.001
	B o C	1,6% (2)	24,6% (14)	8,8% (16)	
	≥D	0%	3,5% (2)	1,1% (2)	
Lawton (media)		6,0 ± 1,7	4,8 ± 2,4	5,6 ± 2,0	<0.001
Lawton <5 (V) ó <8 (F)		3,2% (4)	24,6% (14)	9,9% (18)	<0.001
Lawton (por sexo) V<5		0%	4,5% (1)	1,2% (1)	0.094
	F<8	6,2% (4)	37,1% (13)	17,2% (17)	<0.001
CALIDAD DE VIDA					
EVA (media)		61,1 ± 20,4	50,7 ± 20,0	57,8 ± 20,7	0.002
EVA < 50		13,1% (16)	30,4% (17)	18,5% (33)	0.006
SCREENING DEPRESIÓN					
Yesavage (media)		3,3 ± 2,5	6,1 ± 3,9	4,2 ± 3,3	<0.001
Yesavage >5		17,7% (22)	56,1% (32)	29,8% (54)	<0.001
CONVIVENCIA					
Solo o cónyuge		69,1% (85)	61,4% (35)	66,7% (120)	0.308
Vive con otros		30,9% (38)	38,6% (22)	33,3% (60)	

Tabla 13-. Variables de la Valoración Geriátrica Integral (VGI).

Los pacientes frágiles mostraron peor rendimiento en los test de función cognitiva que los pacientes no frágiles (MEC 27,2±4,5 vs. 29,0±4,1, p=0,009), aunque el riesgo de demencia por MEC< 24 no resultó significativamente mayor (18,2% en los frágiles vs 10,3% en los no frágiles, p=ns). La fragilidad ha demostrado en esta serie una

relación significativa para la dependencia de mayor número de ABVD (Katz B,C o D 28,1% vs 1,6%, $p < 0,001$), e igualmente se relacionó con más limitación para actividades instrumentales (Lawton < 5 en varones o < 8 en mujeres 24,6% vs 3,2%, $p < 0,001$). El *screening* de depresión fue positivo en mayor proporción de pacientes frágiles de forma significativa (Yesavage 56,1% vs. 17,7%, $p < 0,001$) y los scores de calidad de vida (EVA) fueron más desfavorables en los pacientes frágiles (EVA < 50 en 30,4% de los pacientes frágiles y en 13,1% de los no frágiles, $p = 0,006$).

Entre los pacientes frágiles encontramos mayor proporción de dependencia tanto para actividades básicas (Katz) como para actividades instrumentales de la vida diaria (Lawton), tal y como se representa en la figura 26.

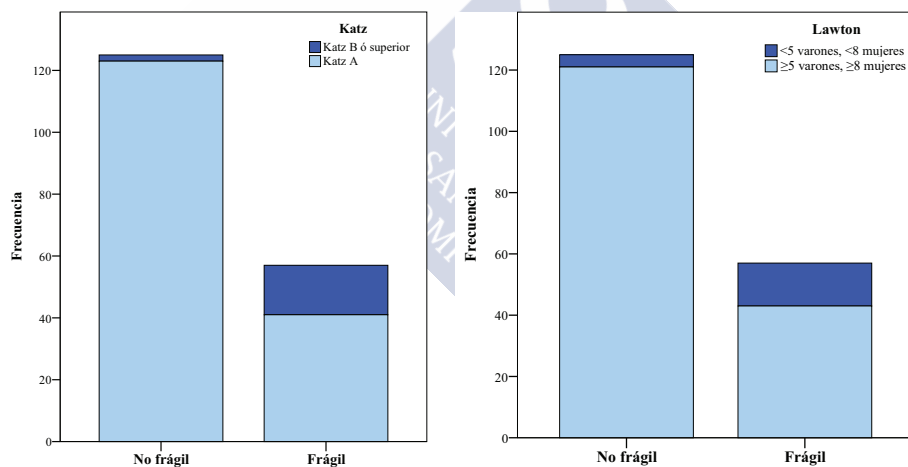


Figura 26.- Proporción de pacientes dependientes en cada cohorte: para ABVD (Katz) y para AIVD (Lawton).

La proporción de pacientes con resultados desfavorables de las diferentes variables geriátricas evaluadas se representan a continuación en la figura 27.

En ella se aprecia que hay mayor proporción de pacientes dependientes entre los pacientes frágiles, tanto para actividades básicas (índice de Katz >A); como para actividades instrumentales de la vida diaria, (índice de Lawton-Brody <8 para mujeres o <5 para hombres). Igualmente el porcentaje de pacientes frágiles con riesgo de padecer un trastorno depresivo (Yesavage >5) o con peor calidad de vida autoinformada ha sido superior con respecto a los no frágiles. Estas diferencias han sido significativas ($p < 0,05$). Aunque ha habido diferencias en cuanto al desempeño cognitivo, estas no han sido significativas.

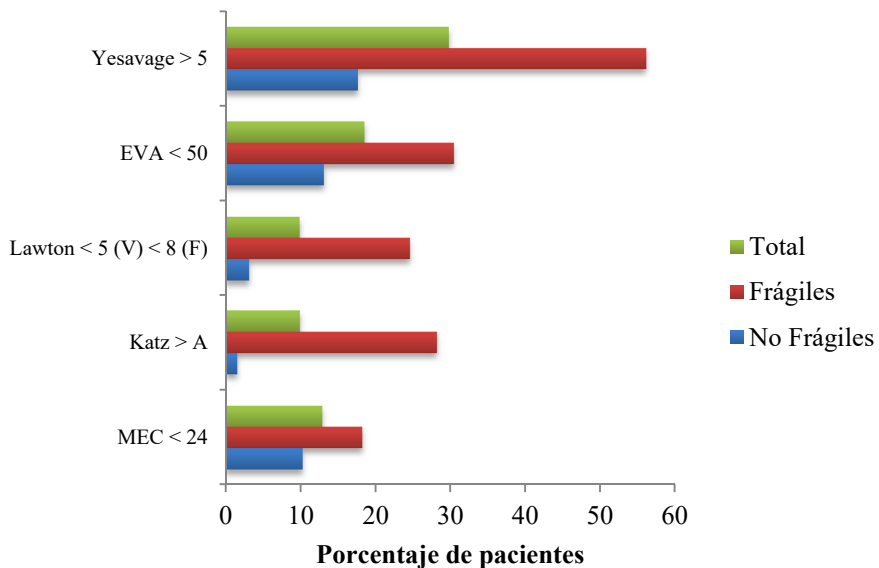


Figura 27.- Frecuencias de cada cohorte y de la totalidad de la muestra con resultados desfavorables para cada una de las variables de la VGI representadas.

6.1.3 VARIABLES ECOCARDIOGRÁFICAS Y COMORBILIDAD CARDIACA

Desde el punto de vista de la severidad de la estenosis aórtica subsidiaria de tratamiento quirúrgico, ambas poblaciones tienen grados similares. Tampoco se encontraron diferencias en la presencia de lesiones valvulares regurgitantes. Del mismo modo, la población objeto de estudio tiene una FEVI media conservada ($57,02 \pm 10,72$) y grados leves de HTP ($36,03 \pm 14,6$), con independencia del estado de fragilidad del paciente referenciado para cirugía. Los datos ecocardiográficos se describen en la tabla 14.

La poca prevalencia en esta población de formas graves de disfunción ventricular, de valvulopatías regurgitantes y de hipertensión pulmonar severa, son factores de relevancia para el posterior análisis de resultados.

	No Frágiles (n=126)	Frágiles (n=57)	Total (n=183)	P
IAo >moderada	1,6% (2)	0,0% (0)	1,1% (2)	0,339
IM >moderada	1,6% (2)	0,0% (0)	1,1% (2)	0,339
IT >moderada	0,0% (0)	0,0% (0)	0,0% (0)	
FEVI (%)	$57,5 \pm 11,3$	$56,1 \pm 9,4$	$57,0 \pm 10,7$	0,415
FEVI ≤ 50	20,6% (26)	14,0% (8)	18,6% (34)	0,288
HTP severa	6,4% (8)	5,4% (3)	6,1% (11)	0,983
PSAP (mmHg)	$36,6 \pm 15,5$	$34,6 \pm 12,2$	$36,03 \pm 14,60$	0,421
<i>Severidad EAo</i>				
AVA (cm ²)	$0,73 \pm 0,17$	$0,76 \pm 0,18$	$0,74 \pm 0,18$	0,245
V max (m/s)	$4,55 \pm 0,66$	$4,55 \pm 0,66$	$4,55 \pm 0,67$	0,978
Gradiente medio (mmHg)	$51,3 \pm 15,024$	$50,1 \pm 16,23$	$50,93 \pm 15,38$	0,635

Tabla 14.- Datos ecocardiográficos de la muestra: ambos grupos de pacientes presentaron características similares.

La existencia de cardiopatía isquémica concomitante, aunque con tendencia a ser más frecuente en los individuos frágiles, no tiene significación estadística. Igualmente ocurre para los antecedentes de intervencionismo coronario, que sin alcanzar la significación, están presentes con más frecuencia entre los pacientes frágiles.

No se han verificado diferencias en cuanto a la presencia de fibrilación auricular preoperatoria (tabla 15). Sin embargo, el porcentaje de pacientes con sintomatología de insuficiencia cardiaca antes de la intervención, fue mayor entre aquellos con criterios de fragilidad que en los no frágiles (38,6% vs 23,0%, $p=0,03$).

Un mayor porcentaje de pacientes frágiles tenían implantado un marcapasos previo a la intervención valvular aórtica (14,0% vs 8,7% en los no frágiles), pero esta diferencia no resultó significativa desde el punto de vista estadístico.

	No Frágiles (n=126)	Frágiles (n=57)	Total (n=183)	P
<i>Cardiopatía isquémica</i>				
C. Isquémica	17,5% (22)	24,6% (14)	19,7% (36)	0,263
IAM previo	8,7% (11)	7,0% (4)	8,2% (15)	0,696
ICP	6,3% (8)	14,0 % (8)	8,7% (16)	0,088
<i>Otras manifestaciones cardiológicas</i>				
Marcapasos	8,7% (11)	14,0% (8)	10,4% (19)	0,276
ICC	23,0% (29)	38,6% (22)	27,9% (51)	0,029
FA preoperatoria	25,4% (32)	28,1% (16)	26,2% (48)	0.703

Tabla 15.- Cardiopatía no valvular concomitante: los pacientes frágiles han tenido con más frecuencia diagnóstico de insuficiencia cardiaca.

6.1.4 ÍNDICE DE COMORBILIDAD DE CHARLSON (CCI) Y ESCALAS DE RIESGO PERIOPERATORIO (EUROSCORE, STS-PROM).

6.1.4.1 ÍNDICE DE COMORBILIDAD DE CHARLSON

Se ha estimado la comorbilidad asociada, incluyendo el índice de comorbilidad de Charlson (CCI) como indicador de la misma, siendo la media de la muestra total de $3,3 \pm 1,4$ y la mediana de 3,0, siendo el valor mínimo de 2,0 y el máximo de 8,0). El 36,6% de la muestra (67 pacientes) tenía un $CCI \geq 4$.

Los pacientes frágiles han tenido un CCI más elevado que los no frágiles ($3,8 \pm 1,9$ vs $3,1 \pm 1,2$, $p=0,005$).

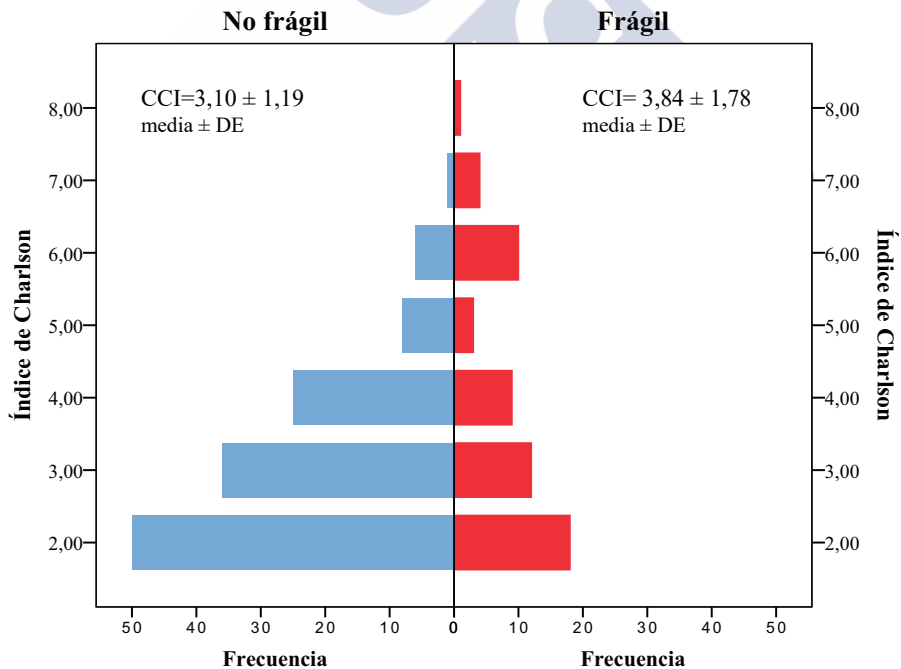


Figura 28.- Frecuencias de pacientes para los diferentes valores del Índice de comorbilidad de Charlson (CCI).

6.1.4.2 STS-PROM Y EUROSCORE

El riesgo perioperatorio estimado mediante la aplicación de la escala STS-PROM no ha mostrado diferencias significativas entre ambas cohortes del estudio ($4,68 \pm 3,60$ en los no frágiles y $5,32 \pm 3,82$ en los frágiles, $p=0,275$), estando englobada la media de riesgo de la muestra objeto de estudio en valores próximos al límite inferior del rango considerado para definir el riesgo intermedio, STS-PROM comprendido entre 4 y 8 (338).

Sin embargo cuando se utiliza el EuroSCORE logístico para la estimación de dicho riesgo. Los pacientes frágiles presentaron más riesgo quirúrgico que los no frágiles ($9,22 \pm 6,07$ vs $7,49 \pm 3,71$, $p=0,049$).

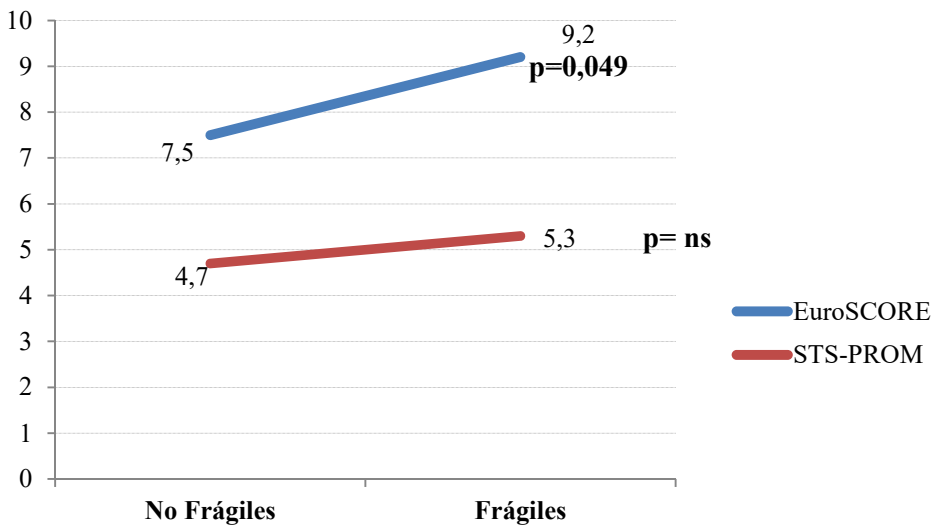


Figura 29-. Diferencias de los valores medios de las escalas de riesgo perioperatorio (EuroSCORE y STS) en frágiles y no frágiles.

La estratificación de riesgo para la totalidad de la muestra ha sido del $8,03 \pm 4,63$ si se utiliza el EuroSCORE y del $4,88 \pm 3,67$ si la determinación se realiza con la escala STS-PROM.

6.1.5 CARACTERÍSTICAS DE LA INTERVENCIÓN

Las intervenciones realizadas no han diferido en ambos grupos ni en cuanto a la duración ni con respecto a la complejidad del procedimiento.

	No Frágiles (n=126)	Frágiles (n=57)	Total (n=183)	P
CEC (min)	113,9 ± 40,6	125,7 ± 49,1	117,6 ± 43,7	0,090
Clampaje (min)	92,4 ± 36,1	99,0 ± 38,9	94,5 ± 37,0	0,268

Tabla 16-. Tiempos de CEC y clampaje aórtico.

Los tiempos de clampaje aórtico y la duración de la CEC han sido similares (tabla 16), con una media de $117,6 \pm 43,7$ minutos de CEC y $94,5 \pm 37,0$ (ns) minutos de isquemia cardiaca.

Solamente en cuatro casos de toda la serie se ha optado por una prótesis mecánica (97,8% prótesis biológicas), y el tamaño protésico medio ha sido el mismo para ambos grupos ($21,8 \pm 1,5$ en los no frágiles y $21,8 \pm 1,8$ en los frágiles, $p=ns$). Las frecuencias por tamaños protésicos pueden consultarse en la tabla 17.

	No Frágiles (n=126)	Frágiles (n=57)	Total (n=183)	P
<i>Tipo de prótesis</i>				
Biológica	96,8% (122)	100% (57)	97,8% (179)	0,174
Mecánica	3,2% (4)	0,0% (0)	2,2% (4)	
<i>Tamaño de prótesis</i>				
19 mm	6,3% (8)	12,3% (7)	8,2% (15)	0,563
21 mm	56,3% (71)	47,4% (27)	53,6% (98)	
23 mm	30,2% (38)	31,6% (18)	30,6% (56)	
25 mm	5,6% (7)	5,3% (3)	5,5% (10)	
27 mm	1,6% (2)	3,5% (2)	2,2% (4)	
Media	21,8 ± 1,5	21,8 ± 1,8	21,8 ± 1,6	0,258

Tabla 17-. Tipos y tamaños protésicos utilizados.

El número de injertos realizados (tabla 18) no se relacionó con la fragilidad, existiendo por tanto un procedimiento quirúrgico homogéneo que no ha variado en función de las cohortes ni en su complejidad ni en su duración. En 54 de los 59 pacientes (91,5%) con revascularización concomitante se utilizó al menos una arteria mamaria y se asoció injerto venoso en 31 pacientes, no habiendo diferencias entre ambos grupos (p=ns).

	No Frágiles (n=126)	Frágiles (n=57)	Total (n=183)	P
<i>Número de bypass</i>				
0	69,0% (87)	64,9% (37)	67,8% (124)	0,820
1	14,3% (18)	14,0% (8)	14,2% (26)	
2	8,7% (11)	8,8% (5)	8,7% (16)	
3	5,6% (7)	10,5% (6)	7,1% (13)	
4	2,4% (3)	1,8% (1)	2,2% (4)	

Tabla 18-. Revascularización asociada y número de injertos realizados.

Aproximadamente dos tercios de todas las intervenciones corresponden a SVA aislada (67,8% en la totalidad de los pacientes, 69,0% en los no frágiles y 64,9% en los frágiles, $p=ns$).

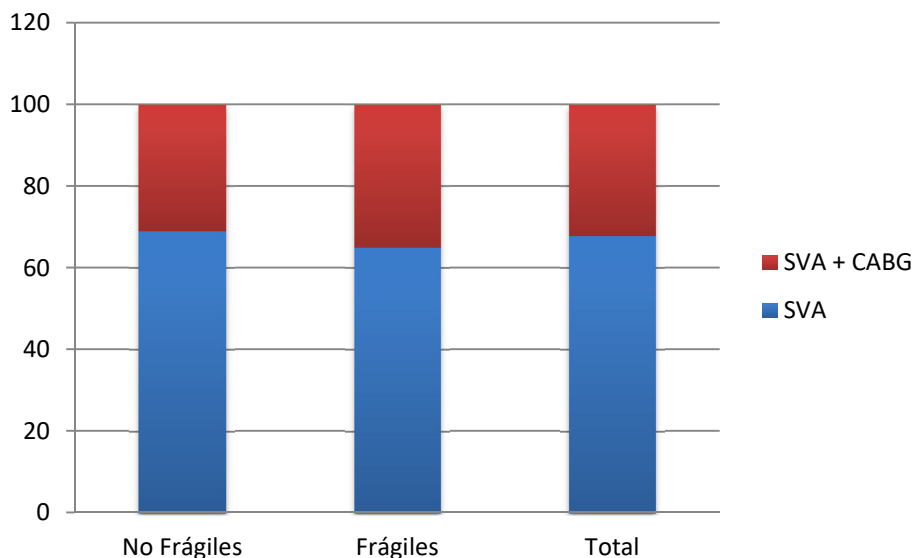


Figura 30-. Proporción de intervenciones de sustitución valvular aórtica aislada respecto a las que asociaron revascularización concomitante.

En la totalidad de la muestra se han realizado como procedimientos quirúrgicos asociados: miectomía septal, ablación de la aurícula izquierda para tratamiento de la fibrilación auricular, ampliación del anillo/ aortoplastia con pericardio heterólogo, sustitución de la aorta ascendente y decalcificación del velo anterior de la válvula mitral. Las frecuencias con que se realizaron estos procedimientos en la muestra se reflejan en la tabla 19.

Procedimientos quirúrgicos asociados	n
Miectomía	4
Ampliación Anillo / Aortoplastia*	5
Sustitución Aorta Ascendente	1
Ablación AI**	6
Decalcificación velo anterior mitral	1

* 4 ampliaciones y una aortoplastia

** Epicárdica todos los casos

Tabla 19-. Procedimientos quirúrgicos asociados diferentes a la revascularización en toda la muestra.

6.2 ANÁLISIS DE LA MORTALIDAD OPERATORIA

6.2.1 ANÁLISIS UNIVARIADO

De los 183 pacientes intervenidos, únicamente tres (1,6%) han tenido mortalidad operatoria. Ninguno de ellos ha sido mortalidad inmediata (<72h), pero los tres han fallecido durante la hospitalización, habiendo ocurrido uno de los *exitus* cuando ya habían transcurrido los 30 días.

Aunque de los tres pacientes fallecidos, dos eran frágiles, la fragilidad no ha demostrado para este tamaño muestral, ser un factor de riesgo para la mortalidad operatoria en este grupo de pacientes ($p = 0,229$).

La edad media de los pacientes fallecidos era de $82,4 \pm 1,5$ años mientras que la de los supervivientes era de $80,7 \pm 3,7$ ($p=ns$).

En el análisis univariado de la mortalidad operatoria se encontró una relación estadísticamente significativa entre la mortalidad operatoria y el índice de comorbilidad de Charlson (CCI), el STS-PROM, la arteriopatía periférica y la insuficiencia renal crónica.

Todos los pacientes fallecidos durante la hospitalización tenían un $CCI \geq 4$, (4,5% vs 0,0%, $p=0,048$). Analizado como variable continua, el CCI medio de los *exitus* fue de $5,3 \pm 1,2$, mientras que el de los supervivientes fue de $3,3 \pm 1,4$ ($p=0,015$).

Con el objetivo de valorar si alguno de los componentes del fenotipo de fragilidad (pérdida de peso, agotamiento, baja actividad física, lentitud de la marcha o debilidad muscular) pudiera resultar de forma aislada predictor de mortalidad operatoria, se realizó el análisis univariado con cada uno de ellos, adoptados de forma individual, en lugar de una concomitancia de criterios, como es la definición fenotípica de la fragilidad, y ninguno de los componentes estudiados resultó significativo en este análisis ($p=ns$).

Los resultados del análisis univariado de las veinte variables consideradas para la evaluación de su posible implicación en la mortalidad operatoria se exponen a continuación en la tabla 20.

	Exitus (n=3)	No exitus (n=180)	P
Frágil	66,7% (2)	30,6% (55)	0,229
Katz \geq B	33,3% (1)	9,5% (17)	0,270
Lawton \leq 5 (v) \leq 7 (m)	33,3% (1)	9,5% (17)	0,270
Yessavage >5	33,3% (1)	29,8% (53)	1,000
MEC <24	33,3% (1)	12,5% (21)	0,340
EVA 50	33,3% (1)	18,3% (32)	0,506
NT proBNP \geq 1500	66,7% (2)	35,5% (43)	0,298
NYHA III/IV	33,3% (1)	28,9% (52)	1,000
Charlson \geq 4	100% (3)	35,6% (64)	0,048
Euroscore (m \pm DE)	11,2 \pm 5,6	8,0 \pm 4,6	0,240
STS-PROM (m \pm DE)	9,6 \pm 3,2	4,8 \pm 3,6	0,024
Edad (m \pm DE)	82,4 \pm 1,5	80,7 \pm 3,7	0,446
Edad \geq 85	0,0% (0)	15,6% (28)	1,000
C. Isquémica previa	33,3% (1)	19,4% (35)	0,484
SVA + CABG	66,7% (2)	31,7% (57)	0,244
FEVI \leq 50	33,3% (1)	18,3% (33)	0,462
FA preoperatoria	66,7% (2)	25,6% (46)	0,169
Arteriopatía periférica	66,7% (2)	7,8% (14)	0,021
IRC	66,7% (2)	12,8% (23)	0,049
Diabetes	66,7% (2)	35,6% (64)	0,295

Tabla 20-. Análisis univariado de la mortalidad operatoria.

6.3 ANÁLISIS DE LA MORBILIDAD OPERATORIA

6.3.1 MORBILIDAD CLÍNICA

En cuanto a las principales variables de morbilidad operatoria analizadas, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre frágiles y no frágiles, excepto la presencia de mayor número de complicaciones isquémicas gastrointestinales (GI) en los pacientes frágiles (3,5% vs 0,0%, $p=0,034$).

	No Frágiles (n=126)	Frágiles (n=57)	Total (n=183)	P
BGC *	9,5% (12)	14,0% (8)	10,9% (20)	0,365
Ictus	3,2% (4)	1,8% (1)	2,7% (5)	0,585
Ventilación prolongada	4,0% (5)	7,0% (4)	4,9% (9)	0,377
Insuficiencia renal **	26,4% (33)	21,1% (57)	24,7% (45)	0,438
Isquemia GI	0,0% (0)	3,5% (2)	1,1% (2)	0,034
FA postoperatoria	38,9% (49)	24,6% (14)	34,4% (63)	0,059
BAV 3 grado	4,0% (5)	3,5% (2)	3,8% (7)	0,881
Infección profunda	3,2% (4)	5,3% (3)	3,8% (7)	0,495
Reexploración***	1,6% (2)	1,8% (1)	1,6% (3)	0,934

* Ningún BIAC

** AKIN: Crea peor > 1,49 veces la basal

*** Hemorragia o Taponamiento

Tabla 21-. Morbilidad postoperatoria. Definición de resultados según definiciones de STS y VARC 2.

Ha habido una tendencia a mayor incidencia de bajo gasto cardiaco (14% vs 9,5%, $p=0,365$) y a ventilación prolongada (7,0% vs 4,0%, $p=0,377$) en los frágiles, pero sin significación estadística.

Bajo Gasto Postoperatorio		P
Edad < 85	14,3% (4)	0,516
Edad ≥ 85	10,3% (16)	
CCI <4	5,2% (6)	0,001
CCI ≥4	20,9% (14)	
C. Isquémica No	10,2% (15)	0,553
C. Isquémica previa	13,9% (5)	
SVA aislada	4,0% (5)	<0,001
SVA + CABG	25,4% (15)	
FEVI ≤50	23,5% (8)	0,009
FEVI >50%	8,1% (12)	
No FA preoperatoria	10,4% (14)	0,685
FA preoperatoria	12,5% (6)	
NT proBNP <1500	7,6% (6)	0,508
NT proBNP ≥1500	11,1% (5)	

Tabla 22-. Identificación de factores de riesgo para bajo gasto cardiaco postoperatorio.

El bajo gasto cardiaco postoperatorio en esta serie, estuvo condicionado en este estudio por una FEVI preoperatoria <50% ($p=0,009$) y por el tipo de intervención, estando más presente en la sustitución valvular combinada con revascularización de miocardio ($p<0,001$).

Entre los factores no exclusivamente cardiológicos, la presencia de un CCI ≥4 también se relacionó con una mayor incidencia de bajo gasto en el postoperatorio (20,9% vs 5,2% en los pacientes con CCI <4; $p=0,001$).

No ha habido diferencias entre ambos grupos con respecto a las complicaciones neurológicas o a la necesidad de reexploración quirúrgica (tabla 21).

De igual modo, la incidencia de insuficiencia renal postoperatoria en cualquiera de sus estadios y el uso de hemofiltración en el postoperatorio, han sido independientes del fenotipo de fragilidad (tabla 23).

	No Frágiles (n=126)	Frágiles (n=57)	Total (n=183)	P
<i>Estadio AKIN (VARC-2)</i>				
Estadio 1	18,4% (23)	15,8% (2)	17,6% (32)	0,868
Estadio 2	5,6% (7)	3,5% (2)	4,9% (9)	
Estadio 3	2,4% (3)	1,8% (1)	2,2% (4)	
<i>Terapia sustitutiva</i>				
Hemofiltro	1,6% (2)	3,5% (2)	2,2% (4)	0,410

Tabla 23.- Estadios de insuficiencia renal postoperatoria según la definición AKIN adoptada en el documento de consenso VARC-2.

La infección profunda tampoco se relacionó con la fragilidad (p=ns) sino que tuvo que ver con la asociación de cirugía de revascularización a la sustitución valvular (tabla 24).

	SVA aislada (n=124)	SVA + CABG (n=59)	Total (n=183)	P
Infección profunda	1,6% (2)	8,5% (5)	3,8% (7)	0,036

Tabla 24.- La asociación de revascularización ha resultado el único factor de riesgo para la infección profunda.

Los valores de troponina y creatinina máxima postoperatorias se reflejan en la tabla 23 y han sido similares en ambos grupos de pacientes, por lo que el daño miocárdico y renal no se relacionó con la fragilidad.

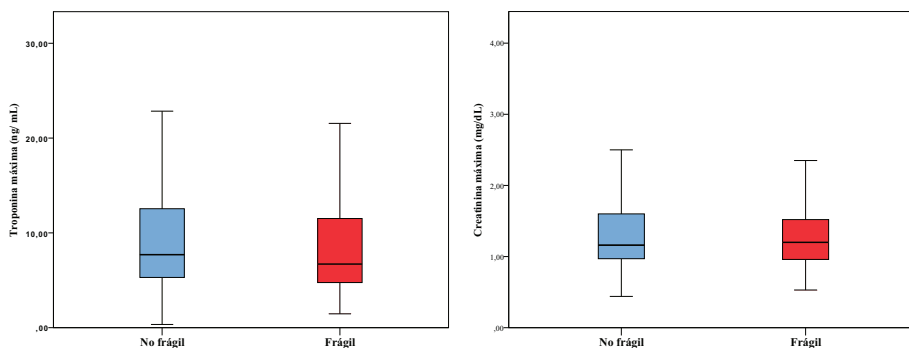


Figura 31-. Representación gráfica de los valores postoperatorios de troponina (ng/ml) y creatinina (mg/dl).

Los valores máximos de Troponina I obtenidos en el postoperatorio han sido de 25,8 ng/ml en los pacientes no frágiles y 35,7 ng/ml en los frágiles. La creatinina máxima ha sido de 5,62 mg/dl en el grupo de los no frágiles y 4,36 mg/dl en los frágiles.

Los valores medios \pm DE de ambas determinaciones analíticas del postoperatorio, se muestran en la tabla 25.

	No Frágiles (n=126)	Frágiles (n=57)	Total (n=183)	P
Troponina Max	9,52 \pm 6,09	9,67 \pm 7,31	9,57 \pm 6,48	0,890
Creatinina Max	1,42 \pm 0,89	1,37 \pm 0,73	1,41 \pm 0,84	0,709

Tabla 25-. Valores medios postoperatorios de Tnl (ng/ml) y de Creatinina (mg/dl).

6.3.2 TRANSFUSIÓN PERIOPERATORIA

No han recibido ningún tipo de transfusión el 45,4% de los pacientes (46,0% de los no frágiles y 43,9% de los frágiles, $p=0,785$).

Transfusión Perioperatoria

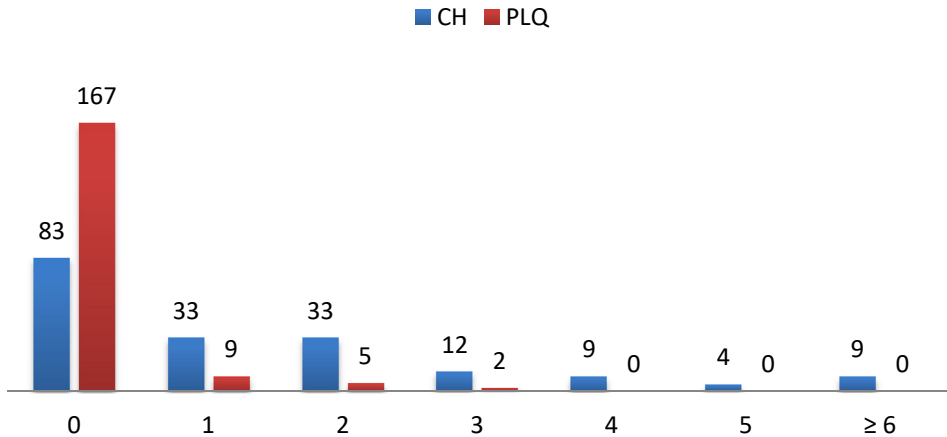


Figura 32.- Frecuencias de los pacientes de la muestra total representados por el número de concentrados de hematíes y de plaquetas transfundidos.

Aunque el porcentaje de pacientes transfundidos es similar en los dos grupos, a los pacientes frágiles se le han transfundido más concentrados de hematíes de media en el contexto de la intervención ($1,75 \text{ unidades} \pm 2,58$ vs $1,37 \pm 2,03$ los no frágiles, $p=0,282$). También han necesitado de mayor volumen de plasma fresco en el postoperatorio ($129,9 \text{ ml} \pm 359,5$ vs $92 \pm 315,6$, $p= 0,473$). Sin embargo estas diferencias no han tenido significación estadística.

Las demandas transfusionales de ambos grupos de pacientes y de la totalidad se recogen en la tabla 26. En ella se exponen el número de concentrados de hematíes y plaquetas transfundidos, así como el volumen de plasma fresco (ml).

		No Frágiles (n=126)	Frágiles (n=57)	Total (n=183)	P
Ninguna transfusión		46,0% (58)	43,9% (25)	45,4% (83)	0,785
CH	pacientes transfundidos	54,0% (68)	56,1% (32)	54,6% (100)	0,785
	Media	1,37±2,03	1,75±2,58	1,49±2,22	0,282
Plaquetas	pacientes transfundidos	7,9% (10)	10,5% (6)	8,7% (16)	0,566
	Media	0,13±0,49	0,16±0,9	0,14±0,49	0,693
PFC (ml)	pacientes transfundidos	10,3% (13)	14,0% (8)	11,5% (21)	0,465
	Media	92,1±315,6	129,9±359,5	103,87±329,4	0,473

Tabla 26-. Frecuencias de pacientes transfundidos en función de los hemoderivados (CH, PLQ, PFC) expresados como % (n). Media del hemoderivado transfundido expresado como media ± DE.

Los factores que en esta serie de pacientes han resultado determinantes a la hora de recibir transfusión perioperatoria de concentrados de hematíes han sido el CCI ≥ 4 ($p=0,020$), la asociación de CABG ($p=0,012$) y especialmente la anemia preoperatoria ($p=0,001$) (tabla 27). También se ha evaluado la relación de la fragilidad y de las otras variables de la valoración geriátrica integral como son la dependencia (índices de Katz y Lawton), el estado cognitivo o la escala de depresión geriátrica, con los requerimientos transfusionales.

La fracción de eyección del ventrículo izquierdo, la fibrilación auricular preoperatoria, la edad cronológica, la presencia de cardiopatía isquémica no revascularizada durante la intervención o los valores de NT-proBNP ≥ 1500 (1000pg/ml) no han sido predictores de transfusión perioperatoria.

Concentrados de Hematíes Transfundidos		P
No Frágil	1,37 ± 2,04	0,282
Frágil	1,75 ± 2,58	
Katz A	1,42 ± 2,00	0,372
Katz ≥B	2,22 ± 3,66	
Lawton ≤5 (v) ≤7 (m)	1,94 ± 3,00	0,505
Lawton >5(v) >7 (m)	1,45 ± 2,12	
Yesavage ≤5	1,47 ± 2,30	0,740
Yesavage >5	1,59 ± 2,06	
MEC <24	2,41 ± 3,32	0,179
MEC ≥24	1,40 ± 2,04	
NT proBNP <1500	1,24 ± 1,88	0,207
NT proBNP ≥1500	1,73 ± 2,39	
Charlson <4	1,03 ± 1,47	0,002
Charlson ≥4	2,28 ± 2,96	
Edad <85	1,54 ± 2,30	0,532
Edad ≥85	1,25 ± 1,69	
C. Isquémica No	1,44 ± 2,12	0,488
C. Isquémica previa	1,72 ± 2,58	
SVA aislada	1,15 ± 1,62	0,012
SVA + CABG	2,22 ± 3,01	
FEVI ≤50	1,85 ± 2,85	0,396
FEVI >50%	1,41 ± 2,05	
No FA preoperatoria	1,61 ± 2,37	0,209
FA preoperatoria	1,15 ± 1,69	
No anemia preoperatoria	1,08 ± 1,73	0,001
Anemia preoperatoria	2,65 ± 2,94	

Tabla 27-. Análisis de transfusión perioperatoria de concentrados de hematíes.

6.3.3 ESTANCIA EN UCI Y ESTANCIA HOSPITALARIA

6.3.3.1 ESTANCIA EN UCI Y REINGRESO

Además de los principales resultados clínicos evaluados, forma parte de los objetivos secundarios de este estudio, valorar el impacto que la fragilidad pudiera haber tenido en la estancia hospitalaria.

La estancia media en la UCI para los pacientes no frágiles, ha sido de $85,0 \text{ h} \pm 231,2$ y $91,5 \text{ h} \pm 142,0$ para los frágiles ($p=0,845$).

Como se puede ver en la tabla 28, no se ha descrito ninguna diferencia en cuanto a la estancia en la UCI con respecto al fenotipo de fragilidad ni con respecto a las variables de la valoración geriátrica integral, si bien hay una tendencia a estancias más largas en UCI tanto para los frágiles como para los dependientes y para aquellos con mayor deterioro cognitivo ($15,7 \pm 22,1$ vs $10,3 \pm 10,6$ horas si MEC <24).

El índice de Charlson ≥ 4 ha sido predictor de estancias más prolongadas en UCI ($155,3 \pm 330,6$ vs $47,6 \pm 32,6$ horas, $p=0,001$).

La necesidad de reingreso en la unidad de críticos desde la planta de hospitalización, fue igualmente más frecuente en los pacientes con CCI ≥ 4 (6% vs 0%, $p=0.017$).

Se observa, al igual que ocurre con el tiempo de estancia en UCI, una tendencia al reingreso en aquellos pacientes con resultados desfavorables para las diferentes variables constituyentes de la valoración geriátrica integral en cuanto a dependencia y deterioro cognitivo se refiere.

La fragilidad en esta muestra, tiene igualmente una clara tendencia al reingreso en la UCI durante la hospitalización (tabla 28), aproximándose a la significación estadística, aunque sin alcanzarla (5,3% reingresos en los frágiles vs 0,8% en los no frágiles, $p=0,056$).

	Estancia UCI (h)	P	Reingreso en UCI	P
No Frágil	85,0 ± 231,2	0,845	0,8% (1)	0,056
Frágil	91,5 ± 142,0		5,3% (3)	
Katz A	85,3 ± 211,3	0,442	1,8% (3)	0,343
Katz >B	101,4 ± 178,5		5,6% (1)	
Lawton ≤4(v) ≤7 (m)	83,2 ± 97,4	0,938	0,0% (0)	1,000
Lawton >4(v) >7 (m)	87,3 ± 216,8		2,4% (4)	
Yesavage ≤5	96,0 ± 240,1	0,416	1,6% (2)	0,584
Yesavage >5	68,4 ± 99,7		3,7% (2)	
MEC < 24	117,8 ± 221,6	0,522	9,1% (2)	0,081
MEC ≥ 24	86,3 ± 213,4		1,3% (2)	
Charlson <4	47,6 ± 32,6	0,010	0,0% (0)	0,017
Charlson ≥4	155,3 ± 330,6		6,0% (4)	
Edad < 85	91,0 ± 224,1	0,543	1,9% (3)	0,488
Edad ≥ 85	65,0 ± 52,1		3,6% (1)	
C. Isquémica No	81,1 ± 119,1	0,848	1,4% (2)	0,174
C. Isquémica previa	88,5 ± 224,0		5,6% (2)	
SVA aislada	55,7 ± 50,2	0,039	1,6% (2)	0,595
SVA + CABG	152,8 ± 350,8		3,4% (2)	
FEVI ≤ 50	122,2 ± 49,5	0,275	0,0% (0)	0,334
FEVI >50%	79,0 ± 184,2			
No FA preoperatoria	105,5 ± 286,3	0,474	2,2% (3)	1,000
FA preoperatoria	80,5 ± 171,7		2,1% (1)	

Tabla 28-. Estancia media en UCI expresado como media ± DE (horas). Se analiza igualmente la necesidad de reingreso en la unidad de críticos desde la planta de hospitalización.

6.3.3.2 ESTANCIA HOSPITALARIA

La estancia hospitalaria postoperatoria media de los pacientes no frágiles fue de $10,4 \pm 11,6$ días, y en los pacientes frágiles de $11,7 \pm 14,1$ días ($p=ns$). Tampoco hubo diferencias significativas cuando se analizó la estancia hospitalaria con respecto a las diferentes variables que conforman la VGI (tabla 29). A pesar de ello los resultados de la estancia postoperatoria parecen consistentemente mas prolongados en aquellos paciente frágiles, dependientes y con deterioro cognitivo, a pesar de no alcanzar la significación estadística en la muestra objeto de estudio.

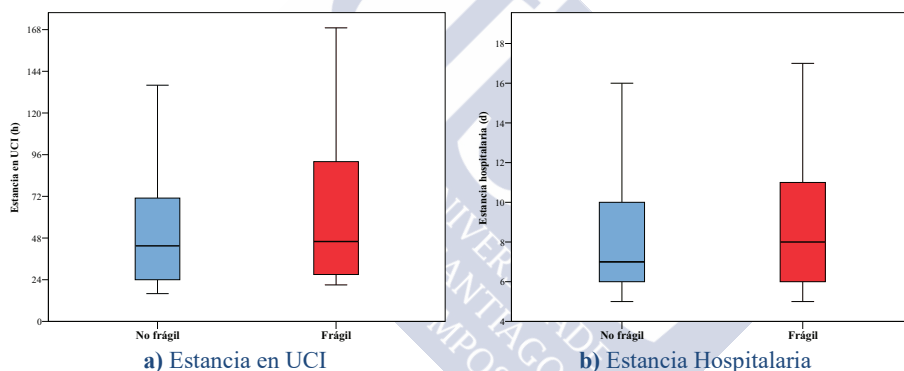


Figura 33-. Estancia en UCI (a) y hospitalaria postoperatoria (b) según fenotipo de fragilidad.

El principal determinante para una estancia postoperatoria prolongada en esta serie, al igual que ocurre con la estancia en la unidad de críticos en el postoperatorio y con la necesidad de reingreso en la misma, ha sido la comorbilidad asociada (tabla 29).

Los pacientes con un $CCI \geq 4$ necesitaron en media 6,4 días más de ingreso hospitalario que los pacientes con $CCI < 4$ ($14,9 \pm 18,6$ vs $8,5 \pm 5,6$, $p=0,07$).

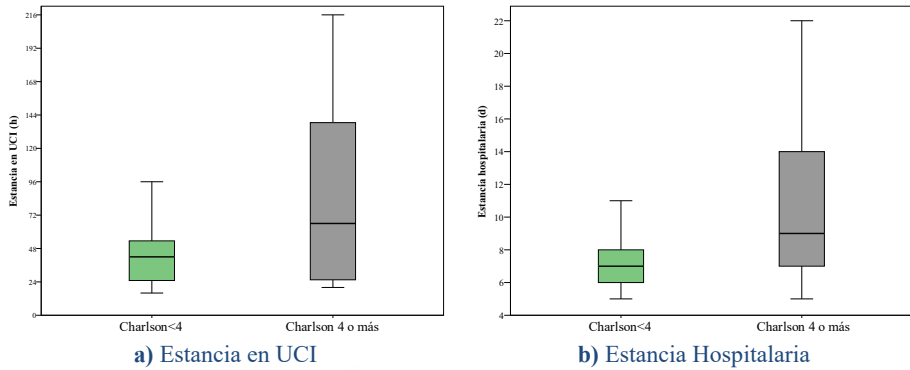


Figura 34.- Estancia en UCI (a) y hospitalaria postoperatoria (b), en función del Índice de Comorbilidad de Charlson.

Ha habido igualmente, una tendencia que se aproxima a la significación para estancias más prolongadas en aquellos pacientes sometidos a un procedimiento de revascularización asociada ($14,3 \pm 19,8$ días vs $9,2 \pm 6,0$ en la cirugía valvular aislada, $p=0,057$).

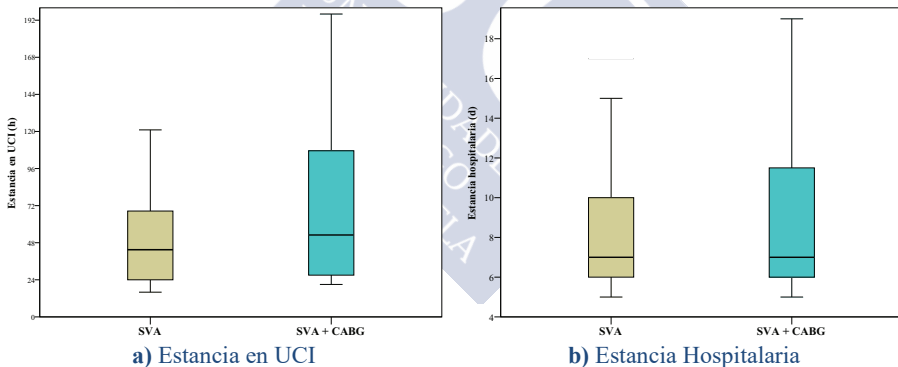


Figura 35.- Estancia en UCI (a) y estancia hospitalaria postoperatoria (b), en función de la asociación de revascularización miocárdica.

	Estancia Hospitalaria (d)	P
No Frágil	10,4 ± 11,6	0,845
Frágil	11,7 ± 14,1	
Katz A	10,6 ± 12,1	0,442
Katz ≥B	13,0 ± 15,9	
Lawton ≤4 (v) ≤7 (m)	9,4 ± 3,7	0,617
Lawton >4(v) >7 (m)	11,0 ± 13,1	
Yesavage ≤5	11,2 ± 13,5	0,581
Yesavage >5	10,1 ± 9,7	
MEC <24	15,7 ± 22,1	0,269
MEC ≥24	10,3 ± 10,6	
Charlson <4	8,5 ± 5,6	0,007
Charlson ≥4	14,9 ± 18,6	
Edad <85	11,0 ± 13,3	0,631
Edad ≥85	10,2 ± 10,2	
C. Isquémica No	10,9 ± 12,6	0,940
C. Isquémica previa	10,7 ± 11,8	
SVA aislada	9,2 ± 6,0	0,054
SVA + CABG	14,3 ± 19,8	
FEVI ≤50	13,1 ± 15,5	0,250
FEVI >50%	10,3 ± 11,7	
No FA preoperatoria	10,6 ± 12,5	0,708
FA preoperatoria	11,4 ± 12,5	

Tabla 29-. Estancia hospitalaria (días) expresada como media ± DE.

6.4 ANÁLISIS DE LA MORTALIDAD AL AÑO DE LA INTERVENCIÓN

6.4.1 ANÁLISIS UNIVARIADO

De los 183 pacientes, 12 (6,6%) fallecieron en el primer año tras la intervención.

Se ha realizado un análisis univariado para determinar la posible implicación de una serie de factores en la mortalidad ocurrida en los primeros 12 meses tras la intervención quirúrgica.

La edad media de los doce pacientes que han muerto en este periodo no ha sido significativamente diferente a la de aquellos que no han sido *exitus* en este punto del seguimiento ($82,0 \pm 2,7$ vs $80,7 \pm 3,7$ años, $p=ns$).

El 66,7% de los fallecidos (8 pacientes) eran de fenotipo frágil (vs 28,7% de los no fallecidos, $p=0,006$). El porcentaje de dependientes para actividades instrumentales de la vida diaria también ha sido superior entre los fallecidos (33,3% vs 8,2%, $p=0,005$). Estos resultados son congruentes con la mayor tendencia a la mortalidad observada en los dependientes para actividades básicas de la vida diaria (Katz $\geq B$) aunque sin obtenerse en este caso significación estadística (25,0% vs 8,8%, $p=0,070$).

La autopercepción, por parte de los pacientes, de un compromiso previo de su calidad de vida en el cuestionario preoperatorio (EVA < 50) se ha correlacionado con la mortalidad el primer año (50,0% vs 16,3%, $p=0,004$).

En esta muestra ha habido mayor mortalidad al año de la intervención para aquellos pacientes con más comorbilidad. El 83,3% (10 de los 12 fallecidos el primer año) tenían un CCI ≥ 4 , frente al 33,3% de los no

fallecidos ($p=0,001$). Analizado como variable continua, el CCI medio de los *exitus* al año de la intervención fue de $5,0 \pm 1,7$, mientras que el de los supervivientes fue de $3,2 \pm 1,3$ ($p<0,001$).

La presencia de puntuaciones elevadas en las escalas de estimación de riesgo se ha relacionado con una menor supervivencia en el primer año. El STS-PROM medio de los pacientes fallecidos ha sido de $7,1 \pm 2,9$ ($4,7 \pm 3,7$ en los no fallecidos, $p=0,030$) y el EuroSCORE logístico medio de los pacientes que murieron el primer año fue de $10,8 \pm 6,6$, mientras que el los supervivientes era de $7,8 \pm 4,4$ ($p=0,029$).

No se observó relación entre la clase funcional avanzada de la NYHA antes de la intervención (III/IV) y la mortalidad en el primer año. Tampoco se objetivó influencia en este sentido, de la cardiopatía isquémica previa, la asociación de revascularización miocárdica o la FEVI preoperatoria en este momento del seguimiento. Sin embargo, el 58,7% de los fallecidos (7 pacientes) tenían diagnóstico de fibrilación auricular previa ($p=0,009$), que ha sido el único factor cardiológico de los analizados influyente en la supervivencia, en este análisis.

También hemos constatado que los pacientes que fallecen tienen más frecuentemente arteriopatía periférica (41,7% vs 6,4%, $p<0,001$), insuficiencia renal crónica (33,3% vs 12,3%, $p=0,040$) y diabetes mellitus (66,7% vs 33,9%, $p=0,022$).

Los resultados del análisis univariado presentados como HR e intervalos de confianza se exponen en la tabla 31.

	Mortalidad al año (n=12)	No mortalidad (n=171)	P
Frágil	66,7% (8)	28,7% (49)	0,006
Katz ≥B	25,0% (3)	8,8% (15)	0,070
Lawton ≤4 (v) ≤7 (m)	33,3% (4)	8,2% (14)	0,005
Yesavage >5	33,3% (4)	29,6% (50)	0,784
MEC <24	16,7% (2)	12,6% (20)	0,683
EVA 50	50,0% (6)	16,3% (27)	0,004
NT proBNP ≥1500	55,6% (5)	34,8% (40)	0,212
NYHA III/IV	33,3% (4)	28,7% (49)	0,730
Charlson ≥4	83,3% (10)	33,3% (57)	0,001
Euroscore (m ± DE)	10,8 ± 6,6	7,8 ± 4,4	0,029
STS-PROM (m ± DE)	7,1 ± 2,9	4,7 ± 3,7	0,030
Edad (m ± DE)	82,0 ± 2,7	80,7 ± 3,7	0,223
Edad ≥85	8,3%(1)	15,8% (27)	0,696
C. Isquémica previa	25,0% (3)	19,3% (33)	0,706
SVA + CABG	41,7% (5)	31,6% (54)	0,470
FEVI ≤50	25,0% (3)	18,1% (31)	0,554
FA preoperatoria	58,3% (7)	24,0% (41)	0,009
Arteriopatía periférica	41,7% (5)	6,4% (11)	<0,001
IRC	33,3% (4)	12,3% (21)	0,040
Diabetes	66,7% (8)	33,9% (58)	0,022

Tabla 30-. Análisis univariado de mortalidad al año de la intervención.

	Univariado a un año		
	Hazard Ratio	IC 95%	P
Edad	1,091	0,947-1,258	0,229
Género	0,838	0,266-2,642	0,763
Completó Primaria	0,803	0,245-2,630	0,803
EPOC	2,102	0,633-6,980	0,225
Ateriopatía Periférica	8,906	2,822-28,113	<0,001
ICC preoperatoria	1,893	0,601-5,965	0,276
C. Isquémica preoperatoria	1,393	0,377-5,145	0,619
FA preoperatoria	4,205	1,334-13,250	0,014
IRC	3,371	1,015-11,196	0,047
HTA	2,594	0,335-20,096	0,361
Diabetes	3,684	1,109-12,236	0,033
Charlson	1,872	1,360-2,575	<0,001
Charlson ≥ 4	9,198	2,015-41,986	0,004
STS-PROM	1,107	1,007-1,218	0,035
EuroSCORE	1,081	1,010-1,158	0,025
FEVI ≤ 50	0,669	0,181-2,471	0,546
NYHA III/IV	1,239	0,373-4,113	0,727
Hb	1,025	0,731-1,439	0,884
NT-ProBNP ≥ 1500	2,288	0,614-8,519	0,217
MEC <24	0,734	0,161-3,352	0,690
Yessavage >5	1,197	0,360-3,975	0,760
Katz $\geq B$	3,345	0,905-12,359	0,070
Lawton ≤ 4 (v) ≤ 7 (m)	4,851	1,460-16,113	0,010
Fragilidad	4,654	1,401-15,457	0,012
EVA 50	4,657	1,502-14,444	0,008
CABG asociado	1,541	0,489-4,857	0,460
Transfusión CH	1,678	0,505-5,574	0,398

Tabla 31-. Análisis univariado expresado en HR / IC para mortalidad en el primer año tras la intervención.

6.4.2 ANÁLISIS MULTIVARIADO

Para la definición de aquellos factores que pudieran resultar factores pronósticos independientes en la mortalidad en el primer año tras la intervención, se realizó un análisis multivariado mediante regresión de Cox, en el que se consideraron las variables que obtuvieron significación estadística para la mortalidad a un año de la intervención en el análisis univariado y aquellas previamente reconocidas en la literatura.

Se han incluido para la identificación de factores independientes de mortalidad ajustada, el fenotipo de fragilidad de Fried, CCI ≥ 4 , dependencia (índice de Lawton ≤ 5 para los hombres y ≤ 7 para las mujeres), el EuroSCORE, y FA previa.

Multivariado de mortalidad un año tras intervención			
	Hazard Ratio	IC 95%	P
Fragilidad	3,411	1,016-11,446	0,047
CCI ≥ 4	6,633	1,426-30,867	0,016
FA previa	3,268	1,028-10,384	0,045
EuroSCORE	1,04	0,964-1,121	0,313
Katz	1,458	0,332-6,408	0,618
Lawton	2,164	0,498-9,402	0,303

Tabla 32-. Análisis multivariado de mortalidad en el primer año.

En el modelo final de análisis multivariado se identificaron como factores pronósticos independientes de mortalidad al año tras la cirugía valvular aórtica, con o sin cirugía de revascularización asociada, la fragilidad definida en base al criterio fenotípico de Fried (OR 3,41, IC95%: 1,02-11,45, P=0,046), el CCI ≥ 4 (OR 6,63, IC95%: 1,43-30,87, p=0,016) y la FA previa (OR 3,27, IC95%: 1,03-10,38, p=0,045).

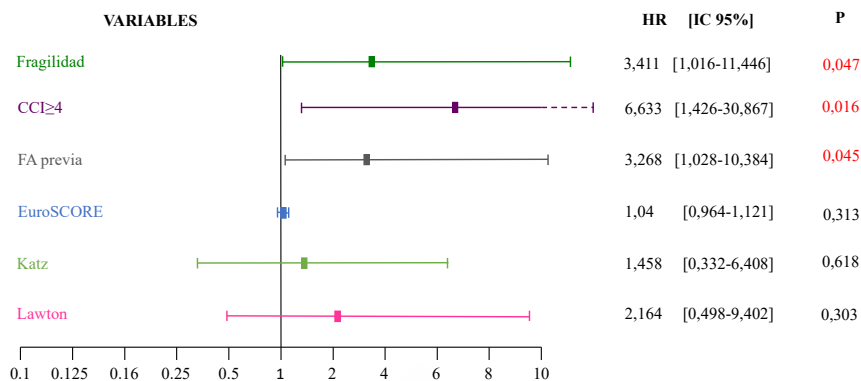


Figura 36.- Factores pronósticos para mortalidad en el seguimiento a un año tras la cirugía valvular aórtica en el anciano. Análisis multivariado mediante regresión de Cox.

6.5 ANÁLISIS DE LA MORTALIDAD EN EL SEGUIMIENTO A TRES AÑOS

6.5.1 ANÁLISIS UNIVARIADO

De la totalidad de los 183 pacientes que conforman la muestra, dieciocho de ellos murieron transcurridos tres años desde la intervención.

Se realizó un análisis univariado para identificar aquellos factores que pudieran estar implicados en la mortalidad ocurrida en este periodo de tiempo.

En este punto del seguimiento la edad media de los pacientes fallecidos ha sido de $82,5 \pm 3,2$ años mientras que la edad de los no fallecidos fue de $80,6 \pm 3,6$ años ($p=0,029$).

	Mortalidad a 3 años (18)	No mortalidad (165)	P
Frágil	50,0% (9)	29,1% (48)	0,069
Katz \geq B	22,2% (4)	8,5% (14)	0,065
Lawton \leq 4 (v) \leq 7 (m)	27,8% (5)	7,9% (13)	0,007
Yesavage $>$ 5	22,2% (4)	30,7% (50)	0,457
MEC $<$ 24	16,7% (3)	12,4% (19)	0,611
EVA 50	33,3% (6)	16,9% (27)	0,088
NT proBNP \geq 1500	38,5% (5)	36,5% (40)	0,863
NYHA III/IV	27,8% (5)	29,1% (48)	0,907
Charlson \geq 4	66,7% (12)	33,3% (55)	0,005
Euroscore (m \pm DE)	9,8 \pm 5,7	7,8 \pm 4,5	0,082
STS-PROM (m \pm DE)	6,2 \pm 3,1	4,7 \pm 3,7	0,070
Edad (m \pm DE)	82,5 \pm 3,2	80,6 \pm 3,6	0,029
Edad \geq 85	22,2% (4)	14,5% (24)	0,390
C. Isquémica previa	22,2% (4)	19,4% (32)	0,758
SVA + CABG	33,3% (6)	32,1% (53)	0,917
FEVI \leq 50	16,7% (3)	18,8% (31)	0,826
FA previa	55,6% (10)	23,0% (38)	0,003
Arteriopatía periférica	27,8% (5)	6,7% (11)	0,003
IRC	27,8% (5)	12,1% (20)	0,066
Diabetes	50,0% (9)	34,5% (57)	0,195

Tabla 33-. Análisis univariado de mortalidad a los tres años de la intervención.

El 50% de los *exitus* ocurrieron en pacientes frágiles, mientras que el porcentaje de frágiles entre los supervivientes fue del 29,1%, por lo que la fragilidad fue un factor con tendencia a la mortalidad en este punto del seguimiento, pero que al contrario de lo que ocurrió en el seguimiento a un año, no llegó a alcanzar la significación ($p=0,069$).

La dependencia par AIVD (Lawton \leq 4 en hombres y \leq 7 en mujeres) resultó ser un factor pronóstico para mortalidad tardía (HR: 3,92,

IC95%: 1,40-10,99, $p=0,010$). Al igual que ocurrió en el seguimiento a un año, la dependencia para las actividades de la vida diaria (Katz $\geq B$) tendió a mayor mortalidad pero sin llegar a resultar estadísticamente significativa (HR: 2,95, IC95%: 0,97-8,95, $p=0,057$). Igualmente hubo una tendencia a que aquellos pacientes que en la evaluación preoperatoria refirieron tener mermada la calidad de vida, han tenido una menor supervivencia a tres años, aunque también sin llegar a la significación (HR: 2,24, IC95%: 0,91-6,46, $p=0,077$).

El CCI de los pacientes que han muerto en los tres primeros años tras la intervención quirúrgica ha sido de $4,3 \pm 1,7$, siendo el de los supervivientes de $3,2 \pm 1,4$ ($p=0,011$). El 66,7% de los fallecidos tenían un índice de comorbilidad de Charlson ≥ 4 , por un 33,3% de los no fallecidos ($p=0,005$).

En cuanto a las escalas de estimación de riesgo operatorio, a pesar de haber tenido valores más elevados en los pacientes fallecidos, (EuroSCORE $9,8 \pm 5,7$ vs $7,8 \pm 5,4$, STS-PROM $6,2 \pm 3,1$ vs $4,7 \pm 3,7$), al contrario de lo ocurrido en el primer año de seguimiento, han dejado de tener significado estadístico.

La fibrilación auricular previa ha sido el único factor cardiológico predictivo de mortalidad a tres años (HR: 3,88, IC95%: 1,53-9,82, $p=0,004$), tal y como ocurría con el análisis a un año.

Igualmente a lo ocurrido al año de seguimiento, la arteriopatía periférica se ha mantenido como factor pronóstico a tres años (HR: 4,89, IC95%: 1,74-13,73, $p=0,003$).

Univariado seguimiento a tres años			
	Hazard Ratio	IC 95%	P
Edad	1,127	1,008-1,261	0,035
Género	0,599	0,225-1,597	0,306
Completó Primaria	0,883	0,340-2,289	0,798
EPOC	1,203	0,396-3,654	0,745
Ateriopatía Periférica	4,889	1,741-13,730	0,003
ICC preoperatoria	1,655	0,642-4,271	0,297
C. Isquémica preoperatoria	1,2	0,395-3,645	0,748
FA previa	3,875	1,529-9,821	0,004
IRC	2,549	0,909-7,152	0,075
HTA	4,003	0,533-30,082	0,178
Charlson	1,55	1,191-2,018	0,001
Charlson ≥ 4	3,699	1,388-9,856	0,009
STS-PROM	1,086	0,994-1,186	0,067
EuroSCORE	1,063	0,997-1,134	0,060
FEVI ≤ 50	1,156	0,335-3,995	0,818
NYHA III/IV	0,956	0,341-2,680	0,931
Hb	1,076	0,803-1,442	0,624
NT-ProBNP >1500	1,121	0,367-3,429	0,841
MEC <24	0,734	0,213-2,536	0,625
Yesavage >5	0,685	0,225-2,081	0,504
Katz $\geq B$	2,945	0,969-8,950	0,057
Lawton ≤ 4 (v) ≤ 7 (m)	3,915	1,395-10,991	0,010
Fragilidad	2,457	0,975-6,196	0,057
EVA 50	2,424	0,909-6,463	0,077
CABG asociado	1,078	0,405-2,872	0,881
Diabetes	1,897	0,753-4,780	0,175
Transfusión CH	0,817	0,324-2,058	0,667

Tabla 34-. Análisis univariado expresado en HR / IC para mortalidad en el seguimiento a tres años.

Además de las escalas de riesgo, han dejado de tener un resultado estadísticamente significativo en el análisis al tercer año, la insuficiencia renal crónica y la diabetes además de la anteriormente citada fragilidad, aunque esta última ha seguido mostrando una

tendencia a la mortalidad tardía. Por otra parte, la edad, que en el análisis al año de la intervención no demostró influir en la mortalidad, sí se ha mostrado como factor de riesgo para la mortalidad tardía.

Los resultados del análisis univariado presentados como HR e intervalos de confianza se exponen en la tabla 34.

6.5.2 ANÁLISIS MULTIVARIADO

Se han incluido las variables que han resultado significativas en el análisis univariado para realizar un análisis multivariado mediante regresión de Cox con el fin de identificar aquellos factores que pudieran resultar predictores independientes de mortalidad en el seguimiento a tres años. En la tabla 35 se exponen aquellas variables que han resultado significativas en el análisis univariado al año, y aquellas que lo han sido en el seguimiento a tres años.

	1 año	3 años
Edad	×	✓
Fragilidad	✓	×
Lawton <5 (hombres) <8 (mujeres)	✓	✓
CCI \geq 4	✓	✓
EVA 50	✓	×
FA previa	✓	✓
Arteriopatía periférica	✓	✓
STS-PROMM	✓	×
EuroSCORE	✓	×
Insuficiencia renal crónica	✓	×
Diabetes mellitus	✓	×

Tabla 35.- Factores de riesgo para mortalidad a un año y en el seguimiento a tres años obtenidos en el análisis univariado.

Para el test multivariado en el seguimiento a tres años se han considerado por tanto, la edad, la arteriopatía periférica, la FA previa, el índice de Charlson ≥ 4 y la dependencia para AIVD estimada como índice de Lawton ≤ 4 varones y ≤ 7 en mujeres. Al encontrarse cerca de la significación, se ha realizado igualmente un análisis incluyendo la fragilidad.

Multivariado de mortalidad tres años tras la intervención			
	Hazard Ratio	IC 95%	P
Fragilidad	1,49	0,510-4,356	0,466
Lawton	2,888	1,011-8,248	0,048
CCI ≥ 4	3,127	1,166-8,388	0,024
FA previa	3,264	1,024-10,328	0,014
Edad	1,105	0,976-1,251	0,113

Tabla 36-. Análisis multivariado: regresión de Cox para predictores de mortalidad en el seguimiento.

Los factores de riesgo independientes para mortalidad en el seguimiento a tres años obtenidos por medio de este análisis han sido: la dependencia para actividades instrumentales de la vida diaria por el índice de Lawton-Brody (HR: 2,89, IC95%: 1,01-8,26, $p=0,048$), el índice de comorbilidad de Charlson ≥ 4 (HR: 3,13, IC95%: 1,44-31,24, $p=0,015$) y la FA previa (HR:3,25, IC95%:1,024-10,33, $p=0,045$).

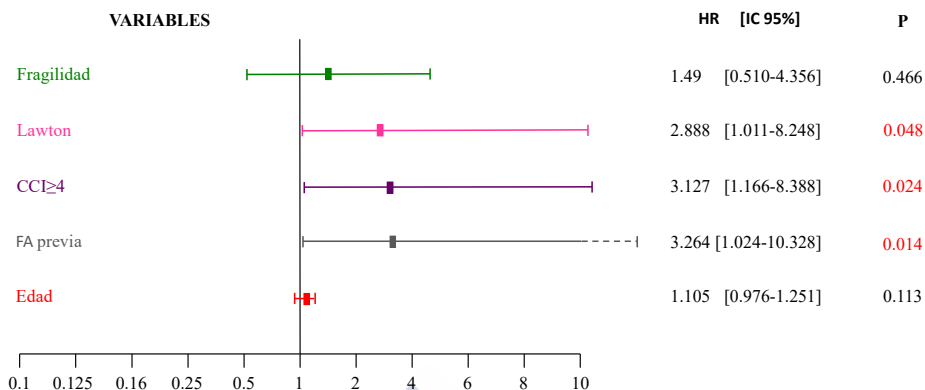


Figura 37-. Factores pronósticos para mortalidad en el seguimiento tras la cirugía valvular aórtica en el anciano. Análisis multivariado mediante regresión de Cox. Los resultados se han expresado como Hazard Ratio (Intervalo de confianza 95%).

6.6 CURVAS DE SUPERVIVENCIA

La supervivencia se analizó mediante el método Kaplan-Meier y el test de rango logarítmico, y se ha incluido para ello la totalidad de la muestra.

Este análisis se realizó para valorar la supervivencia global de la serie en función del fenotipo de fragilidad.

También se ha realizado un análisis de supervivencia con respecto a las principales variables de la VGI que resultaron significativas en el análisis univariado de la muestra en algún momento del seguimiento (uno o tres años). Estas variables han sido: dependencia para actividades instrumentales (Índice de Lawton-Brody) y valoración de la calidad de vida (EVA). Se incluyó igualmente la dependencia ABVD (Índice de Katz) en la evaluación.

La influencia que la comorbilidad médica asociada ejerce en la supervivencia durante el seguimiento, se ha analizado en función de la presencia de un índice de comorbilidad de Charlson \geq 4.

Además se ha valorado la supervivencia global de los pacientes intervenidos con relación a la arteriopatía periférica o enfermedades sistémicas que pueden afectar a la supervivencia a medio plazo como son la diabetes o la presencia de insuficiencia renal crónica.

6.6.1 CURVAS DE SUPERVIVENCIA Y FENOTIPO DE FRAGILIDAD

En el análisis global de la serie se objetivó una supervivencia, a los tres años de la sustitución valvular aórtica, del 92,9% en los pacientes sin criterios de fragilidad, y del 84,2% de los pacientes con fenotipo de fragilidad de Fried (test del rango logarítmico, $p=0,049$).

En la curva de supervivencia obtenida se aprecia que la influencia de la fragilidad se ejerce principalmente durante los primeros meses del seguimiento. Por ello, la mortalidad acumulada si se analiza en el primer año tras la intervención, resulta significativamente mayor en los pacientes frágiles: 14,0% de mortalidad acumulada en los pacientes frágiles frente al 3,2% en los pacientes no frágiles (test del rango logarítmico, $p=0,006$).

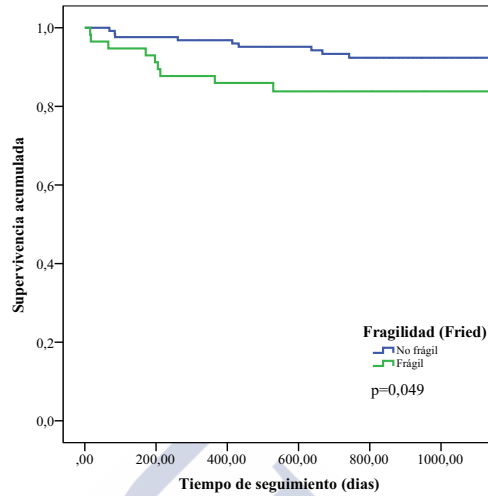


Figura 38-. Supervivencia acumulada en el seguimiento tras la sustitución valvular aórtica con o sin revascularización asociada en pacientes ≥ 75 años estratificada según el fenotipo de fragilidad de Fried. Según método de Kaplan-Meier, test del rango logarítmico.

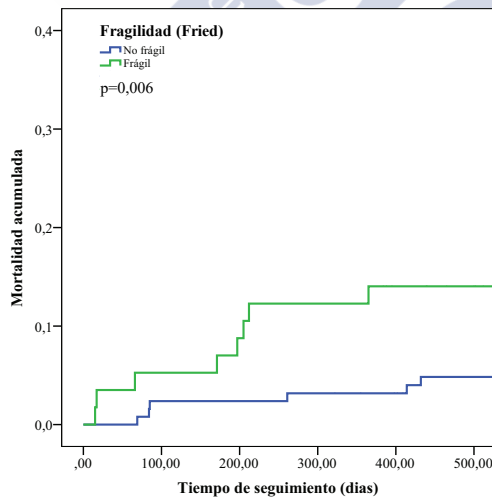


Figura 39-. Mortalidad acumulada el primer año estratificada según el fenotipo de fragilidad de Fried. Según método de Kaplan-Meier, test del rango logarítmico.

6.6.2 CURVAS DE SUPERVIVENCIA Y VARIABLES DE LA VALORACIÓN GERIÁTRICA INTEGRAL

Se ha realizado un análisis de supervivencia en relación con las variables de la VGI que resultaron significativas en los análisis univariados de mortalidad en el seguimiento. De ellas, la que se ha mantenido como predictor independiente de mortalidad en el análisis multivariado en el seguimiento, ha sido la dependencia para actividades instrumentales de la vida diaria, según el índice de Lawton. Los pacientes dependientes han tenido una supervivencia de 72,2% en contraste con el 92,1% de supervivencia de los pacientes independientes para actividades instrumentales (test del rango logarítmico, $p=0,005$).

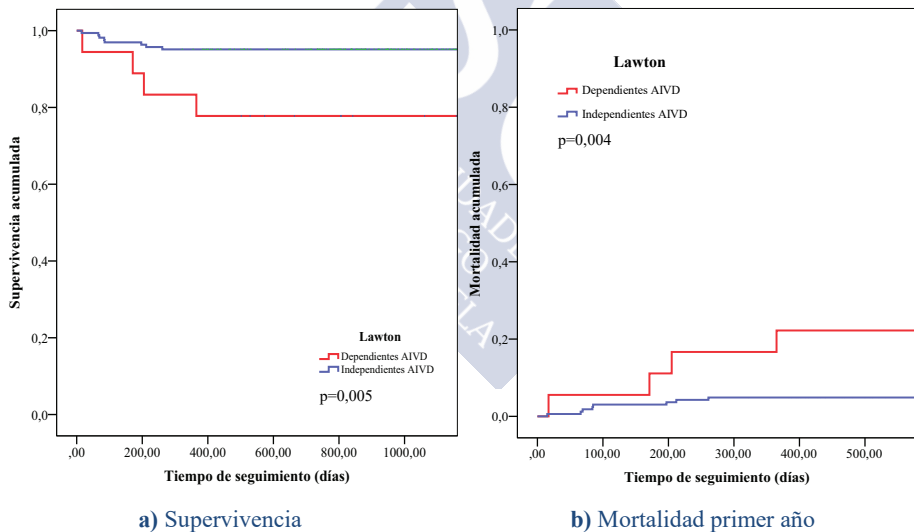


Figura 40-. (a) Supervivencia en el seguimiento tras la sustitución valvular aórtica con o sin revascularización asociada en pacientes ≥ 75 años estratificada según la dependencia para AIVD -Lawton-. (b) Mortalidad acumulada el primer año para la misma estratificación. Según método de Kaplan-Meier, test del rango logarítmico.

Con respecto a las actividades básicas de la vida diaria (índice de Katz), la supervivencia global en el seguimiento de los pacientes dependientes para estas actividades, fue del 77,8% mientras que los independientes para ABVD sobrevivieron el 91,5%. La calidad de vida comprometida según la escala autoinformada EVA, a pesar de haber tenido una tendencia a menor supervivencia en el seguimiento a tres años, no ha resultado significativa ($p=0,067$). A pesar de ello, si mostró influencia en la mortalidad acumulada en el primer año tras la intervención (la mortalidad acumulada al cabo del año fue del 18,2% si los pacientes tienen una puntuación en el cuestionario EVA <50 vs. 4,1% si EVA >50 , test del rango logarítmico, $p=0,003$).

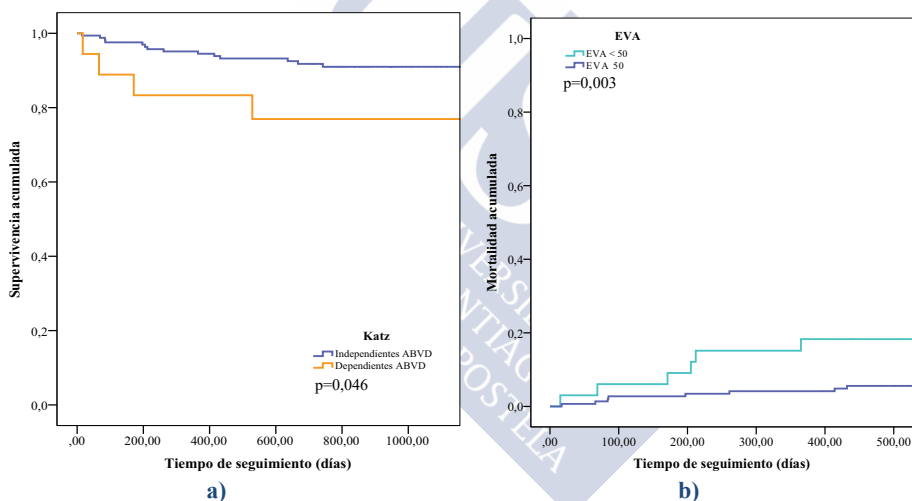


Figura 41-. (a) Supervivencia en el seguimiento tras la sustitución valvular aórtica con o sin revascularización asociada en pacientes ≥ 75 años estratificada según la dependencia para ABVD -Katz-. (b) Mortalidad acumulada el primer año tras la intervención estratificada por la calidad de vida (EVA). Según método de Kaplan-Meier, test del rango logarítmico.

6.6.3 CURVAS DE SUPERVIVENCIA E ÍNDICE DE COMORBILIDAD DE CHARLSON

Los resultados del análisis de supervivencia con respecto a las comorbilidades médicas asociadas ponderadas por el CCI, muestran un compromiso de la supervivencia en el seguimiento para aquellos pacientes que tienen un $CCI \geq 4$ (82,1% vs 94,8% de los pacientes con $CCI < 4$, test del rango logarítmico, $p=0,005$). Su influencia en la mortalidad acumulada se mantiene de forma progresiva durante los dos primeros años, en contraste con la ejercida por la fragilidad y las variables de la VGI, cuyos efectos se aprecian de forma más llamativa dentro del año que sigue a la intervención.

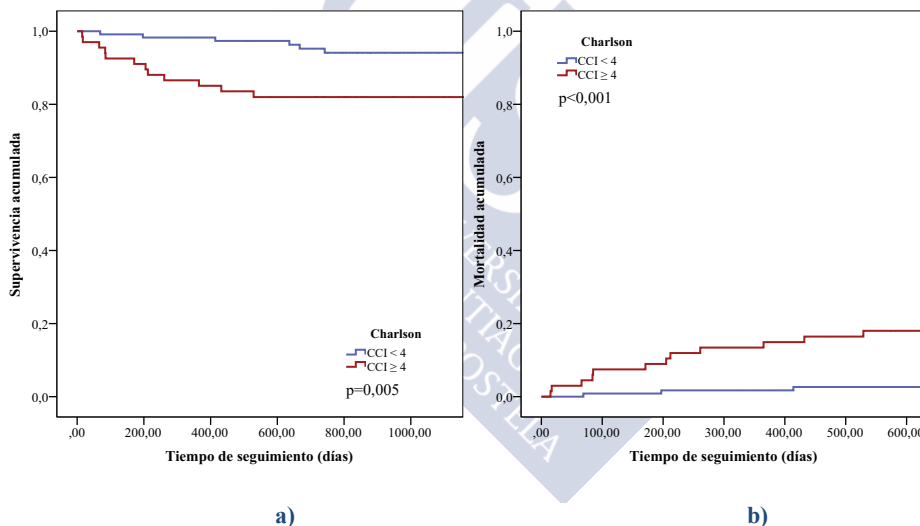


Figura 42-. (a) Supervivencia en el seguimiento tras la sustitución valvular aórtica con o sin revascularización asociada en pacientes ≥ 75 años estratificada según la comorbilidad asociada (CCI). (b) Mortalidad acumulada los dos primeros años para la misma estratificación. Según método de Kaplan-Meier, test del rango logarítmico.

6.6.4 CURVAS DE SUPERVIVENCIA Y OTRAS ENTIDADES

6.6.4.1 FIBRILACIÓN AURICULAR Y ARTERIOPATÍA PERIRFÉRICA

Diez de los 18 pacientes fallecidos durante el seguimiento tenían fibrilación auricular previa a la intervención quirúrgica, lo que implica una supervivencia a los tres años del 79,2% en el grupo de la FA previa frente al 94,1% de los pacientes sin FA preoperatoria (test del rango logarítmico, $p=0,002$).

Al igual que la FA previa, la existencia de arteriopatía periférica resulta en un aumento de la mortalidad en el seguimiento, comprometiendo de forma considerable la supervivencia a tres años (supervivencia del 68,8% en los pacientes con arteriopatía, frente al 92,2% de aquellos que no la tienen, test del rango logarítmico, $p=0,001$).

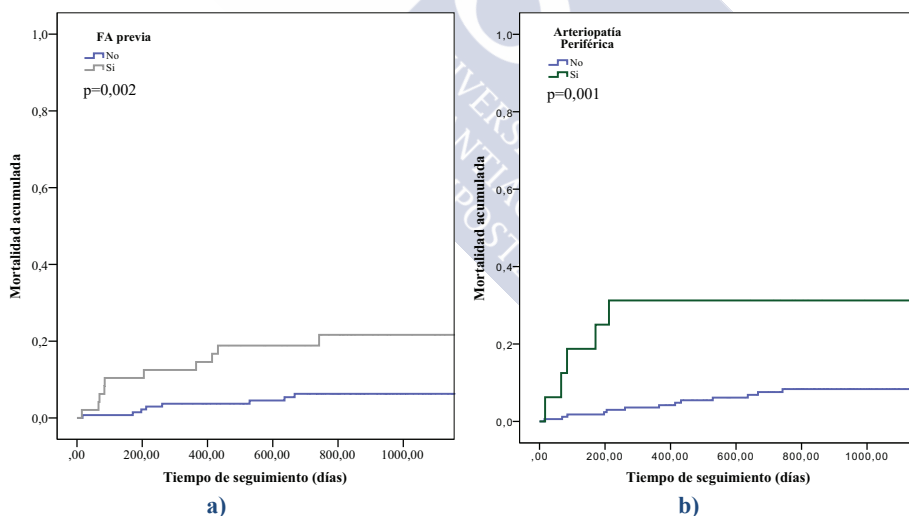


Figura 43-. (a) Mortalidad en el seguimiento estratificada según la presencia de FA preoperatoria. (b) Mortalidad acumulada estratificada por arteriopatía periférica. Según método de Kaplan-Meier, test del rango logarítmico.

6.6.4.2 *DIABETES MELLITUS E INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA*

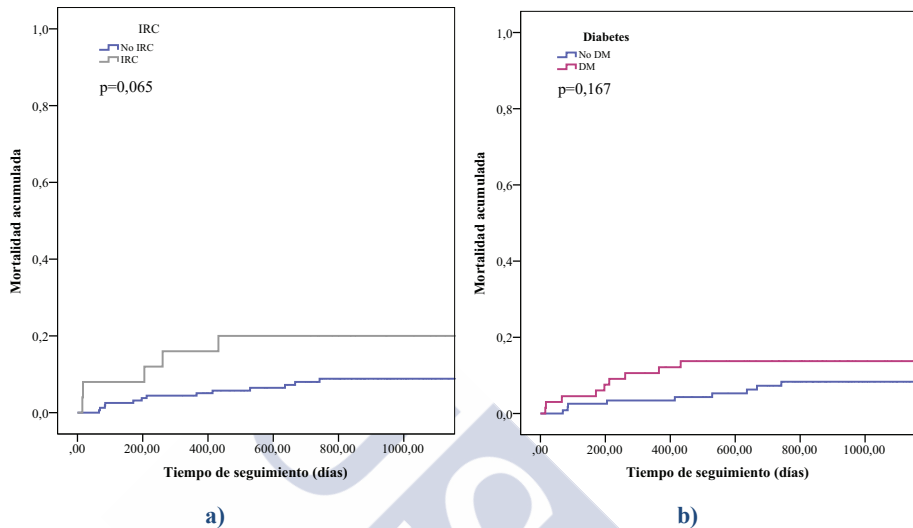


Figura 44-. (a) Mortalidad en el seguimiento estratificada por insuficiencia renal crónica. (b) Mortalidad acumulada estratificada por diabetes mellitus. Según método de Kaplan-Meier, test del rango logarítmico.

A pesar de haber tendido a mayor mortalidad en el seguimiento, en este grupo de pacientes no ha resultado estadísticamente significativa su influencia, para este tamaño muestral.



7 *DISCUSIÓN*





Debido a la emergencia de alternativas de tratamiento para la estenosis aórtica degenerativa y las implicaciones en el coste/efectividad, resulta crítico para un procedimiento como es la cirugía, que el riesgo preoperatorio estimado se aproxime de forma ajustada al riesgo observado y para ello es necesario contar con instrumentos calibrados que permitan identificar a aquellos pacientes que se beneficiarían de una intervención, aquellos que tienen un riesgo prohibitivo, y aquellos que su morbilidad postoperatoria demandaría más recursos en base a sus complicaciones.

Esta discriminación es especialmente compleja en los pacientes ancianos, por la heterogeneidad fenotípica y la dificultad que supone no solo la suma de las enfermedades coexistentes y de su condición geriátrica, sino las interacciones entre ellas (comorbilidad, discapacidad y fragilidad). Este aspecto no puede ser reducido a la estimación de riesgo de un procedimiento en base a la edad cronológica y resulta conveniente la introducción de indicadores de edad biológica (339).

La fragilidad, definida conceptualmente como una capacidad mermada para recuperarse de agentes estresantes o patológicos, como puede ser una intervención quirúrgica, debido a desarreglos relacionados con la edad (340), puede ser considerada uno de estos indicadores.

Este concepto está cobrando una importancia creciente por la necesidad de un mejor entendimiento del estado funcional y de salud de las personas añosas que permita prevenir o al menos retrasar la aparición de la discapacidad y sus consecuencias adversas (341).

Nosotros consideramos que la fragilidad podría tener un papel relevante en la valoración del riesgo en cirugía cardiaca y potencialmente sería incorporable a las valoraciones de riesgo

operatorio (como el EuroSCORE y el STS-PROM) para optimizar la calibración de estos algoritmos y mejorar así la estratificación preoperatoria del riesgo de los pacientes.

En este sentido, las principales guías de tratamiento recomiendan, en sus versiones más recientes, una valoración objetiva de la fragilidad, con el fin de optimizar la selección de pacientes de cara a la exitosa aplicación de algunos procedimientos. En el caso concreto de la estenosis valvular aórtica, se recoge de manera explícita en la actualización de 2017 de las guías de práctica clínica de la AHA/ACC la valoración de la fragilidad como uno de las variables a tener en cuenta para la selección de pacientes en función del tratamiento propuesto (TAVI vs. SVA) (42, 105).

A pesar de que es aceptada por la comunidad científica la necesidad de asumir una valoración objetiva que sustituya a la tradicional evaluación “a ojo”, es igualmente cierto que no hay un claro consenso en cuanto a su definición, lo que supone un impedimento para su implementación en la práctica clínica (342) y la consiguiente validación de un modelo predictivo de eventos adversos además de la dificultad de estimación de la prevalencia en los diferentes estudios ante los múltiples modelos existentes (343).

La valoración de criterios aislados de fragilidad, como puede ser la frecuentemente utilizada velocidad de la marcha, facilita el *screening* y ha mostrado una correlación con resultados operatorios, pero el uso de dominios individuales deriva en una pérdida de especificidad que dificulta la identificación de aquellos pacientes más complejos que pueden experimentar resultados adversos (344, 345). Por ello, son preferibles valoraciones comprensivas de la fragilidad basadas en escalas multidominio, a pesar de que requieren más tiempo.

Es necesaria por tanto, la validación de una definición operativa, suficientemente sencilla que permita su utilización clínica. En este sentido Fried, en el seno del *Cardiovascular Health Study*, propuso una definición basada en la evaluación de cinco dominios, para cada uno de los cuales se ha establecido un criterio (257).

Definición de Fragilidad	
<i>Dominios</i>	<i>Criterio</i>
Estado nutricional	Pérdida de peso
Energía	Extenuación
Actividad física	Actividad en el tiempo libre
Movilidad	Velocidad de la marcha
Fuerza	Fuerza de prensión
Frágil ≥ 3 criterios, Prefrágil 1-2 criterios, Robusto 0 criterios	

Tabla 37.- Definición de fragilidad propuesta por Fried en el CHS: dominios clínicos y criterios utilizados.

Es un conjunto relativamente pequeño y sencillo de marcadores clínicos, y es la definición multidominio de fragilidad más frecuentemente utilizada (340), por lo que ha sido la que adoptamos para definir las cohortes de esta serie.

En base a estos criterios se define un fenotipo de fragilidad que permita identificar a las personas añosas con eventual compromiso en la recuperación tras una sustitución valvular aórtica (346) y riesgo aumentado para resultados adversos.

En 2014 Sepeheri et al. realizaron una revisión sistemática de estudios planteados con el fin de identificar una eventual asociación de la fragilidad con resultados desfavorables tras cirugía cardíaca. Solamente tres estudios (Lee, Sünderman y Afilalo) se realizaron en pacientes sometidos a cirugía cardíaca. De ellos, el de Afilalo, se refería únicamente a eventos adversos en el postoperatorio, no en el seguimiento (347).

En otra revisión sistemática realizada por Kim y cols. en 2016 (346), se han identificado únicamente cinco estudios en los que se haya valorado a medio plazo (más de seis meses) la influencia de la fragilidad, definida como la combinación de múltiples criterios, en los resultados de pacientes sometidos a cirugía cardíaca. Uno de ellos, se refiere a cirugía coronaria aislada. Otros dos, han sido publicados por el mismo grupo aunque utilizando diferentes instrumentos para medir la fragilidad. Solamente el estudio de Ad y cols. utiliza la definición fenotípica de Fried (índice CHS), la misma que adoptamos nosotros para nuestro análisis, si bien el seguimiento ha sido de 12 meses en ese estudio y 36 en el nuestro.

Valoración de Fragilidad y resultados a ≥ 6 meses tras cirugía cardíaca mayor

Autor	Cirugía	Año	n	Edad media	STS medio	Seguimiento	Medida de Fragilidad	Frágiles (%)
Lee	CABG, SVA	2010	3254	66	NR	22	Dependencia/ Demencia	4
Sündermann	CABG, SVA	2014	450	79	4	12	CAF	49
Ad	CABG, SVA	2016	166	74	2	12	Índice CHS	23

CHS: Cardiovascular Health Study, fenotipo Fried.
CAF: Comprehensive Assessment Frailty, (incluye dependencia).

Tabla 38-. Resumen de estudios que incluyen una valoración multidominio de la fragilidad y su influencia en los resultados de más de seis (346).

El grupo europeo de Sünderman y cols. utilizan una valoración de la fragilidad formada por ciertos dominios que han demostrado valor en otros estudios, y proponen un índice (*Comprehensive Assessment of Frailty* –CAF-) que incluye cuatro de los cinco criterios propuestos en el índice CHS (no valora la pérdida no intencional de peso), e incorporan valoraciones de discapacidad y dependencia además de datos bioquímicos sobre los que todavía no existe consenso (348). El estudio canadiense de Lee et al, define la fragilidad en base a la dependencia de ABVD (índice de Katz) e incluye igualmente datos de dependencia en la deambulación y la presencia o no de demencia (349).

7.1 CONTEXTO DEL ESTUDIO: DEFINICIONES ADOPTADAS

7.1.1 ÍNDICE DEL *CARDIOVASCULAR HEALTH STUDY* (CHS): CRITERIOS FENOTÍPICOS DE FRIED

Para la clasificación de las cohortes que conformaron este estudio, decidimos adoptar una definición multidominio con el fin de aumentar la especificidad en la detección de fragilidad y mejorar su comportamiento predictivo durante el seguimiento.

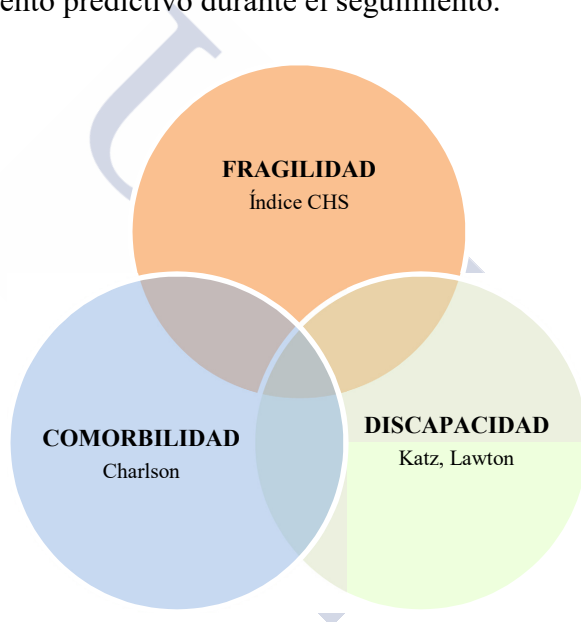


Figura 45.- Diagrama de Venn que muestra el solapamiento de la fragilidad con la discapacidad y con la comorbilidad asociada. [Modificado de Linda Fried, 2001 (257)].

En la mayoría de los estudios existentes, como el de Sündermann o Lee, se consideró la fragilidad como una combinación de limitaciones funcionales y discapacidades y aunque fragilidad y discapacidad pueden coexistir, es cierto que, al igual que ocurre con la

comorbilidad, las tres son entidades diferentes interrelacionadas con áreas de solapamiento (258).

La *International Academy Nutrition and Aging Frailty Task Force* considera que la discapacidad y la comorbilidad deben considerarse dominios aparte de la fragilidad (280), sin embargo todavía hay debate acerca de si la disfunción cognitiva y la dependencia son dominios de la fragilidad o si son moduladores que catalizan la transición de la fragilidad a la discapacidad manifiesta (343). Para minimizar la interrelación entre los tres dominios, en este estudio decidimos realizar una valoración funcional para definir la fragilidad y analizamos de forma independiente la discapacidad y la comorbilidad, así como el estado cognitivo, la depresión y la calidad de vida mediante la valoración geriátrica integral.

Adoptamos la definición de fragilidad mediante el índice propuesto por Fried en el *Cardiovascular Health Study* (CHS), que incluye cinco criterios fácilmente detectables y que no considera características de dependencia.

Discapacidad, comorbilidad asociada clasificada con el índice de Charlson, y otras covariables (estado cognitivo, depresión y calidad de vida) han sido estudiadas de forma independiente de la fragilidad. En la tabla 39 se resumen los índices y escalas utilizados en función de los dominios evaluados.

Índices y escalas utilizados

	Variable medida	Definición resultado adverso
Índice CHS (Fenotipo de Fried)	Fragilidad	Frágil ≥ 3 criterios
Índice de Katz	Dependencia (ABVD)	Dependiente $\geq B$
Índice de Lawton Brody	Dependencia (AIVD)	Dependiente ≤ 4 (m) ≤ 7 (h)
Índice de comorbilidad de Charlson (CCI)	Comorbilidad	CCI ≥ 4
Mini Examen Cognoscitivo de Lobo	Cognitivo	Compromiso cognitivo si MEC < 24
Escala GDS de Yesavage	Depresión	Depresión si Yesavage > 5
EVA del EuroQol-5D	Calidad de vida	EVA < 50 (mediana del grupo)

Tabla 39.- Sumario de índices y escalas utilizados para la definición de las variables de los diferentes dominios analizados en este estudio.

Este modelo solamente ha sido utilizado por Ad y cols. en un estudio para analizar la influencia de la fragilidad en los resultados de la sustitución valvular aórtica a seis meses y cuyos resultados han sido publicados en 2016 (346, 350).

Los criterios propuestos por Fried en el índice del CHS han sido utilizados también para valoración de resultados tras el implante de prótesis transcatóter. En este sentido Ewe en 2010 (351) y Muñoz-García en 2012 (352) aportan resultados a 9 y 11 meses respectivamente.

Se trata de una valoración más laboriosa y demandante de tiempo que la evaluación por dominio único, que consume aproximadamente 15 minutos según los datos publicados (346), pero más reproducible que la valoración de la fragilidad como déficit acumulado o como parte de una valoración geriátrica integral, que puede precisar según el modelo, de 20 minutos de media, como reporta Sündermann en la CAF utilizada en su publicación: definen fragilidad un agregado de 35

criterios en base a los que tiene una prevalencia del 49% de frágiles en su estudio (348).

Valoración de Fragilidad por Índice CHS y resultados a ≥ 6 meses

Autor	Cirugía	Año	n	Edad media	STS medio	Seguimiento (m)	Frágiles (%)
Ad	CABG, SVA	2016	166	74	2	12	23
Ewe	TAVI	2010	147	80	NR	9	33
Muñoz-García	TAVI	2012	133	79	7	11	14
Presente estudio	CABG, SVA	2017	183	81	5	36	31

CHS: Cardiovascular Health Study, criterios fenotípicos de Fried

Tabla 40.- Estudios disponibles con resultados a más de seis meses que utilizaron el índice CHS (Fried) para definir la fragilidad.

Según la definición del índice del CHS de Fried, la prevalencia de fragilidad en la muestra de nuestro estudio fue del 31%, y se corresponde con la descrita por otros autores. Afilalo y cols. reportan una prevalencia del 25% de fragilidad cuando se aplica este mismo índice a los pacientes remitidos para SVA (329). Sin embargo, en nuestra muestra debemos referir que se trata de un grupo de pacientes seleccionados en un equipo de decisión multidisciplinar, el *Heart Team*, en el que los pacientes de más alto riesgo para cirugía y con mayor fragilidad se han remitido para tratamiento transcatóter o tratamiento médico. En nuestra población objeto de estudio, dos pacientes cumplían los cinco criterios de Fried, y otros doce pacientes tenían cuatro de los cinco criterios. Esto supone que el 75,4% de los pacientes frágiles lo eran apenas cumpliendo tres criterios.

7.1.2 VALORACIÓN GERIÁTRICA INTEGRAL. DISCAPACIDAD

Algunos investigadores consideran que las definiciones de fragilidad debieran incorporar, además de la evaluación del estado físico, valoraciones cognitivas, y presencia de depresión.

Sin embargo, en conformidad con lo expuesto anteriormente, fragilidad y discapacidad, a pesar de la interrelación existente, no son conceptos equivalentes. La discapacidad consiste en la dependencia para la realización de actividades básicas y/o instrumentales de la vida diaria (267, 268).

En el diseño del estudio, hemos optado por una valoración independiente de la discapacidad, diferente de la fragilidad, que permita minimizar en el análisis de resultados las áreas de superposición de ambas entidades y estimar las implicaciones que ambas pudieran tener en los resultados adversos de forma ajustada. Para ello hemos valorado la dependencia para actividades básicas de la vida diaria con índice de Katz (267), y la dependencia para actividades instrumentales con el índice de Lawton-Brody (268).

Igualmente se han recogido como covariables en el presente estudio, la función cognitiva, evaluada según la adaptación española del MMSE -Mini Examen Cognoscitivo (MEC), propuesta por Lobo (330)-, y la depresión cuyo *screening* se ha realizado mediante la adaptación del original GDS-30 de Yesavage a una escala de 10-ítems (331) para su análisis independiente, ya que la definición fenotípica del CHS no incluye estas valoraciones.

Existe una versión extendida del índice del CHS, que consta de 7-ítems, ya que añade a los 5 criterios de la escala de fragilidad utilizada en nuestro estudio dos criterios más: los trastornos cognitivos y los emocionales (329).

Por otra parte, hay estudios sin embargo que no consideran la distinción entre fragilidad y discapacidad, y admiten como criterio único para evaluar la fragilidad a la dependencia para AVD. En esta línea Gardner y cols. publican en 2001 un análisis, que incluye solo pacientes sometidos a CABG (353).

La dependencia como parte integrante de una valoración multidominio se ha utilizado también en pacientes sometidos a cirugía cardíaca en el estudio de Lee y cols., estudio que incluye además de la escala Katz, la dependencia en la deambulación y la historia de demencia (349). Del mismo modo el grupo de pacientes de Sündermann (348) considera la dependencia como uno de los criterios del índice de valoración geriátrica integral. También se utilizó en la publicación de Cervera, aunque refiriéndose a CABG aislado (354).

La dependencia como criterio único de fragilidad fue igualmente empleada por Puls y cols. en 2014 y por Cockburn y cols. en 2015 (355, 356) para el análisis de resultados en las intervenciones transcatóter.

Si se considera la dependencia para actividades instrumentales de la vida diaria, únicamente los estudios de Stortecky (357) y Schoenenberger (358) en TAVI utilizan el índice de Lawton para esta valoración. No hay datos en cuanto a la utilización de este índice para la evaluación de resultados tras cirugía cardíaca.

Valoración de Fragilidad como dependencia AVD y resultados a \geq 6 meses

Autor	Cirugía	Año	n	Edad media	STS medio	Seguimiento (m)	Frágiles (%)
Gardner*	CABG	2001	11815	64	NR	7	16
Lee	CABG, SVA	2010	3254	66	NR	22	4
Cervera	CABG	2012	1503	62	7	65	21
Sündermann	CABG, SVA, 15% TAVI	2014	450	79	4	12	49
Presente estudio	CABG, SVA,	2017	183	81	5	36	10**
Puls*	TAVI	2014	300	82	7	18	48
Cockburn*	TAVI	2015	312	81	5	26	NR
Green	TAVI	2013	484	85	11	24	73
Codner	TAVI	2015	360	82	8	23	NR
Stortecky	TAVI	2012	100	84	6	12	49
Schoenenberger	TAVI	2013	119	83	6	6	49

* Índice de Katz de dependencia para AVD, como valoración única. El resto, la dependencia para AVD la integran como parte de valoración geriátrica integral. **Porcentaje de dependientes en nuestro estudio

Tabla 41.- Estudios que valoran fragilidad como dependencia de AVD. Solamente tres de ellos analizan los resultados en función del índice de Katz (ABVD) como valoración única y ninguno de ellos es en SVA en cirugía. No hay referencias a la utilización del Índice de Lawton Brody (AIVD) para el análisis de resultados en cirugía valvular aórtica.

El estudio de Sündermann analiza la influencia de la dependencia en AIVD a partir de una escala de actividad física (salir de paseo, trabajos domésticos y práctica deportiva) (348).

Esta multiplicidad de modelos para definir la fragilidad deriva en una heterogeneidad en las prevalencias reportadas, por la disparidad de criterios empleados en dichas definiciones. Como consecuencia se dificulta la comparación de las muestras analizadas en los respectivos estudios. La prevalencia de pacientes dependientes, tanto para actividades básicas (índice de Katz) como instrumentales de la vida

diaria (índice de Lawton), ha sido del 9,9% respectivamente en la muestra objeto de nuestro estudio.

7.1.3 COMORBILIDAD

La comorbilidad se define como la presencia simultánea de dos o más entidades patológicas en el mismo paciente, situación que aumenta con la edad: afecta al 16% de los mayores de 65 años llegando al 35% en el caso de octogenarios (270). Se conoce que la comorbilidad asociada tiene gran influencia en el pronóstico de estos pacientes (359), de hecho se cuestiona el beneficio real en términos de supervivencia del tratamiento de la valvulopatía aórtica en el caso de pacientes añosos muy comórbidos (360).

Generalmente los ensayos, excluyen pacientes ancianos con comorbilidad asociada, lo que compromete la transferibilidad de los resultados de la población geriátrica, por lo que la evidencia disponible es limitada. Además la morbilidad múltiple dificulta la caracterización de la enfermedad en cuanto a la interpretación sintomática (271).

La valoración de riesgo para la sustitución valvular aórtica se realiza mediante escalas que no incluyen variables que han demostrado influencia en el pronóstico (306).

El CCI se ha comportado como una herramienta predictiva de varios eventos postoperatorios en intervenciones no cardíacas en el anciano, como es la artroplastia de cadera. Se ha relacionado además de con las complicaciones, con los resultados funcionales, con la estancia hospitalaria y con la tasa de readmisión (361).

Igualmente, algunos datos publicados apuntan a que la inclusión en la evaluación preoperatoria del Índice de Comorbilidad de Charlson

(CCI) es útil para predecir eventos en los pacientes sometidos a SVA (362).

Armitage y cols. adaptaron el CCI, utilizando los códigos ICD (*International Classification of Diseases*, novena y décima revisiones) para aumentar la transferibilidad internacional y evitar problemas de clasificación de comorbilidad (la codificación de las patologías en base a la ICD, la convierte en un instrumento potencialmente válido para las comparaciones internacionales). Realizaron una validación del CCI en base a cuatro escenarios, siendo uno de ellos la sustitución valvular aórtica. El CCI mostró, en este estudio, un poder discriminatorio mayor y aumentó la reproducibilidad en comparación con otros índices basados únicamente en la edad, para mortalidad hospitalaria, mortalidad a un año y estancia media. Este índice ha sido validado para considerar la información de comorbilidad obtenida en los registros administrativos de hospitalizaciones previas. En cuanto a la calibración, el CCI mostró una buena correlación entre la mortalidad observada y la mortalidad esperada (363).

Por este motivo decidimos incluirlo en el análisis de resultados y establecer el punto de corte para su análisis como variable discreta $CCI \geq 4$, ya que la media fue $3,3 \pm 1,4$. Hermiller y Martínez-Sellés en sus respectivos estudios consideraron $CCI \geq 5$ para definir el grupo de alto riesgo (364, 365). Hermiller y cols. identificaron el $CCI \geq 5$ como predictor de mortalidad a un año tras implante de TAVI Medtronic Corevalve[®].

Kearney y cols. analizaron el efecto de la comorbilidad categorizada por el CCI en una muestra de 239 pacientes con estenosis aórtica, y demostró ser un predictor independiente de mortalidad (CCI medio 4 ± 2 ; HR: 1,36; $p=0,001$)(362).

En la misma línea, en el estudio de Muñoz- García et al (352), registro español unicéntrico, se evaluó la influencia del CCI en los resultados tras implante de TAVI, y se comportó como una escala de riesgo con mejor estimación predictiva para mortalidad operatoria que el EuroSCORE logístico.

En nuestro estudio también ha habido una buena correlación entre la mortalidad observada y la mortalidad esperada, reforzando la idea de que el CCI presenta una calibración satisfactoria en este grupo de pacientes.

7.2 ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO EN EL PACIENTE ANCIANO

La estimación del riesgo ha asumido un papel central en la selección de pacientes y se recomienda que sea realizado en el seno del comité multidisciplinario del “Heart Team” (46).

Para ello, se utilizan con frecuencia los algoritmos tradicionales de estimación de riesgo, recomendados por la *European Society of Cardiology/European Association for Cardio-Thoracic Surgery* (ESC/EACTS) y por la *American Heart Association/American College of Cardiology* AHA/ACC (44, 46). El EuroSCORE II (calculadora online: <http://www.euroscore.org/calc.html>), es una actualización de una escala desarrollada hace 15 años en pacientes principalmente coronarios, y se aplica indistintamente a cirugía de revascularización, cirugía valvular o cirugía combinada. El STS-PROM (calculadora online: <http://riskcalc.sts.org/stswebriskcalc/#/>), predice tanto el riesgo de muerte como de complicaciones perioperatorias y tiene modelos separados para la cirugía valvular aislada y para la combinada. Existen limitaciones conocidas de estas escalas ya que no consideran aspectos esenciales como la hepatopatía,

la oxigenoterapia domiciliaria, la fragilidad o discapacidad funcional (366), obviando sus potenciales implicaciones en el pronóstico.

Por otra parte, estas escalas, aunque muestran una discriminación aceptable para categorizar grupos de riesgo (324), su calibración es deficiente para la estimación de la mortalidad individual especialmente en pacientes de alto riesgo, en los que el EuroSCORE II sobreestima mientras que el STS infraestima dicho riesgo (266).

Esta inconsistencia en la calibración se confirma en pacientes sometidos a TAVI, y es todavía menos satisfactoria cuando se utiliza el EuroSCORE logístico en pacientes muy añosos (367, 368), que es el más utilizado en pacientes sometidos a cirugía como presentamos en esta serie.

La consideración de la edad cronológica para la estimación de riesgo de un procedimiento, obvia la heterogeneidad y la compleja interdependencia de la condición geriátrica, que pueden según algunos autores tener implicación pronóstica. Por ello aspectos relacionados con el estado físico funcional y la situación cognitiva, además de las comorbilidades no cardíacas, debieran considerarse en la evaluación preoperatoria del paciente de edad avanzada (369).

En esta línea hay autores que promueven que la comorbilidad, la discapacidad y la fragilidad, deberían añadirse a los tradicionales factores de riesgo para la estratificación del mismo (266). Así lo consideran la *European Valve Academic Research Consortium* (VARC), la *Canadian Cardiovascular Society* y la *American Heart Association* (AHA), que apuntan los beneficios clínicos que se obtendrían con una valoración funcional y cognitiva para la selección de pacientes y la asignación de un tratamiento específico (TAVI o SVA quirúrgica), al mismo tiempo que reconocen el inconveniente de

no disponer de una definición operacional y validada de fragilidad (303, 304, 370).

Son múltiples los estudios planteados como generadores de hipótesis en este sentido, como pudiera ser el presente trabajo, en el que si se confirma que la fragilidad, en función de los criterios utilizados para definirla, ejerce influencia en los resultados de la cirugía valvular aórtica, reforzaría la idea de que la inclusión de una valoración preoperatoria de la misma en las escalas de riesgo existentes optimizaría la calibración de las mismas. Esta necesidad de desarrollar y validar una escala específica para la población anciana de alto riesgo es reconocida por diversos autores (266).

7.3 RESULTADOS INMEDIATOS: MORBIMORTALIDAD OPERATORIA

7.3.1 MORTALIDAD OPERATORIA

En la serie objeto de nuestro estudio, el escaso número de eventos ha tenido como consecuencia una mortalidad operatoria baja (1,6%).

Ello se debe a que se trata de una muestra seleccionada de pacientes, todos ellos remitidos a cirugía de forma ambulatoria tras la valoración geriátrica, con la exclusión de pacientes de riesgo más elevado, que en ese periodo fueron propuestos en el “*Heart Team*” para implante de prótesis transcatóter o tratamiento médico.

Además la prioridad emergente, que es un reconocido factor independiente de mortalidad precoz, ha sido un criterio de exclusión en esta serie de pacientes (371).

Resultados similares reflejados en otras series sugieren la influencia benéfica que una indicación precoz del tratamiento quirúrgico tiene en los resultados (372).

Otro factor de consideración es que los resultados de la cirugía valvular aórtica dependen en gran medida de la función ventricular izquierda preoperatoria (351), y en nuestro grupo de pacientes la FEVI media fue de $57,0 \pm 10,7\%$, teniendo apenas el 11,5% de los pacientes una FEVI $<45\%$. Series clásicas atribuyen igualmente un exceso de mortalidad para los pacientes con insuficiencia aórtica previa (133, 373-375) y la prevalencia de insuficiencia aórtica más que moderada en nuestro estudio ha sido solamente del 1,1%.

La escasa morbilidad cardiaca asociada a la estenosis aórtica en este grupo concuerda con lo expuesto en el *Euro Heart Survey*, que señala a la disfunción ventricular izquierda, además de a la edad, como el principal motivo por el que no se considera la intervención quirúrgica en esta patología (359).

En la literatura son varias las referencias que muestran mortalidades operatorias bajas para la sustitución valvular aórtica en pacientes octogenarios, tal y como se recoge en la revisión sistemática de Vasques y cols. (376), en la que se concluye que la edad avanzada *per se* no debe considerarse como una contraindicación en la sustitución valvular aórtica convencional. Los trabajos de Tsai (1,8%), Vermeulen (0,0%), Huber (2,9%) y Malaisrie (2,4%) muestran mortalidades operatorias del mismo orden que la presentada por nosotros (377-380). La serie de Malaisrie consta de 190 pacientes sometidos a SVA de los cuales 41 eran octogenarios, con un único fallecimiento que corresponde a un paciente de más de 80 años (380).

Estos resultados deben interpretarse de forma cautelosa, ya que están condicionados por un sesgo de selección preoperatoria, y

probablemente también de “autoselección” de estos pacientes en base al estado funcional y a las expectativas de vida, de modo que únicamente pacientes ancianos que se encuentran en un estado funcional óptimo llegan a ser sometidos a una intervención quirúrgica.

7.3.1.1 MORTALIDAD OPERATORIA Y FRAGILIDAD

Se sabe que la fragilidad influye en los resultados de las intervenciones quirúrgicas incluyendo la cirugía cardiaca (349, 381, 382). En ese sentido Afilalo y cols. relacionan los resultados adversos de la cirugía valvular aórtica con la lentitud de la marcha (≥ 6 segundos en recorrer 5 metros), atribuyéndole un incremento de morbilidad mayor o mortalidad (382). Este hecho ha servido para que la STS recomendase la incorporación de este indicador, velocidad de la marcha valorada por el test de la marcha de 5 metros, a la base de datos de cirugía cardiaca del adulto (www.sts.org) a partir de la versión 2.73 el 14 de Enero de 2011 (383).

Lee y cols. describen también un incremento de la mortalidad operatoria para los pacientes frágiles, pero la definición adoptada por ellos se relaciona más con la discapacidad que con la fragilidad (dependencia al caminar, dependencia para AVD y demencia), por lo que los resultados no son exactamente comparables con los de este estudio en lo que a fragilidad se refiere (349).

En el análisis realizado por Buellesfeld et al. para el implante de prótesis transcatóter (CoreValve), el único predictor independiente de mortalidad hospitalaria fue el estado funcional preoperatorio del paciente valorado con el índice de Karnofsky (384).

En el presente estudio, los pacientes frágiles según el índice de CHS han tenido una mortalidad operatoria mayor que la de los no frágiles (66,7% vs 30,6%), pero probablemente la escasez de eventos y el

tamaño de la muestra han condicionado la obtención de significación estadística. La baja carga de fragilidad de los pacientes referenciados para cirugía (43 de los 57 pacientes frágiles, cumplían solamente tres de los cinco criterios posibles), indica que se trata de una población muy seleccionada de pacientes ultraseptagenarios, lo que explica en parte, el bajo número de resultados desfavorables en el corto plazo.

En un reciente trabajo con 167 pacientes, Ad y cols. tampoco describen un exceso de mortalidad operatoria entre los pacientes frágiles, si bien y aunque utilizan la misma definición de fragilidad que nosotros, en su serie se incluyen intervenciones coronarias aisladas además de las valvulares, y la edad de inclusión considerada fue de ≥ 65 años. Los resultados de mortalidad operatoria (0,8% en los no frágiles vs. 2,6% los frágiles) han sido similares a los presentados en nuestra serie (0,8% los no frágiles vs 3,5% los frágiles) (350).

7.3.1.2 MORTALIDAD OPERATORIA Y DISCAPACIDAD

Lo mismo ha ocurrido con la discapacidad (índice de Katz e índice de Lawton). En el estudio de Lee y cols. la dependencia para actividades basales de la vida diaria ha sido un predictor de mortalidad hospitalaria (349). En la publicación de Gardner y cols., aunque se refiere a pacientes sometidos a revascularización, se concluye que el estado funcional del paciente es un importante predictor de resultados a medio plazo, mientras que la mayoría de predictores de mortalidad operatoria son variables cardiológicas (353). La dependencia para actividades de la vida diaria, tanto basales como instrumentales en nuestro trabajo muestran una tendencia para presentar mayor mortalidad operatoria pero sin alcanzar la significación estadística, hecho que puede estar explicado al igual que en el caso de la fragilidad por el tamaño de la muestra y la selección de la misma.

7.3.1.3 *MORTALIDAD OPERATORIA Y COMORBILIDAD*

De los tres dominios objeto de estudio, el que más peso ha tenido en los resultados inmediatos en cuanto a mortalidad ha sido la comorbilidad.

Los tres pacientes fallecidos tenían Charlson ≥ 4 ($p=0,048$), siendo el CCI medio de los pacientes que fallecieron dos puntos más elevado que el de los supervivientes (5,3 vs 3,3, $p=0,018$), valores que coinciden con los expuestos por el grupo de Muñoz-García, si bien en su estudio se presentan los resultados precoces pero de más de 30 días tras implante de prótesis transcatóter (CCI de $5,1\pm 2,0$ de los pacientes fallecidos frente al CCI de $3,3\pm 1,8$ de los pacientes supervivientes) (352).

La arteriopatía periférica, más frecuente en pacientes octogenarios, y la insuficiencia renal crónica, al igual que en otras series, en el análisis no ajustado de riesgo, se revelaron como predictores de mortalidad (166, 385).

La mortalidad operatoria (1,6%) fue menor que la estimada por el EuroSCORE II ($8,0\pm 4,6$) y menor, aunque más aproximada, que la estimada por el STS-PROM ($4,9\pm 3,7$), que se ha comportado en este estudio con mayor consistencia en cuanto a la estimación del riesgo absoluto para los pacientes de esta franja etaria, en conformidad con la evidencia publicada, lo que refuerza la idea de la inadecuada calibración, especialmente del EuroSCORE, para la sustitución valvular aórtica (46, 321, 386). De hecho, el STS-PROM medio de los pacientes con mortalidad operatoria ha sido de $9,6\pm 3,2$, lo que permitiría clasificarlos como pacientes de alto riesgo, mientras que los pacientes que sobrevivieron a la intervención pertenecen al estrato intermedio de riesgo con un STS medio de $4,8\pm 3,6$ ($p=0,024$),

sobreestimando la mortalidad, tal y como se describe en otras publicaciones que puede ocurrir (387).

7.3.2 MORBILIDAD OPERATORIA

Con independencia de la herramienta utilizada para definirla, la fragilidad se ha asociado con complicaciones y morbilidad postoperatoria (347, 382). En la serie de Ewe y cols. la fragilidad definida mediante el índice CHS de Fried se comportó como un predictor de complicaciones mayores cardiovasculares tras el implante de TAVI (351).

En nuestro trabajo, utilizando el mismo criterio para definir fragilidad, ha habido una tendencia a mayor incidencia de bajo gasto cardiaco postoperatorio, de ventilación prolongada y de infección profunda entre los pacientes frágiles, pero sin significación estadística. La incidencia de ictus postoperatorio, de insuficiencia renal y de fibrilación auricular ha sido la misma en ambos grupos, al igual que ocurre con los datos publicados por Ad y cols., en cuya serie la fragilidad no ha sido predictiva de morbimortalidad y en la que la incidencia observada de eventos adversos mayores ha sido significativamente menor de la estimada (350).

En nuestro estudio se ha demostrado la asociación entre fragilidad, anemia preoperatoria y arteriopatía periférica, que pueden explicar la mayor incidencia de complicaciones isquémicas gastrointestinales en el postoperatorio como se infiere del análisis univariado no ajustado de los resultados operatorios (3,5% en los pacientes frágiles vs. 0,0% en los no frágiles, $p=0,034$).

7.3.2.1 *TRANSFUSIÓN PERIOPERATORIA*

El envejecimiento demográfico y el aumento de la frecuencia de la anemia en edades avanzadas, han elevado la presión sobre las donaciones de sangre (388). Por otra parte, las complicaciones de transfusiones son más frecuentes entre los individuos añosos, debido entre otros factores a la fragilidad y a la politransfusión (337). Estas complicaciones pueden ser inmediatas o retardadas.

Por ello, y aunque las indicaciones de transfusión responden a criterios principalmente clínicos y no únicamente de laboratorio, los umbrales de transfusión especialmente en el anciano, han evolucionado hacia una estrategia restrictiva. La proporción de pacientes transfundidos en esta muestra es superponible a la publicada cuando se siguen criterios restrictivos de transfusión (hemoglobina 7,5 g/dl): el estudio multicéntrico randomizado TITRe2, publica una tasa de transfusión del 53,4% tras una intervención cardiaca (389). La tasa de transfusión de nuestra muestra ha sido del 54,6%.

En nuestro estudio, la fragilidad no fue estadísticamente significativa en cuanto a los requerimientos transfusionales, si bien los pacientes frágiles se transfundieron en media $1,8 \pm 2,6$ concentrados de hematíes frente a $1,4 \pm 2,0$ los pacientes no frágiles.

Igualmente los pacientes dependientes para las ABVD y para las AIVD han precisado más tratamiento transfusional que los no dependientes aunque tampoco ha resultado estadísticamente significativo ($2,2 \pm 3,7$ los dependientes vs $1,4 \pm 2,0$ los independientes para ABVD y $1,9 \pm 3,0$ los dependientes para AIVD vs $1,5 \pm 2,1$ los independientes). Lee et al publican una mayor proporción de pacientes transfundidos entre los frágiles sometidos a cirugía cardiaca (349).

Entre los factores predictivos de transfusión perioperatoria obtenidos en nuestro análisis está la comorbilidad mayor asociada ($CCI \geq 4$) al igual que ocurre en otros estudios existentes (361, 390), y ha sido

junto con la anemia preoperatoria el principal determinante para la transfusión perioperatoria. Los pacientes con $CCI \geq 4$ se transfundieron $2,3 \pm 3,0$ CH frente a los $1,0 \pm 1,5$ de los pacientes con $CCI < 4$ ($p=0,002$). Los pacientes sin anemia se han transfundido en media $1,1 \pm 1,7$ CH mientras que aquellos diagnosticados preoperatoriamente de anemia han recibido $2,7 \pm 3,0$ CH ($p=0,001$).

Cuando se asocia revascularización a la sustitución valvular aórtica, el perfil de riesgo basal de los pacientes para la transfusión, se modifica. Los pacientes a los que se asoció revascularización en la muestra objeto de estudio tienen mayor grado de vasculopatía periférica (13,6% vs 6,5% de los pacientes sometidos a sustitución valvular aórtica aislada) y diabetes mellitus (44,1% vs 32,2% de la SVA), y al igual que ocurre con otras series publicadas, este hecho resulta determinante, además de los aspectos inherentes al procedimiento, para los requerimientos transfusionales (391). Los pacientes con cirugía combinada se han transfundido en media $2,2 \pm 3,0$ CH mientras que los sometidos a SVA aislada han recibido $1,2 \pm 1,6$ CH de media ($p=0,012$).

7.3.2.2 ESTANCIA EN UCI Y ESTANCIA HOSPITALARIA

En nuestro estudio los pacientes frágiles han precisado en media de 6,5 horas más de estancia en la unidad de cuidados intensivos y 1,2 días más de estancia hospitalaria postoperatoria que los pacientes no frágiles, aunque no se obtuvo significación estadística.

Describimos que el 5,3% de los pacientes frágiles requirieron reingreso en la unidad de cuidados intensivos para optimización de tratamiento, frente al 0,8% de reingresos en la unidad de críticos de los no frágiles, lo que se aproxima a la significación estadística ($p=0,056$). Aunque estos resultados no obtuvieron consistencia estadística, hay una

tendencia a precisar estancias más prolongadas tanto en la reanimación postoperatoria como de hospitalización global.

Lee demostró la utilidad de la fragilidad para la predicción de estancia prolongada tras la cirugía cardíaca, (*odds ratio*= 6,3, intervalo de confianza 95%= 4,2-9,4, $p=0,0001$), si bien, tal y como se expuso anteriormente, incluye la dependencia para actividades de la vida diaria según el índice de Katz en la definición de fragilidad adoptada en su estudio (349). Nuestros pacientes con un índice de Katz $\geq B$ presentaron igualmente estancias superiores en cuidados intensivos ($101,4 \text{ h} \pm 178,5$ vs. $91,5 \pm 142,0$) y estancias hospitalarias postoperatorias más largas ($13,0 \pm 15,9$ vs. $11,7 \pm 14,1$) que las de los pacientes frágiles según la definición de Fried adoptada, que resulta lógico por tratarse de una discapacidad establecida.

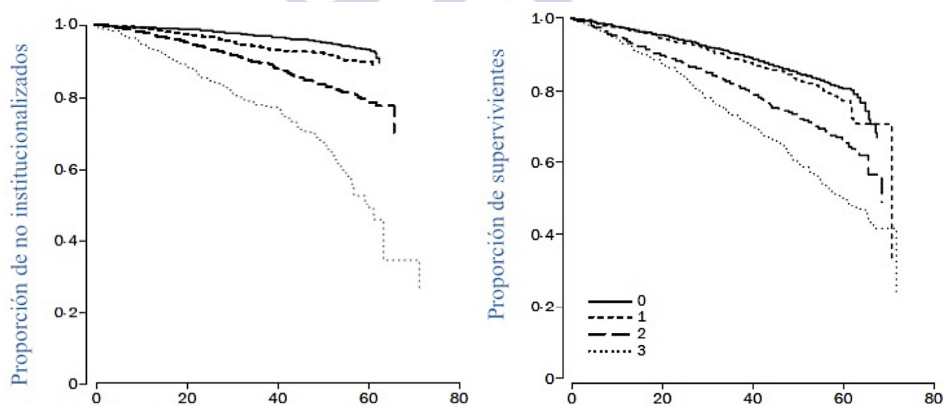
En la serie publicada por Ad y cols. la fragilidad definida por el índice CHS no se relacionó con estancia prolongada en UCI (horas) ni con la estancia global hospitalaria (días) tras la intervención quirúrgica de revascularización miocárdica y/o cirugía valvular. Sin embargo en esta publicación, la fragilidad se asocia a una mayor utilización de instituciones sociosanitarias como puente entre la hospitalización y el alta domiciliaria ($p=0,016$) (350).

En la misma línea, Muñoz García y cols. apuntan a una influencia de los factores no cardiovasculares como el estado funcional en las readmisiones hospitalarias (352).

7.4 RESULTADOS TARDÍOS: SUPERVIVENCIA EN EL SEGUIMIENTO

7.4.1 FRAGILIDAD Y DISCAPACIDAD

En 1999, Rockwood y cols. proponen una definición operativa de fragilidad en base a la *Geriatric Status Scale* (GSS) en función de la cual se cuantifica la fragilidad de los individuos mayores de 65 años que viven en la comunidad estratificándola en cuatro niveles (0, 1, 2 y 3), en el que 0 es la ausencia de fragilidad y 3 es el mayor grado de la misma (319). Según esta definición, que incluye valoración de dependencia, la escala resultó ser un predictor de supervivencia libre de eventos en la comunidad, tal y como se expone en la figura 45.



a) Tiempo hasta institucionalización (meses) b) Tiempo hasta muerte (meses)

Figura 46.- Supervivencia libre de eventos de la población comunitaria mayor de 65 años, en función del grado de fragilidad, ajustada por edad y sexo [tomada de Rockwood y cols (319)].

La investigación de la fragilidad como factor de riesgo para resultados adversos en cirugía cardíaca es relativamente reciente ya que requiere

una evaluación prospectiva en un grupo de pacientes en los que la alternativa al tratamiento convencional, que hasta hace poco tiempo era solamente el tratamiento médico, se asocia a una mortalidad inaceptable.

La aparición de la modalidad transcatóter como alternativa a la cirugía convencional para el implante de prótesis valvulares aórticas ha reavivado el interés por optimizar la predicción de las escalas de riesgo en base a la necesidad de una selección de pacientes más adecuada, no únicamente en base a los resultados inmediatos, si no también para identificar a pacientes con una mortalidad precoz en el seguimiento o aquellos en los que no se produce una mejoría de la calidad de vida, por lo que resulta conveniente conocer la futilidad de la intervención en según que grupo de candidatos al procedimiento (327).

Hasta la fecha solamente hay ocho estudios publicados que valoren la influencia de la fragilidad en los resultados a medio plazo (más de seis meses) (339, 349, 350, 353, 354, 392-394). De ellos solamente cuatro utilizan una evaluación multidominio de la misma (339, 349, 350, 354). Por otra parte dos de estos estudios solamente incluyen intervenciones coronarias (353, 354), por lo que únicamente las series de Lee, la de Sündermann y la de Ad utilizan una evaluación multicomponente de la fragilidad para estudiar su influencia en los resultados a medio plazo de la cirugía valvular aórtica con o sin revascularización asociada (339, 349, 350).

Valoración de la fragilidad en cirugía cardíaca

Estudio	Año	Tipo de intervención	n	Edad media	Valoración de Fragilidad	Incluye Dependencia	Frágiles (%)	Seguimiento (m)	Riesgo Relativo (IC 95%)
Gardner	2001	CABG	11815	64	Un componente	Si	16	7	1,5 (1,1-1,9) ¹
Cervera	2012	CABG	1503	67	Multicomponente	Si	21	65	1,0 (0,7-1,4)
Rapp-Kesek	2010	CABG, SVA	3254	66	Un componente	No	7	22	2,5 (1,3-4,9)
de Arenaza	2012	SVA	1503	62	Un componente	No	51	12	2,6 (0,7-9,4)
Robinson	2013	CABG, SVA	174	73	Un componente	No	70	12	1,8 (0,2-17) ²
Lee	2010	CABG, SVA	3254	66	Multicomponente	Si	4	22	1,5 (1,1-2,2)
Sündermann	2014	CABG, SVA	450	79	Multicomponente	Si	49	12	3,2 (1,6-6,7) ³
Ad	2016	CABG, SVA	166	74	Multicomponente	No	23	12	2,3 (0,3-17,4)
Presente estudio	2017	CABG, SVA	183	81	Multicomponente	No	31	36	1,5 (0,5-4,3) ⁴

¹ 1,5 (1,1-1,9) es el RR del subgrupo con dependencia parcial. Para dependencia total el RR es 2,4 (1,6-3,7)

² 1,8 (0,2-17,) es el RR para la marcha intermedia. Si la marcha es lenta el RR es 6,4 (0,8-55,0)

³ 3,2 (1,6-6,7) es el RR para los pacientes moderadamente frágiles. Si la fragilidad es severa el RR es 3,9 (1,9-8,0)

⁴ 1,5 (0,5-4,3) es el RR en el seguimiento a 36 meses. Si se considera los primeros 12 meses el RR es 3,4 (1,0-11,5)

Tabla 42.-Resumen de los estudios que incluyen la valoración de la fragilidad y los resultados a más de seis meses de intervenciones mayores en cirugía cardíaca (339, 349, 350, 353, 354, 392-394).

En nuestro conocimiento, el estudio que realizamos es la serie existente que tiene mayor seguimiento (3 años) de cuantas utilizan la valoración de fragilidad preoperatoria para pacientes sometidos a cirugía de sustitución valvular aórtica como se muestra en la tabla 42.

Junto con la publicación de Ad y cols., el nuestro es el único estudio que utiliza el índice del CHS propuesto por Fried y que además presenta resultados a más de seis meses, si bien, la edad media de los pacientes en nuestro estudio fue superior (81 vs. 74 años) lo que explica que la proporción de frágiles en nuestra muestra haya sido igualmente más elevada (31% vs. 23%) (350).

En nuestro trabajo se deduce que los efectos de la fragilidad en la supervivencia han sido máximos tras el alta hospitalaria y hasta el primer año de seguimiento, como se demuestra tras el ajuste para las características preoperatorias en el análisis multivariado para mortalidad a los doce meses de la intervención (hazard ratio=3,41; intervalo de

confianza 95%= 1,02-11,45; $p=0,047$), por lo que según esta valoración, la fragilidad se comporta como un predictor independiente de mortalidad en el primer año tras la intervención, como ocurre también con la comorbilidad y la fibrilación auricular previa.

Este aspecto refuerza lo expuesto por Gardner y cols. en un estudio en el que se concluye que las variables no cardíacas, entre ellas el estado funcional, tienen más influencia en los resultados a medio plazo que en los resultados inmediatos, cuya influencia está principalmente determinada por la comorbilidad cardiológica (353).

Índice CHS como predictor independiente de mortalidad

Estudio	Tipo de intervención	Definición Fragilidad	Edad media	Pacientes (n)	Frágiles (%)	Seguimiento (m)	Riesgo Relativo 12 meses HR, IC 95%	Riesgo Relativo 36 meses HR, IC 95%	Supervivencia acumulada (Kaplan-Meier)*
Ad	CABG, SVA	Índice CHS	74	166	23	12	2,3 (0,3-17,4), $p=0,426$	-	93,7% vs. 97,3%, $p=0,234$
Presente estudio	CABG, SVA	Índice CHS	81	183	31	36	3,4 (1,0-11,5), $p=0,047$	1,5 (0,5-4,4), $p=0,466$	84,2% vs. 92,9%, $p=0,049$

* Expresada frágiles vs. no frágiles

Tabla 43.- Comparativa del presente estudio con el publicado hasta la fecha que valora la implicación de la fragilidad según el índice CHS (Fenotipo de fragilidad de Fried) en los resultados a medio plazo tras cirugía cardíaca.

Si consideramos este momento del seguimiento (12 meses) nuestros resultados difieren con los obtenidos por Ad y cols. ya que en su análisis no encuentran diferencias en la supervivencia al año tras el ajuste realizado en el modelo de Cox (hazard ratio= 2.28; intervalo de confianza 95%= 0,30-17,43; $p=0,426$). Tampoco obtuvieron diferencias mediante el método de Kaplan-Meier en el análisis de supervivencia acumulada a un año para pacientes frágiles *versus* los no frágiles (93,7% vs. 97,3%, $p=0,234$).

Es necesario referir que en dicha publicación, un subanálisis realizado con la velocidad de la marcha como criterio único, tampoco se asoció

con eventos adversos postoperatorios tanto precoces como en el seguimiento. Este aspecto contrasta con lo expuesto por Afilalo y cols. que atribuye un exceso de 11% de mortalidad a 30 días por cada disminución de 0,1 m/s en la velocidad de la marcha (345) y con lo obtenido por otros grupos en los que las alteraciones de la velocidad sí han resultado relevantes para resultados desfavorables en el seguimiento a 12 meses (393, 394). Una explicación posible sería un sesgo de selección que derive en una baja carga de fragilidad de la población objeto de estudio, ya que la serie de Ad y cols. incluyen pacientes de edad superior a 65 años y una edad media de 74 años.

De los ocho estudios anteriormente mencionados, en todos ellos a excepción del de Cervera y cols. y del de Ad y cols. la fragilidad ha sido un factor independiente de supervivencia reducida en el medio plazo (339, 349, 350, 353, 354, 392-394).

Fragilidad como predictor independiente de mortalidad a medio plazo

Estudio	Tipo de intervención	Definición Fragilidad	Incluye Dependencia	Fragiles (%)	Seguimiento (m)	Fragilidad predictor independiente de mortalidad
Gardner	CABG	Discapacidad (Katz)	Si	16	7	Si
Cervera	CABG	Índice Cervera	Si	21	65	No
Rapp-Kesek de Arenaza	CABG, SVA	Nutricional	No	7	22	Si
Robinson	SVA	Movilidad	No	51	12	Si
Lee	CABG, SVA	Movilidad	No	70	12	Si
Sündermann	CABG, SVA	Índice de Lee	Si	4	22	Si
Ad	CABG, SVA	Índice CAF	Si	49	12	Si
Presente estudio	CABG, SVA	Índice CHS	No	23	12	No
		Índice CHS	No	31	36	Si (1 año), No 3 (años)*

* A tres años la dependencia para actividades instrumentales de la vida diaria resultó predictor independiente de mortalidad pero no la fragilidad

Tabla 44.- Resumen de los estudios que incluyen la valoración de la fragilidad como predictor de mortalidad a medio plazo y resultados obtenidos en función de las definiciones adoptadas.

Los resultados que obtuvimos al año de seguimiento en la muestra analizada, variaron cuando realizamos el análisis multivariado en el seguimiento a tres años: la fragilidad ha dejado de ser un factor independiente de mortalidad, y sí lo ha sido la dependencia para actividades instrumentales de la vida diaria valorada por índice de Lawton-Brody (hazard ratio= 2.88; intervalo de confianza 95%= 1,01-8,25; p=0,048).

Este hecho puede explicarse porque el síndrome de fragilidad consiste en una vulnerabilidad ante estímulos estresantes, vulnerabilidad que puede limitarse en el plano temporal mediante la adopción de medidas preventivas encaminadas a impedir la progresión hacia la discapacidad, con la consiguiente disminución del papel que este síndrome desempeña en el pronóstico tras una intervención quirúrgica.

El análisis de las curvas de Kaplan-Meier muestran en nuestro estudio la mayor incidencia de mortalidad del procedimiento en el primer año, especialmente en los tres primeros trimestres tras la intervención. En el resto del seguimiento, en esta serie, la influencia del fenotipo de fragilidad en la supervivencia se atenúa.

La fragilidad es un estado de prediscapacidad en el que se puede actuar con medidas preventivas y de rehabilitación para evitar que sobrevenga la discapacidad que es una condición irreversible (395).

En ese sentido la rehabilitación cardíaca trabaja algunos componentes de la fragilidad, y ayuda a recuperar la capacidad funcional, la capacidad de ejercicio y el bienestar psicosocial, lo que tiene implicaciones al aumentar el nivel de independencia y disminuir la mortalidad (396). Este pudiera ser un motivo por el que la influencia de la fragilidad en la supervivencia durante el seguimiento se reduce a partir del primer año.

Este hecho contrasta con los resultados obtenidos cuando se valora la influencia que la discapacidad ejerce en el pronóstico, que condiciona la supervivencia en fases más tardías del seguimiento, en línea con lo propuesto en el estudio de Gardner y cols. (353).

En consonancia con ello, nosotros demostramos en nuestro modelo de análisis multivariado, que la dependencia para actividades instrumentales de la vida diaria valorada con el índice de Lawton-Brody ha sido, en esta serie de pacientes, un predictor independiente de mortalidad a los tres años (hazard ratio=2,89; intervalo de confianza 95%= 1,01-8,25; p=0,048).

A diferencia de la edad cronológica, que en nuestro estudio no ha resultado ser un factor de riesgo independiente para mortalidad, tanto la fragilidad como la discapacidad han resultado predictores independientes de una supervivencia disminuida en el seguimiento, lo que explica que tomando exclusivamente como indicador a la edad biológica se contribuye a la deficiente calibración de las escalas de riesgo tradicionales en este grupo de pacientes mayores de 75 años.

Estos resultados coinciden con los presentados por Muñoz García et al, en cuyo estudio, realizado en pacientes a los que se implantó prótesis transcatéter CoreValve[®], la mortalidad hospitalaria estuvo influenciada únicamente por la existencia de complicaciones vasculares, y paralelamente a lo obtenido en nuestra serie, el peor estado funcional preoperatorio valorado en su caso mediante el índice de Karnofsky, y la comorbilidad asociada, se relacionaron con la mortalidad más allá de los 30 días (352).

7.4.2 ÍNDICE DE COMORBILIDAD DE CHARLSON

Algunos de los predictores de mortalidad entre los 30 días y un año tras la intervención, sea quirúrgica o transcatéter, no forman parte de

las valoraciones convencionales de riesgo (STS-PROM y EuroSCORE). Estos predictores son la fragilidad, la discapacidad y la comorbilidad asociada (364).

En lo que concierne a la comorbilidad múltiple, algunas entidades no convencionales, como pueden ser la hepatopatía o la oxigenoterapia domiciliaria, no han sido integradas en los algoritmos clásicos de decisión, aunque estos factores, entre otros, son considerados por el *Heart Team* para la toma de decisiones.

El índice de comorbilidad de Charlson ha demostrado ser un potente predictor independiente relacionado con el pronóstico en diferentes áreas de las enfermedades cardiovasculares, como son el ictus isquémico (397) y de forma más específica la estenosis aórtica, tal y como se recoge en el *Euro Heart Survey*, en donde se describe que el CCI fue el mayor determinante de mortalidad a un año (359).

El CCI ha sido descrito como predictor de eventos tras las intervenciones quirúrgicas, sean cirugías no cardíacas (398) o también en intervenciones de sustitución valvular aórtica (362).

La importancia de la comorbilidad múltiple en el pronóstico de pacientes sometidos a SVA ha sido demostrada en varias series (221, 399), pudiendo comprometer la obtención del beneficio perseguido con la intervención en pacientes con elevado índice de Charlson (362).

Hermiller y cols. en un estudio planteado para el análisis de resultados en TAVI (Medtronic CoreValve[®] U.S. Pivotal Trial) obtuvieron que la comorbilidad severa, índice de Charlson ≥ 5 , fue un predictor de mortalidad (hazard ratio=1,51; intervalo de confianza 95%= 1,24-1,83)(364).

En un registro prospectivo que incluye a 928 pacientes ≥ 80 años con estenosis aórtica severa sintomática, Martínez-Sellés y cols. describen

igualmente un índice de Charlson ≥ 5 como un factor independiente de mal pronóstico. El CCI medio en su serie fue de $3.0 \pm 1,7$.

Influencia del Índice de comorbilidad de Charlson

Estudio	Año	Tipo de intervención	n	Edad media	CCI de riesgo	Seguimiento (m)	Riesgo Relativo (IC 95%)
Kearney	2012	SVA	239	74	$\geq 5^*$	96	1,3 (1,2-1,4)
Muñoz-García	2012	TAVI	162	79	Variable continua	12	1,4 (1,1-1,9)
Hermiller	2016	TAVI	3687	83	≥ 5	12	1,27 (1,0-1,7)
Presente estudio	2017	CABG, SVA	183	81	≥ 4	36	3,1 (1,2-8,4)

* Ajustado por edad: se añade un punto por cada década a partir de los 40 años

Tabla 45.- Resumen de estudios que valoran influencia de CCI en resultados a medio plazo.

Muñoz García y cols. presentan en su serie de pacientes sometidos a implante de TAVI, que además del deterioro funcional preoperatorio, el índice de comorbilidad de Charlson, ha sido el único predictor de mortalidad después de 30 días del procedimiento (hazard ratio= 3,2, intervalo de confianza 95%= 1,4-1,9; $p < 0,01$; CCI medio $3,6 \pm 1,9$).

En línea con lo publicado, los datos de nuestra serie presentan una carga de comorbilidad similar (CCI medio de $3,3 \pm 1,4$) y el índice de Charlson ≥ 4 se ha mostrado en esta muestra como el indicador con mayor asociación a un resultado precoz desfavorable (mortalidad operatoria, transfusión, estancia en UCI, reingreso en UCI y estancia hospitalaria; $p < 0,05$).

En el seguimiento tras el ajuste en el modelo de análisis multivariado, el CCI resultó ser un predictor independiente de mortalidad tanto a un año (hazard ratio= 6,6; intervalo de confianza 95%= 1,4-30,9; $p = 0,016$) como a los tres años (hazard ratio= 3,2, intervalo de confianza 95%= 1,2-8,3; $p = 0,024$), confirmando lo expuesto en la

literatura acerca de la implicación que éste índice tiene en la esperanza de vida de los pacientes con estenosis valvular aórtica y en aquellos sometidos a una intervención quirúrgica.

El efecto que ejerce en la supervivencia acumulada, tal y como se aprecia en las curvas de Kaplan-Meier, es más sostenido en el tiempo que aquel debido a la fragilidad que, como se ha descrito, se limita principalmente al primer año tras la intervención.

7.4.3 FIBRILACIÓN AURICULAR

La fibrilación auricular preoperatoria es un reconocido factor de riesgo independiente para mortalidad tras la sustitución valvular aórtica (375): reduce la supervivencia observada en pacientes con lesión valvular aórtica intervenida. Hay series que atribuyen a la FA un exceso de mortalidad de hasta el 42% a 10 años (373). Esto parece deberse a un mayor riesgo tromboembólico / hemorrágico, daño miocárdico más avanzado, deterioro hemodinámico o desregulación de la frecuencia cardiaca durante el descanso o el ejercicio (400). Este aspecto influye negativamente en la recuperación de la morfología y geometría del ventrículo izquierdo, y contribuye al desarrollo de insuficiencia cardiaca postoperatoria (401, 402).

En nuestro estudio, la fibrilación auricular, junto con la discapacidad y la comorbilidad múltiple han sido los únicos predictores independientes de mortalidad en el modelo propuesto.

De acuerdo entonces con lo expuesto, los resultados obtenidos en la muestra objeto de estudio son consistentes con la evidencia publicada y la fibrilación auricular previa a la intervención se comportó como un factor independiente para mortalidad en el seguimiento tras el ajuste en el modelo de análisis multivariado realizado mediante regresión de

Cox (hazard ratio= 3,3, intervalo de confianza 95%= 1,0-10,3; p=0,014),

Ha sido la única comorbilidad cardiológica que ha resultado relevante en los resultados a medio plazo, lo cual refuerza la importancia de esta arritmia como marcador de cardiopatía avanzada en ausencia de otras condiciones cardiológicas adversas como son grados avanzados de disfunción ventricular o presencia de estadios más severos de hipertensión pulmonar.

7.5 LIMITACIONES DEL ESTUDIO

El estudio realizado tiene diversas limitaciones, algunas de las cuales ya han sido insinuadas en el apartado Discusión.

La definición de fragilidad necesita la validación en una amplia variedad cultural, económica, étnica y clínica. La definición propuesta por Fried en el índice del *Cardiovascular Health Study* se ha desarrollado en la población norteamericana, que tiene unos estándares diferentes a la realidad española, y pudiera sobreestimar la prevalencia de la fragilidad en nuestra serie (257).

Además, la utilización de la definición operacional del índice CHS de Fried como una variable dicotómica puede afectar a su sensibilidad y reducir su potencia cuando se examina en relación con los resultados de la cirugía cardiaca (350). La validación de medidas de fragilidad que permitan graduarla como una variable continua pudiera tal vez mejorar el valor predictivo.

El tamaño de la muestra (183 pacientes), pudiera haber condicionado el poder estadístico y con ello la obtención de resultados significativos, principalmente los eventos relacionados con los resultados precoces. Es posible que con una muestra

considerablemente mayor, el índice de fragilidad del CHS hubiera tenido asociaciones estadísticamente más robustas con los resultados tras el análisis multivariado.

Durante el periodo de realización de este estudio, pacientes de alto riesgo quirúrgico, tras un proceso selectivo realizado por el organismo multidisciplinar "*Heart Team*", se han encaminado hacia otras modalidades de tratamiento, como son el implante de TAVI o el tratamiento médico, lo que tiene como consecuencia que la proporción de pacientes con fragilidad, dependencia y alta comorbilidad sea menor en esta muestra que en la población total de pacientes de edad avanzada con estenosis aórtica. Al tratarse de una muestra seleccionada de pacientes se obtienen una baja tasa de eventos postoperatorios, lo que condiciona la reproductibilidad de los resultados en otros grupos de pacientes de la misma edad.

Otro aspecto limitante es que constituye un registro exhaustivo, ya que se trata de pacientes valorados de forma ambulatoria, con lo que aquellos intervenidos durante un ingreso hospitalario en el que se le diagnostica la enfermedad no han sido objeto de una valoración geriátrica previa y por tanto se han visto excluidos del estudio. Lógicamente este grupo de pacientes pudiera tener grados de fragilidad más avanzados que la población de nuestro estudio y podría haber condicionado los resultados obtenidos.

7.6 FORTALEZAS DEL ESTUDIO

Por otra parte, este estudio tiene diversas fortalezas, algunas de las cuales se citan a continuación:

Se trata de un estudio prospectivo.

La existencia de un *Heart Team* permite la valoración completa y multidisciplinar de los pacientes.

La presencia de un geriatra en el *Heart Team* permitió que la valoración geriátrica fuese realizada por personal experto.

La información de la base de datos de estenosis aórtica ha sido validada y revisada por diferentes investigadores.

La existencia de una historia clínica electrónica permite revisar de forma detallada y fiable la información. La disponibilidad, igualmente, de bases de datos específicas de cirugía cardíaca, de perfusión y de cardiología de intervención incrementa la información disponible y posibilita contrastar las fuentes.

Se han utilizado medidas estandarizadas tanto para la valoración de fragilidad, dependencia y comorbilidad como para la definición de resultados (STS y VARC-2).

Esta cohorte pertenece a un registro de pacientes con estenosis aórtica severa que incluye también tratamiento con prótesis transcatóter así como tratamiento médico. Dicho registro ha sido objeto de diferentes análisis e investigaciones presentadas en diversos congresos y publicaciones por el equipo investigador.



8 *CONCLUSIONES*





1. La sustitución valvular aórtica en pacientes mayores de 75 años con estenosis aórtica severa es un procedimiento seguro que presenta una elevada tasa de éxito y una mortalidad operatoria más baja de lo esperado con las escalas de riesgo tradicionales.
2. La mortalidad operatoria en este grupo de pacientes está fundamentalmente influenciada por la comorbilidad múltiple asociada, si bien la fragilidad y la discapacidad presentan igualmente una tendencia a resultados desfavorables y a estancias más prolongadas.
3. Los resultados a medio plazo dependen de las características funcionales de los pacientes y de su comorbilidad asociada. La mortalidad a medio plazo se relaciona con el índice de fragilidad del *Cardiovascular Health Study*, con el índice de dependencia de Lawton-Brody y con el índice de comorbilidad de Charlson.
4. La fragilidad definida mediante el índice del *Cardiovascular Health Study* de Fried tiene más repercusión en los resultados a medio plazo que la edad cronológica, que la diabetes y que otras comorbilidades aisladas específicas.
5. La fragilidad es un indicador de edad biológica de los pacientes y su valoración se aproxima a la mortalidad observada en el seguimiento en mayor medida que lo hacen las escalas de valoración de riesgo tradicionales. Este aspecto justificaría la incorporación de su evaluación preoperatoria junto con la edad numérica para la estimación de resultados a medio plazo.

6. El efecto de la fragilidad en la mortalidad ha sido máximo en primer año del seguimiento, por lo que la adopción de medidas preventivas que impidan la evolución de fragilidad a discapacidad establecida podrían mejorar el pronóstico vital de estos pacientes.
7. La discapacidad valorada mediante la dependencia para actividades instrumentales de la vida diaria con el índice de Lawton-Brody, se comporta como un predictor independiente de mortalidad en una fase más tardía del seguimiento que la fragilidad.
8. El índice de comorbilidad de Charlson es un importante factor de riesgo de morbimortalidad para este procedimiento y en este grupo de pacientes, ya que ha sido el principal predictor de resultados adversos en cualquier momento del seguimiento.



9 ANEXO





9.1 ÍNDICES Y ESCALAS

Índice de Katz (Actividades básicas de la vida diaria)	
Baño	
Independiente	Se baña enteramente solo, o recibe ayuda únicamente en alguna zona concreta (ej. la espalda)
Dependiente	Necesita ayuda para lavarse en más de una zona del cuerpo, o bien para entrar o salir de la bañera o ducha
Vestido	
Independiente	Coge la ropa y se la pone él solo, puede abrocharse (se excluye atarse los zapatos o poner las medias)
Dependiente	No se viste por sí mismo, o permanece parcialmente vestido
Uso del WC	
Independiente	Va al WC solo, se arregla la ropa y se limpia el solo
Dependiente	Precisa ayuda para ir al WC y/o para ir a limpiarse
Movilidad	
Independiente	Se levanta y se acuesta de cama él solo, se levanta y se sienta de una silla solo, se desplaza sólo
Dependiente	Necesita ayuda para levantarse y/o acostarse, de la cama y/o de la silla. Necesita ayuda para desplazarse o no se desplaza.
Continencia	
Independiente	Control completo de la micción y defecación.
Dependiente	Incontinencia parcial o total de la micción o defecación.
Alimentación	
Independiente	Come solo, lleva alimento solo desde el plato a la boca (se excluye cortar los alimentos).
Dependiente	Necesita ayuda para comer, no come solo o requiere alimentación enteral.
A: Independiente para todas las funciones.	
B: Independiente para todas menos una cualquiera.	
C: Independiente para todas menos baño y otra cualquiera.	
D: Independiente para todas menos baño, vestido y otra cualquiera.	
E: Independiente para todas menos baño, vestido, uso WC y otra cualquiera.	
F: Independiente para todas menos baño, vestido, uso WC, movilidad y otra cualquiera.	
G: Dependiente en todas las funciones.	

Tabla 46.- Índice de Katz para actividades básicas de la vida diaria

Índice de Lawton Brody para AIVD	
Capacidad para usar el teléfono	
Utiliza el teléfono por iniciativa propia	1
Es capaz de marcar bien algunos números familiares	1
Es capaz de contestar al teléfono, pero no de marcar	1
No es capaz de usar el teléfono	0
Hacer compras	
Realiza independientemente todas las compras necesarias	1
Realiza independientemente pequeñas compras	0
Necesita ir acompañado para hacer cualquier compra	0
Totalmente incapaz de comprar	0
Preparación de la comida	
Organiza, prepara y sirve las comidas por sí solo adecuadamente	1
Prepara adecuadamente las comidas si se le proporcionan los ingredientes	0
Prepara, calienta y sirve las comidas, pero no sigue una dieta adecuada	0
Necesita que le preparen y sirvan las comidas	0
Cuidado de la casa	
Mantiene la casa solo o con ayuda ocasional para trabajos pesados	1
Realiza tareas ligeras, como lavar los platos o hacer las camas	1
Realiza tareas ligeras, pero no puede mantener un adecuado nivel de limpieza	1
Necesita ayuda en todas las labores de la casa	1
No participa en ninguna labor de la casa	0
Lavado de la ropa	
Lava por sí solo toda su ropa	1
Lava por sí solo pequeñas prendas	1
Todo el lavado de ropa debe ser realizado por otra persona	0
Uso de Medios de Transporte	
Viaja solo en transporte público o conduce su propio coche	1
Es capaz de coger un taxi, pero no usa otro medio de transporte	1
Viaja en transporte público cuando va acompañado por otra persona	1
Sólo utiliza el taxi o el automóvil con ayuda de otros	0
No viaja	0
Responsabilidad respecto a su medicación	
Es capaz de tomar su medicación a la hora y con la dosis correcta	1
Toma su medicación si la dosis le es preparada previamente	0
No es capaz de administrarse su medicación	0
Manejo de sus asuntos económicos	
Se encarga de sus asuntos económicos por sí solo.	1
Realiza las compras de cada día, pero necesita ayuda en las grandes compras, bancos...	1
Incapaz de manejar dinero	0

Dependiente para AIVD si ≤ 4 en hombres y ≤ 7 en mujeres

Tabla 47.- Índice de Lawton-Brody para actividades instrumentales de la vida diaria.

Mini examen cognoscitivo de Lobo (MEC)		
Orientación temporal		
Día	0	1
Fecha	0	1
Mes	0	1
Estación	0	1
Año	0	1
Orientación Espacial		
Hospital o lugar	0	1
Planta	0	1
Ciudad	0	1
Provincia	0	1
Nación	0	1
Fijación		
Repita 3 palabras (repita hasta que aprenda)		
Peseta	0	1
Caballo	0	1
Manzana	0	1
Concentración y cálculo		
Si tiene 30 pesetas y me va dando de 3 en 3, ¿cuántas le van quedando?		
Repita estos números: 5-9-2 (hasta que los aprenda)	0	1 2 3 4 5
Ahora hacia atrás	0	1 2 3
Memoria		
¿Recuerda las 3 palabras que le he dicho antes?	0	1 2 3
Lenguaje		
Mostrar un bolígrafo, ¿qué es esto?	0	1
Repetirlo con el reloj	0	1
Repita esta frase: «En un trigal había 5 perros»	0	1
Una manzana y una pera son frutas, ¿verdad?		
¿Qué son el rojo y el verde?	0	1
¿Qué son un perro y un gato?	0	1
Coja este papel con la mano derecha, dóblelo y póngalo encima de la mesa	0	1 2 3
Lea esto y haga lo que dice:	0	1
Cierre los ojos		
Escriba una frase	0	1
Copie este dibujo	0	1

Deterioro cognitivo:

< 23 puntos en población geriátrica con escolaridad normal.

< 20 puntos en población geriátrica con baja escolaridad o analfabetismo.

Tabla 48. - Mini examen cognoscitivo adaptado por Lobo.

Escala de depresión geriátrica de Yesavage		
En general ¿está satisfecho con su vida?	Si=0	No=1
¿Ha abandonado muchas de sus tareas y aficiones?	Si=1	No=0
¿Siente que su vida está vacía?	Si=1	No=0
¿Se siente con frecuencia aburrido?	Si=1	No=0
¿Se encuentra de buen humor la mayor parte del tiempo?	Si=0	No=1
¿Teme de algo malo que pueda ocurrirle?	Si=1	No=0
¿Se siente feliz la mayor parte del tiempo?	Si=0	No=1
¿Con frecuencia se siente desamparado / desprotegido?	Si=1	No=0
¿Prefiere quedarse en casa más que salir y hacer cosas nuevas?	Si=1	No=0
¿Cree que tiene más problemas que la mayoría de la gente?	Si=1	No=0
En este momento ¿Piensa que es estupendo estar vivo?	Si=0	No=1
Actualmente ¿se siente un inútil?	Si=1	No=0
En este momento ¿piensa que su situación es desesperada?	Si=1	No=0
¿Se siente lleno de energía?	Si=0	No=1
¿Cree que la mayoría de la gente está en mejor situación que usted?	Si=1	No=0

Normal= 0-5, Probable depresión= 6-9, Depresión establecida ≥ 10

Tabla 49.- Escala de depresión geriátrica de Yesavage.

Índice de comorbilidad de Charlson

Infarto de miocardio: debe existir evidencia en la historia clínica de que el paciente fue hospitalizado por ello, o bien evidencias de que existieron cambios en enzimas y/o en ECG	1
Insuficiencia cardíaca: debe existir historia de disnea de esfuerzos y/o signos de insuficiencia cardíaca en la exploración física que respondieron favorablemente al tratamiento con digital, diuréticos o vasodilatadores. Los pacientes que estén tomando estos tratamientos, pero no podamos constatar que hubo mejoría clínica de los síntomas y/o signos, no se incluirán como tales	1
Enfermedad cerebrovascular: pacientes con AVC con mínimas secuelas o AVC transitorio	1
Demencia: pacientes con evidencia en la historia clínica de deterioro cognitivo crónico	1
Enfermedad respiratoria crónica: debe existir evidencia en la historia clínica, en la exploración física y en exploración complementaria de cualquier enfermedad respiratoria crónica, incluyendo EPOC y asma	1
Enfermedad del tejido conectivo: incluye lupus, polimiositis, enf. mixta, polimialgia reumática, arteritis células gigantes y artritis reumatoide	1
Úlcera gastroduodenal: incluye a aquellos que han recibido tratamiento por un úlcus y aquellos que tuvieron sangrado por úlceras	1
Hepatopatía crónica leve: sin evidencia de hipertensión portal, incluye pacientes con hepatitis crónica	1
Diabetes: incluye los tratados con insulina o hipoglucemiantes, pero sin complicaciones tardías, no se incluirán los tratados únicamente con dieta	1
Hemiplejia: evidencia de hemiplejia o paraplejia como consecuencia de un AVC u otra condición	2
Insuficiencia renal crónica moderada/severa: incluye pacientes en diálisis, o bien con creatininas >3 mg/dl objetivadas de forma repetida y mantenida	2
Diabetes con lesión en órganos diana: evidencia de retinopatía, neuropatía o nefropatía, se incluyen también antecedentes de cetoacidosis o descompensación hiperosmolar	2
Tumor o neoplasia sólida: incluye pacientes con cáncer, pero sin metástasis documentadas	2
Leucemia: incluye leucemia mieloide crónica, leucemia linfática crónica, policitemia vera, otras leucemias crónicas y todas las leucemias agudas	2
Linfoma: incluye todos los linfomas, Waldstrom y mieloma	2
Hepatopatía crónica moderada/severa: con evidencia de hipertensión portal (ascitis, varices esofágicas o encefalopatía)	3
Tumor o neoplasia sólida con metástasis	6
Sida definido: no incluye portadores asintomáticos	6

En general, se considera ausencia de comorbilidad: 0-1 puntos, comorbilidad baja: 2 puntos y alta >3 puntos. Predicción de mortalidad en seguimientos cortos (<3 años); índice de 0: (12% mortalidad/año); índice 1-2: (26%); índice 3-4: (52%); índice >5: (85%). En seguimientos prolongados (>5 años), la predicción de mortalidad deberá corregirse con el factor edad, tal como se explica en el artículo original (Charlson M, J Chron Dis 1987; 40: 373-83).

Tabla 50.- Índice de comorbilidad de Charlson.

9.2 PERMISOS Y LICENCIAS

Figura 2.- Publicado con permiso por la editorial. Fuente original: Banegas JR, Villar F, Graciani A, Rodríguez-Artalejo F. Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares en España. *Rev Esp Cardiol.* 2006;6(Supl.G):3-12. © 2006 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Figura 4 a).- Publicado con permiso por la editorial. Fuente original: Ruben L.J. Osnabrugge, Darren Mylotte, Stuart J. Head, Nicolas M. Van Mieghem, Vuyisile T. Nkomo, Corinne M. LeReun, Ad J.J.C. Bogers, Nicolo Piazza, A. Pieter Kappetein. Aortic Stenosis in the Elderly Disease Prevalence and Number of Candidates for Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Meta-Analysis and Modeling Study. *Journal of the American College of Cardiology.* © 2013 Elsevier. Licencia N: 4211531119889.

Figura 4 b).- Publicado con permiso por la editorial. Fuente original: Bernard Iung and Alec Vahanian. Epidemiology of valvular heart disease in the adult. *Nature Reviews Cardiology.* © 2011 Nature Publishing Group. Licencia N: 4211541012697

Figura 6.- Publicado con permiso por la editorial. Fuente original: Jonathan R Carapetis, Andrew C Steer, E Kim Mulholland, Martin Weber. The global burden of group A streptococcal diseases. *The Lancet Infectious Diseases.* © 2005 Elsevier. Licencia N: 4211530489732.

Figura 7.- Publicado con permiso por la editorial. Fuente original: Nalini M. Rajamannan, Frank J. Evans, Elena Aikawa, K. Jane Grande-Allen, Linda L. Demer, Donald D. Heistad, Craig A. Simmons, Kristyn S. Masters, Patrick Mathieu, Kevin D. O'Brien, Frederick J. Schoen, Dwight A. Towler, Ajit P. Yoganathan, Catherine M. Otto. Calcific Aortic Valve Disease: Not Simply a Degenerative Process. *Circulation.* © 2011 Wolters Kluwer Health, Inc. Licencia N: 4211520734579.

Figura 8.- Publicado con permiso por la editorial. Fuente original: Blase A Carabello, Walter J Paulus. Aortic stenosis. The Lancet. © 2009 Elsevier. Licencia N: 4211530185432.

Figura 9a).- Publicado con permiso por la editorial. Fuente original: F Schwarz, P Baumann, J Manthey, M Hoffmann, G Schuler, H C Mehmel, W Schmitz, W Kübler. The effect of aortic valve replacement on survival. Circulation. © 2011 Wolters Kluwer Health, Inc. Licencia N: 4211521111951.

Figura 9b).- Publicado con permiso por la editorial. Fuente original: Jean-Luc Monin, Jean-Paul Quéré, Mehran Monchi, Héléne Petit, Serge Baleynaud, Christophe Chauvel, Camélia Pop, Patrick Ohlmann, Claude Lelguen, Patrick Dehant, Christophe Tribouilloy, Pascal Guéret. Low-Gradient Aortic Stenosis. Circulation. © 2003 Wolters Kluwer Health, Inc. Licencia N: 4211521232867.

Figura 11.- Publicado con permiso por la editorial. Fuente original: Kojodjojo, P.; Gohil, N. Outcomes of elderly patients aged 80 and over with symptomatic, severe aortic stenosis: impact of patient's choice of refusing aortic valve replacement on survival. QJM: An International Journal of Medicine. © 2008 Oxford University Press. Licencia N: 4211531358627.

Figura 12.- Publicado con permiso de la SECTCV. Cirugía cardiovascular en España en el año 2015. Registro de intervenciones de la Sociedad Española de Cirugía Torácica-Cardiovascular. Luz Polo López, Tomasa Centella Hernández, José López Menéndez, Juan Bustamante Munguira, Jacobo Silva Guisasola y Fernando Hornero Sos. Sociedad Española de Cirugía Torácica y Cardiovascular ©2016 Sociedad Española de Cirugía Torácica y Cardiovascular.

Figura 15.- Publicado con permiso por la editorial. Fuente original: Andrew Clegg, John Young, Steve Iliffe, Marcel Olde Rikkert, Kenneth Rockwood. Frailty in elderly people. The Lancet. © 2013 Elsevier. Licencia N: 4211530368400.

Figura 16.- Publicado con permiso por la editorial. Fuente original: Brian J. Buta, Jeremy D. Walston, Job G. Godino, Minsun Park, Rita R. Kalyani, Qian-Li Xue, Karen Bandeen-Roche, Ravi Varadhan. Frailty assessment instruments: Systematic characterization of the uses and contexts of highly-cited instrument. *Ageing Research Reviews*. © 2016 Elsevier. Licencia N: 4217050530730.

Figura 17.- Publicado con permiso por la editorial. Fuente original: Jeremy Walston, Evan C. Hadley, Luigi Ferrucci, Jack M. Guralnik, Anne B. Newman, Stephanie A. Studenski, William B. Ershler, Tamara Harris, Linda P. Fried. Research Agenda for Frailty in Older Adults: Toward a Better Understanding of Physiology and Etiology: Summary from the American Geriatrics Society/National Institute on Aging Research Conference on Frailty in Older Adults. *Journal of the American Geriatrics Society* © 2006 John Wiley and Sons. Licencia N: 4211341253223.

Figura 18.- Publicado con permiso por la editorial. Fuente original: Fried, Linda P.; Tangen, Catherine M. Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype. *Journals of Gerontology - Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. © 2001 Oxford University Press. Licencia N: 4217011024606.

Figura 45.- Publicado con permiso por la editorial. Fuente original: Kenneth Rockwood, Karen Stadnyk, Chris MacKnight, Ian McDowell, Réjean Hébert, David B Hogan. A brief clinical instrument to classify frailty in elderly people. *The Lancet*. © 1999 Elsevier. Licencia N: 4214620822104.

10 REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS





1. Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la causa de muerte. Año 2014. EDCM2016. p. 1-7. <http://www.ine.es/prensa/np963.pdf>. Acceso en Octubre, 2017.
2. Kuller LH, Lopez OL, Mackey RH, Rosano C, Edmundowicz D, Becker JT, et al. Subclinical Cardiovascular Disease and Death, Dementia, and Coronary Heart Disease in Patients 80+ Years. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(9):1013-22.
3. Newman AB, Naydeck BL, Ives DG, Boudreau RM, Sutton-Tyrrell K, O'Leary DH, et al. Coronary artery calcium, carotid artery wall thickness, and cardiovascular disease outcomes in adults 70 to 99 years old. *Am J Cardiol.* 2008;101(2):186-92.
4. Camici GG, Savarese G, Akhmedov A, Luscher TF. Molecular mechanism of endothelial and vascular aging: implications for cardiovascular disease. *Eur Heart J.* 2015;36(48):3392-403.
5. Banegas JR, Villar F, Graciani A, Rodríguez-Artalejo F. Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares en España. *Revista Española de Cardiología.* 2006;6(Supl.G):3-12.
6. North BJ, Sinclair DA. The intersection between aging and cardiovascular disease. *Circ Res.* 2012;110(8):1097-108.
7. Heidenreich PA, Trogon JG, Khavjou OA, Butler J, Dracup K, Ezekowitz MD, et al. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2011;123(8):933-44.
8. Yazdanyar A, Newman AB. The burden of cardiovascular disease in the elderly: morbidity, mortality, and costs. *Clin Geriatr Med.* 2009;25(4):563-77, VII.
9. Normand J, Loire R, Zambartas C. The anatomical aspects of adult aortic stenosis. *Eur Heart J.* 1988;9 Suppl E:31-6.
10. Selzer A. Changing aspects of the natural history of valvular aortic stenosis. *N Engl J Med.* 1987;317(2):91-8.
11. Pifarre R. Open heart operations in the elderly: changing risk parameters. *Ann Thorac Surg.* 1993;56(5 Suppl):S71-3.
12. Edmunds LH, Jr., Stephenson LW, Edie RN, Ratcliffe MB. Open-heart surgery in octogenarians. *N Engl J Med.* 1988;319(3):131-6.

13. Medvedev ZA. An attempt at a rational classification of theories of ageing. *Biol Rev Camb Philos Soc.* 1990;65(3):375-98.
14. United Kingdom NHS. Atlas of Risk 2017. <https://www.nhs.uk/tools/pages/toolslibrary.aspx>. Acceso en Octubre, 2017.
15. Strait JB, Lakatta EG. Aging-associated cardiovascular changes and their relationship to heart failure. *Heart Fail Clin.* 2012;8(1):143-64.
16. Mosterd A, Hoes AW, de Bruyne MC, Deckers JW, Linker DT, Hofman A, et al. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in the general population; The Rotterdam Study. *Eur Heart J.* 1999;20(6):447-55.
17. Mittelmark MB, Psaty BM, Rautaharju PM, Fried LP, Borhani NO, Tracy RP, et al. Prevalence of cardiovascular diseases among older adults. The Cardiovascular Health Study. *Am J Epidemiol.* 1993;137(3):311-7.
18. Friedman B, Lyness JM, Delavan RL, Chunyu L, Barker WH. Major depression and disability in older primary care patients with heart failure. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2008;21(2):111-22.
19. Maugeri D, Testai M, Santangelo A, Abbate S, Bennati E, Bonanno MR, et al. Cardiovascular aging and psychometric performances: correlations in a group of ultraseptagenarian elderly. *Arch Gerontol Geriatr.* 2005;40(1):1-5.
20. Fleg JL, Aronow WS, Frishman WH. Cardiovascular drug therapy in the elderly: benefits and challenges. *Nat Rev Cardiol.* 2011;8(1):13-28.
21. Kovacic JC, Moreno P, Nabel EG, Hachinski V, Fuster V. Cellular senescence, vascular disease, and aging: part 2 of a 2-part review: clinical vascular disease in the elderly. *Circulation.* 2011;123(17):1900-10.
22. Lutz W, Qiang R. Determinants of human population growth. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2002;357(1425):1197-210.
23. Day JC. Population projections of the United States, by age, sex, race, and Hispanic origin: 1992 to 2050: US Department of Commerce, Economics and Statistics Administration, Bureau of the Census; 1992.

24. Paneni F, Diaz Canestro C, Libby P, Luscher TF, Camici GG. The Aging Cardiovascular System: Understanding It at the Cellular and Clinical Levels. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(15):1952-67.
25. Abellán García A, Pujol Rodríguez R. Un perfil de las personas mayores en España, 2013. Indicadores estadísticos básicos. *Informes Envejecimiento en red N°1*. 2015; 10. <http://envejecimiento.csic.es/documentos/documentos/enred-indicadoresbasicos15.pdf>. Acceso en Octubre, 2017.
26. Vilacosta I, Vivas D, López J, San Román JA. Estenosis aórtica grave sintomática: ¿qué es grave, qué es sintomática y qué dicen las guías de práctica clínica sobre su manejo? *Revista Española de Cardiología*. 2015;15(Supl.C):3-9.
27. Brown JM, O'Brien SM, Wu C, Sikora JA, Griffith BP, Gammie JS. Isolated aortic valve replacement in North America comprising 108,687 patients in 10 years: changes in risks, valve types, and outcomes in the Society of Thoracic Surgeons National Database. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;137(1):82-90.
28. Instituto Nacional de Estadística. Proyecciones de población 2016-2066. Notas de prensa 2016. Available from: <http://www.ine.es/prensa/np994.pdf>. Acceso en Octubre, 2017.
29. European Commission. Eurostat Database. Assumptions for life expectancy by age, sex and type of projection Eurostat 2017. http://ec.europa.eu/eurostat/data/database?p_p_id=NavTreeportletprod_WAR_NavTreeportletprod_INSTANCE_nPqeVbPXRmWQ&p_p_lifecycle=0&p_p_state=normal&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-2&p_p_col_count=1. Acceso en Octubre, 2017.
30. Gornemann I, Zunzunegui MV. [Increase in hospital services utilization by persons aged 55 years or older: population ageing and response of the health system]. *Gac Sanit*. 2002;16(2):156-9.
31. Vaes B, Rezzoug N, Pasquet A, Wallemacq P, Van Pottelbergh G, Matheï C, et al. The prevalence of cardiac dysfunction and the correlation with poor functioning among the very elderly. *International Journal of Cardiology*. 2012;155(1):134-43.
32. Carmona M, Garcia-Olmos LM, Garcia-Sagredo P, Alberquilla A, Lopez-Rodriguez F, Pascual M, et al. Heart failure in primary care: co-

- morbidity and utilization of health care resources. *Fam Pract.* 2013;30(5):520-4.
33. Mathers CD, Sadana R, Salomon JA, Murray CJ, Lopez AD. Healthy life expectancy in 191 countries, 1999. *Lancet.* 2001;357(9269):1685-91.
 34. Haan MN, Selby JV, Quesenberry CP, Jr., Schmittdiel JA, Fireman BH, Rice DP. The impact of aging and chronic disease on use of hospital and outpatient services in a large HMO: 1971-1991. *J Am Geriatr Soc.* 1997;45(6):667-74.
 35. Paccaud F, Pinto CS, Marazzi A, Mili J. Age at death and rectangularisation of the survival curve: trends in Switzerland, 1969-1994. *Journal of Epidemiology and Community Health.* 1998;52(7):412-5.
 36. Liao Y, McGee DL, Cao G, Cooper RS. Quality of the last year of life of older adults: 1986 vs 1993. *Jama.* 2000;283(4):512-8.
 37. Christensen K, Doblhammer G, Rau R, Vaupel JW. Ageing populations: the challenges ahead. *Lancet.* 2009;374(9696):1196-208.
 38. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet.* 2006;368(9540):1005-11.
 39. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Evangelista A, Griffin BP, et al. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *Eur J Echocardiogr.* 2009;10(1):1-25.
 40. Lombard JT, Selzer A. Valvular aortic stenosis. A clinical and hemodynamic profile of patients. *Ann Intern Med.* 1987;106(2):292-8.
 41. Gharacholou SM, Karon BL, Shub C, Pellikka PA. Aortic valve sclerosis and clinical outcomes: moving toward a definition. *Am J Med.* 2011;124(2):103-10.
 42. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: The Task Force for the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2017.

43. Baumgartner HC, Hung JC-C, Bermejo J, Chambers JB, Edvardsen T, Goldstein S, et al. Recommendations on the echocardiographic assessment of aortic valve stenosis: a focused update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18(3):254-75.
44. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin IIIJP, Guyton RA, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive SummaryA Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(22):2438-88.
45. Minners J, Allgeier M, Gohlke-Baerwolf C, Kienzle RP, Neumann FJ, Jander N. Inconsistencies of echocardiographic criteria for the grading of aortic valve stenosis. *Eur Heart J*. 2008;29(8):1043-8.
46. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J*. 2012;33(19):2451-96.
47. Vahanian A, Alfieri O. Guidelines on valvular heart disease in clinical practice. *EuroIntervention*. 2013;9(S):S11-S3.
48. Jander N, Minners J, Holme I, Gerds E, Boman K, Brudi P, et al. Outcome of patients with low-gradient "severe" aortic stenosis and preserved ejection fraction. *Circulation*. 2011;123(8):887-95.
49. Libby P BR, Mann DL, Zipes DP, Braunwald E. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 8th ed. 8th ed: PA: WB Saunders; 2007: 1632-3.
50. Carabello BA, Paulus WJ. Aortic stenosis. *Lancet*. 2009;373(9667):956-66.
51. Brennan JM, Holmes DR, Sherwood MW, Edwards FH, Carroll JD, Grover FL, et al. The association of transcatheter aortic valve replacement availability and hospital aortic valve replacement volume and mortality in the United States. *Ann Thorac Surg*. 2014;98(6):2016-22; discussion 22.
52. Otto CM, Lind BK, Kitzman DW, Gersh BJ, Siscovick DS. Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. *N Engl J Med*. 1999;341(3):142-7.

53. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, Moura L, Popescu BA, Agricola E, et al. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 1: aortic and pulmonary regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr.* 2010;11(3):223-44.
54. Jung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Barwolf C, Levang OW, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J.* 2003;24(13):1231-43.
55. Wagner S, Selzer A. Patterns of progression of aortic stenosis: a longitudinal hemodynamic study. *Circulation.* 1982;65(4):709-12.
56. Freeman RV, Otto CM. Spectrum of calcific aortic valve disease: pathogenesis, disease progression, and treatment strategies. *Circulation.* 2005;111(24):3316-26.
57. Lindroos M, Kupari M, Heikkilä J, Tilvis R. Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: an echocardiographic study of a random population sample. *J Am Coll Cardiol.* 1993;21(5):1220-5.
58. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, Gardin JM, Gottdiener JS, Smith VE, et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol.* 1997;29(3):630-4.
59. Jung B, Vahanian A. Epidemiology of valvular heart disease in the adult. *Nat Rev Cardiol.* 8. England2011. p. 162-72.
60. Aronow WS, Schwartz KS, Koenigsberg M. Correlation of serum lipids, calcium, and phosphorus, diabetes mellitus and history of systemic hypertension with presence or absence of calcified or thickened aortic cusps or root in elderly patients. *Am J Cardiol.* 1987;59(9):998-9.
61. Aronow WS, Ahn C, Kronzon I, Goldman ME. Association of coronary risk factors and use of statins with progression of mild valvular aortic stenosis in older persons. *Am J Cardiol.* 2001;88(6):693-5.
62. Aronow WS, Ahn C, Kronzon I. Association of valvular aortic stenosis with symptomatic peripheral arterial disease in older persons. *Am J Cardiol.* 2001;88(9):1046-7.

63. Waller BF, Roberts WC. Cardiovascular disease in the very elderly. Analysis of 40 necropsy patients aged 90 years or over. *Am J Cardiol.* 1983;51(3):403-21.
64. Osnabrugge RL, Mylotte D, Head SJ, Van Mieghem NM, Nkomo VT, LeReun CM, et al. Aortic stenosis in the elderly: disease prevalence and number of candidates for transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis and modeling study. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(11):1002-12.
65. Kahlert P, Knipp SC, Schlamann M, Thielmann M, Al-Rashid F, Weber M, et al. Silent and apparent cerebral ischemia after percutaneous transfemoral aortic valve implantation: a diffusion-weighted magnetic resonance imaging study. *Circulation.* 2010;121(7):870-8.
66. Lindroos M, Kupari M, Valvanne J, Strandberg T, Heikkila J, Tilvis R. Factors associated with calcific aortic valve degeneration in the elderly. *Eur Heart J.* 1994;15(7):865-70.
67. Ferreira-Gonzalez I, Pinar-Sopena J, Ribera A, Marsal JR, Cascant P, Gonzalez-Alujas T, et al. Prevalence of calcific aortic valve disease in the elderly and associated risk factors: a population-based study in a Mediterranean area. *Eur J Prev Cardiol.* 2013;20(6):1022-30.
68. Bouma BJ, van Den Brink RB, van Der Meulen JH, Verheul HA, Cheriex EC, Hamer HP, et al. To operate or not on elderly patients with aortic stenosis: the decision and its consequences. *Heart.* 1999;82(2):143-8.
69. Kapadia SR, Leon MB, Makkar RR, Tuzcu EM, Svensson LG, Kodali S, et al. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement compared with standard treatment for patients with inoperable aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;385(9986):2485-91.
70. National Cancer Institute. SEER Cancer Stat Fact Sheets: Surveillance, Epidemiology and End Results Programe. 2010. <http://seer.cancer.gov/statfacts/>. Acceso en Octubre, 2017.
71. Soler-Soler J, Galve E. Worldwide perspective of valve disease. *Heart.* 2000;83(6):721-5.
72. Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK, Weber M. The global burden of group A streptococcal diseases. *Lancet Infect Dis.* 2005;5(11):685-94.

73. Sauren AA, Kuijpers W, van Steenhoven AA, Veldpauw FE. Aortic valve histology and its relation with mechanics-preliminary report. *J Biomech.* 1980;13(2):97-104.
74. Thubrikar MJ, Nolan SP, Aouad J, Deck JD. Stress sharing between the sinus and leaflets of canine aortic valve. *Ann Thorac Surg.* 1986;42(4):434-40.
75. Thubrikar MJ, Aouad J, Nolan SP. Patterns of calcific deposits in operatively excised stenotic or purely regurgitant aortic valves and their relation to mechanical stress. *Am J Cardiol.* 1986;58(3):304-8.
76. Mehrabian M, Demer LL, Lusis AJ. Differential accumulation of intimal monocyte-macrophages relative to lipoproteins and lipofuscin corresponds to hemodynamic forces on cardiac valves in mice. *Arterioscler Thromb.* 1991;11(4):947-57.
77. Rajamannan NM, Evans FJ, Aikawa E, Grande-Allen KJ, Demer LL, Heistad DD, et al. Calcific aortic valve disease: not simply a degenerative process: A review and agenda for research from the National Heart and Lung and Blood Institute Aortic Stenosis Working Group. Executive summary: Calcific aortic valve disease-2011 update. *Circulation.* 2011;124(16):1783-91.
78. Otto CM, Kuusisto J, Reichenbach DD, Gown AM, O'Brien KD. Characterization of the early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis. Histological and immunohistochemical studies. *Circulation.* 1994;90(2):844-53.
79. Nassimiha D, Aronow WS, Ahn C, Goldman ME. Rate of progression of valvular aortic stenosis in patients \geq 60 years of age. *Am J Cardiol.* 2001;87(6):807-9, a9.
80. Adler Y, Levinger U, Koren A, Tanne D, Fink N, Vaturi M, et al. Relation of nonobstructive aortic valve calcium to carotid arterial atherosclerosis. *Am J Cardiol.* 2000;86(10):1102-5.
81. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, et al. Heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2010;121(7):e46-e215.
82. Faggiano P, Aurigemma GP, Rusconi C, Gaasch WH. Progression of valvular aortic stenosis in adults: literature review and clinical implications. *Am Heart J.* 1996;132(2 Pt 1):408-17.

83. Aronow WS. Valvular aortic stenosis in the elderly. *Cardiol Rev.* 2007;15(5):217-25.
84. Taylor HA, Jr., Clark BL, Garrison RJ, Andrew ME, Han H, Fox ER, et al. Relation of aortic valve sclerosis to risk of coronary heart disease in African-Americans. *Am J Cardiol.* 2005;95(3):401-4.
85. Palta S, Pai AM, Gill KS, Pai RG. New insights into the progression of aortic stenosis: implications for secondary prevention. *Circulation.* 2000;101(21):2497-502.
86. Novaro GM, Tiong IY, Pearce GL, Lauer MS, Sprecher DL, Griffin BP. Effect of hydroxymethylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors on the progression of calcific aortic stenosis. *Circulation.* 2001;104(18):2205-9.
87. Cawley PJ, Otto CM. Prevention of calcific aortic valve stenosis-fact or fiction? *Ann Med.* 2009;41(2):100-8.
88. Loomba RS, Arora R. Statin therapy and aortic stenosis: a systematic review of the effects of statin therapy on aortic stenosis. *Am J Ther.* 2010;17(4):e110-4.
89. Goland S, Czer LS, De Robertis MA, Mirocha J, Kass RM, Fontana GP, et al. Risk factors associated with reoperation and mortality in 252 patients after aortic valve replacement for congenitally bicuspid aortic valve disease. *Ann Thorac Surg.* 2007;83(3):931-7.
90. Roberts WC. The congenitally bicuspid aortic valve. A study of 85 autopsy cases. (0002-9149 (Print)).
91. Hoffman JIE, Kaplan S, Libberthson RR. Prevalence of congenital heart disease. *American Heart Journal.* 2004;147(3):425-39.
92. Kuboki K. [Clinicopathologic study of congenital bicuspid aortic valve in the aged]. *J Cardiol.* 2000;35(4):287-96.
93. Sabet HY, Edwards WD, Tazelaar HD, Daly RC. Congenitally bicuspid aortic valves: a surgical pathology study of 542 cases (1991 through 1996) and a literature review of 2,715 additional cases. *Mayo Clin Proc.* 1999;74(1):14-26.
94. Ross J, Jr., Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation.* 1968;38(1 Suppl):61-7.

95. Contratto AW, Levine SA. Aortic stenosis with special reference to angina pectoris and syncope. *Annals of Internal Medicine*. 1937;10(11):1636-53.
96. Dry TJ, Willius FA. Calcareous disease of the aortic valve: a study of two hundred twenty-eight cases. *American Heart Journal*. 1939;17(2):138-57.
97. Braunwald E. On the natural history of severe aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15(5):1018-20.
98. Frank S, Johnson A, Ross Jr J. Natural history of valvular aortic stenosis. *British heart journal*. 1973;35(1):41.
99. Rapaport E. Natural history of aortic and mitral valve disease. *Am J Cardiol*. 1975;35(2):221-7.
100. Chizner MA, Pearle DL, deLeon AC, Jr. The natural history of aortic stenosis in adults. *Am Heart J*. 1980;99(4):419-24.
101. Turina J, Hess O, Sepulcri F, Krayenbuehl HP. Spontaneous course of aortic valve disease. *Eur Heart J*. 1987;8(5):471-83.
102. Kelly TA, Rothbart RM, Cooper CM, Kaiser DL, Smucker ML, Gibson RS. Comparison of outcome of asymptomatic to symptomatic patients older than 20 years of age with valvular aortic stenosis. *Am J Cardiol*. 1988;61(1):123-30.
103. Pellikka PA, Nishimura RA, Bailey KR, Tajik AJ. The natural history of adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15(5):1012-7.
104. Brown ML, Pellikka PA, Schaff HV, Scott CG, Mullany CJ, Sundt TM, et al. The benefits of early valve replacement in asymptomatic patients with severe aortic stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008;135(2):308-15.
105. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, 3rd, Fleisher LA, 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. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(2):252-89.

106. Aronow WS, Ahn C, Kronzon I, Nanna M. Prognosis of congestive heart failure in patients aged > or = 62 years with unoperated severe valvular aortic stenosis. *Am J Cardiol.* 1993;72(11):846-8.
107. Dineen E, Brent BN. Aortic valve stenosis: comparison of patients with to those without chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol.* 1986;57(6):419-22.
108. Grossman W, Jones D, McLaurin LP. Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle. *J Clin Invest.* 1975;56(1):56-64.
109. Koide M, Nagatsu M, Zile MR, Hamawaki M, Swindle MM, Keech G, et al. Premorbid determinants of left ventricular dysfunction in a novel model of gradually induced pressure overload in the adult canine. *Circulation.* 1997;95(6):1601-10.
110. Rogers JH, Tamirisa P, Kovacs A, Weinheimer C, Courtois M, Blumer KJ, et al. RGS4 causes increased mortality and reduced cardiac hypertrophy in response to pressure overload. *J Clin Invest.* 1999;104(5):567-76.
111. Hill JA, Karimi M, Kutschke W, Davisson RL, Zimmerman K, Wang Z, et al. Cardiac hypertrophy is not a required compensatory response to short-term pressure overload. *Circulation.* 2000;101(24):2863-9.
112. Gunther S, Grossman W. Determinants of ventricular function in pressure-overload hypertrophy in man. *Circulation.* 1979;59(4):679-88.
113. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med.* 1990;322(22):1561-6.
114. Marcus ML, Doty DB, Hiratzka LF, Wright CB, Eastham CL. Decreased coronary reserve: a mechanism for angina pectoris in patients with aortic stenosis and normal coronary arteries. *N Engl J Med.* 1982;307(22):1362-6.
115. Gould KL, Carabello BA. Why angina in aortic stenosis with normal coronary arteriograms? *Circulation.* 107. United States 2003. p. 3121-3.
116. Weidemann F, Herrmann S, Stork S, Niemann M, Frantz S, Lange V, et al. Impact of myocardial fibrosis in patients with symptomatic severe aortic stenosis. *Circulation.* 2009;120(7):577-84.

117. Schwartz LS, Goldfischer J, Sprague GJ, Schwartz SP. Syncope and sudden death in aortic stenosis. *Am J Cardiol.* 1969;23(5):647-58.
118. Kuznetsova T, Herbots L, Lopez B, Jin Y, Richart T, Thijs L, et al. Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction in a general population. *Circ Heart Fail.* 2009;2(2):105-12.
119. Gerstenblith G, Frederiksen J, Yin FC, Fortuin NJ, Lakatta EG, Weisfeldt ML. Echocardiographic assessment of a normal adult aging population. *Circulation.* 1977;56(2):273-8.
120. Villari B, Vassalli G, Schneider J, Chiariello M, Hess OM. Age dependency of left ventricular diastolic function in pressure overload hypertrophy. *J Am Coll Cardiol.* 1997;29(1):181-6.
121. Dahl JS, Videbaek L, Poulsen MK, Rudbaek TR, Pellikka PA, Moller JE. Global strain in severe aortic valve stenosis: relation to clinical outcome after aortic valve replacement. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2012;5(5):613-20.
122. Rosenhek R, Binder T, Porenta G, Lang I, Christ G, Schemper M, et al. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med.* 2000;343(9):611-7.
123. Lancellotti P, Moonen M, Magne J, O'Connor K, Cosyns B, Attena E, et al. Prognostic effect of long-axis left ventricular dysfunction and B-type natriuretic peptide levels in asymptomatic aortic stenosis. *Am J Cardiol.* 2010;105(3):383-8.
124. McGoon DC, Pestana C, Moffitt EA. Decreased risk of aortic valve surgery. *Arch Surg.* 1965;91(5):779-86.
125. Vongpatanasin W, Hillis LD, Lange RA. Prosthetic heart valves. *N Engl J Med.* 1996;335(6):407-16.
126. Pai RG, Kapoor N, Bansal RC, Varadarajan P. Malignant Natural History of Asymptomatic Severe Aortic Stenosis: Benefit of Aortic Valve Replacement. *The Annals of Thoracic Surgery.* 2006;82(6):2116-22.
127. Vaile JC, Griffith MJ. Management of asymptomatic aortic stenosis: masterly inactivity but cat-like observation. (1355-6037 (Print)).
128. Pantely G, Morton M, Rahimtoola SH. Effects of successful, uncomplicated valve replacement on ventricular hypertrophy, volume,

- and performance in aortic stenosis and in aortic incompetence. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1978;75(3):383-91.
129. Kennedy JW, Doces J, Stewart DK. Left ventricular function before and following aortic valve replacement. *Circulation.* 1977;56(6):944-50.
 130. Schwarz F, Flameng W, Schaper J, Langebartels F, Sesto M, Hehrlein F, et al. Myocardial structure and function in patients with aortic valve disease and their relation to postoperative results. *Am J Cardiol.* 1978;41(4):661-9.
 131. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2015;131(4):e29-322.
 132. Schwarz F, Baumann P, Manthey J, Hoffmann M, Schuler G, Mehmel HC, et al. The effect of aortic valve replacement on survival. *Circulation.* 1982;66(5):1105-10.
 133. Lindblom D, Lindblom U, Qvist J, Lundstrom H. Long-term relative survival rates after heart valve replacement. *J Am Coll Cardiol.* 1990;15(3):566-73.
 134. Monin JL, Quere JP, Monchi M, Petit H, Baleynaud S, Chauvel C, et al. Low-gradient aortic stenosis: operative risk stratification and predictors for long-term outcome: a multicenter study using dobutamine stress hemodynamics. *Circulation.* 2003;108(3):319-24.
 135. Hufnagel CA, Harvey WP, Rabil PJ, Mc DT. Surgical correction of aortic insufficiency. *Surgery.* 1954;35(5):673-83.
 136. Cale AR, Sang CT, Campanella C, Cameron EW. Hufnagel revisited: a descending thoracic aortic valve to treat prosthetic valve insufficiency. *Ann Thorac Surg.* 1993;55(5):1218-21.
 137. Reardon MJ, Reardon PR, Baldwin JC. The evolution of aortic valve surgery. *Contemp Surg.* 1997;50:161-8.
 138. Harken DE, Soroff HS, Taylor WJ, Lefemine AA, Gupta SK, Lunzer S. Partial and complete prostheses in aortic insufficiency. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1960;40:744-62.
 139. Ross DN. Homograft replacement of the aortic valve. *Lancet.* 1962;2(7254):487.

140. Duran CG, Gunning AJ. A method for placing a total homologous aortic valve in the subcoronary position. *Lancet*. 1962;2(7254):488-9.
141. Binet JP, Duran CG, Carpenter A, Langlois J. Heterologous aortic valve transplantation. *Lancet*. 1965;2(7425):1275.
142. Kojodjojo P, Gohil N, Barker D, Youssefi P, Salukhe TV, Choong A, et al. Outcomes of elderly patients aged 80 and over with symptomatic, severe aortic stenosis: impact of patient's choice of refusing aortic valve replacement on survival. *Qjm*. 2008;101(7):567-73.
143. Varadarajan P, Kapoor N, Bansal RC, Pai RG. Clinical profile and natural history of 453 nonsurgically managed patients with severe aortic stenosis. *Ann Thorac Surg*. 2006;82(6):2111-5.
144. Pellikka PA, Sarano ME, Nishimura RA, Malouf JF, Bailey KR, Scott CG, et al. Outcome of 622 adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis during prolonged follow-up. *Circulation*. 2005;111(24):3290-5.
145. Braunwald E. Aortic valve replacement: an update at the turn of the millennium. *Eur Heart J*. 21. England2000. p. 1032-3.
146. Logeais Y, Langanay T, Roussin R, Leguerrier A, Rioux C, Chaperon J, et al. Surgery for aortic stenosis in elderly patients. A study of surgical risk and predictive factors. *Circulation*. 1994;90(6):2891-8.
147. Rankin JS, Hammill BG, Ferguson TB, Jr., Glower DD, O'Brien SM, DeLong ER, et al. Determinants of operative mortality in valvular heart surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;131(3):547-57.
148. Akins CW, Daggett WM, Vlahakes GJ, Hilgenberg AD, Torchiana DF, Madsen JC, et al. Cardiac operations in patients 80 years old and older. *Ann Thorac Surg*. 1997;64(3):606-14; discussion 14-5.
149. Aranki SF, Rizzo RJ, Couper GS, Adams DH, Collins JJ, Jr., Gildea JS, et al. Aortic valve replacement in the elderly. Effect of gender and coronary artery disease on operative mortality. *Circulation*. 1993;88(5 Pt 2):ii17-23.
150. Asimakopoulos G, Edwards MB, Taylor KM. Aortic valve replacement in patients 80 years of age and older: survival and cause of death based on 1100 cases: collective results from the UK Heart Valve Registry. *Circulation*. 1997;96(10):3403-8.

151. Elayda MA, Hall RJ, Reul RM, Alonzo DM, Gillette N, Reul GJ, Jr., et al. Aortic valve replacement in patients 80 years and older. Operative risks and long-term results. *Circulation*. 1993;88(5 Pt 2):I111-6.
152. Gehlot A, Mullany CJ, Ilstrup D, Schaff HV, Orzulak TA, Morris JJ, et al. Aortic valve replacement in patients aged eighty years and older: early and long-term results. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1996;111(5):1026-36.
153. Gilbert T, Orr W, Banning AP. Surgery for aortic stenosis in severely symptomatic patients older than 80 years: experience in a single UK centre. *Heart*. 1999;82(2):138-42.
154. Logeais Y, Roussin R, Langanay T, Sevray B, Chaperon J, Leguerrier A, et al. Aortic valve replacement for aortic stenosis in 200 consecutive octogenarians. *J Heart Valve Dis*. 1995;4 Suppl 1:S64-71.
155. Tsai TP, Matloff JM, Gray RJ, Chaux A, Kass RM, Lee ME, et al. Cardiac surgery in the octogenarian. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1986;91(6):924-8.
156. Deleuze P, Loisançe DY, Besnainou F, Hillion ML, Aubry P, Bloch G, et al. Severe aortic stenosis in octogenarians: is operation an acceptable alternative? *Ann Thorac Surg*. 1990;50(2):226-9.
157. Fiore AC, Naunheim KS, Barner HB, Pennington DG, McBride LR, Kaiser GC, et al. Valve replacement in the octogenarian. *Ann Thorac Surg*. 1989;48(1):104-8.
158. Merrill WH, Stewart JR, Frist WH, Hammon JW, Jr., Bender HW, Jr. Cardiac surgery in patients age 80 years or older. *Ann Surg*. 1990;211(6):772-5; discussion 5-6.
159. Melby SJ, Zierer A, Kaiser SP, Guthrie TJ, Keune JD, Schuessler RB, et al. Aortic valve replacement in octogenarians: risk factors for early and late mortality. *Ann Thorac Surg*. 2007;83(5):1651-6; discussion 6-7.
160. Chukwuemeka A, Borger MA, Ivanov J, Armstrong S, Feindel CM, David TE. Valve surgery in octogenarians: a safe option with good medium-term results. *J Heart Valve Dis*. 2006;15(2):191-6; discussion 6.
161. Lehmann S, Walther T, Kempfert J, Leontjev S, Rastan A, Falk V, et al. Stentless versus conventional xenograft aortic valve replacement:

- midterm results of a prospectively randomized trial. *Ann Thorac Surg.* 2007;84(2):467-72.
162. Sundt TM, Bailey MS, Moon MR, Mendeloff EN, Huddleston CB, Pasque MK, et al. Quality of life after aortic valve replacement at the age of >80 years. *Circulation.* 2000;102(19 Suppl 3):Iii70-4.
 163. Logeais Y, Langanay T, Leguerrier A, Rioux C, Chaperon J, Coutte MB. Aortic Carpentier-Edwards supraannular porcine bioprosthesis: a 12-year experience. *Ann Thorac Surg.* 1999;68(2):421-5.
 164. Thourani VH, Myung R, Kilgo P, Thompson K, Puskas JD, Lattouf OM, et al. Long-term outcomes after isolated aortic valve replacement in octogenarians: a modern perspective. *Ann Thorac Surg.* 2008;86(5):1458-64; discussion 64-5.
 165. Craver JM, Goldstein J, Jones EL, Knapp WA, Hatcher CR, Jr. Clinical, hemodynamic, and operative descriptors affecting outcome of aortic valve replacement in elderly versus young patients. *Ann Surg.* 1984;199(6):733-41.
 166. Langanay T, Verhoye JP, Ocampo G, Vola M, Tauran A, De La Tour B, et al. Current hospital mortality of aortic valve replacement in octogenarians. *J Heart Valve Dis.* 2006;15(5):630-7; discussion 7.
 167. Wu Y, Jin R, Gao G, Grunkemeier GL, Starr A. Cost-effectiveness of aortic valve replacement in the elderly: an introductory study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;133(3):608-13.
 168. Wu Y, Grunkemeier GL, Starr A. The value of aortic valve replacement in elderly patients: an economic analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;133(3):603-7.
 169. Salsano A, Regesta T, Vigano G, Rapetto F, Boeddu S, Sportelli E, et al. Expectation and quality of life after aortic valve replacement over 85 years of age match those of the contemporary general population. *Int J Artif Organs.* 2016;39(2):56-62.
 170. Langanay T, Flecher E, Fouquet O, Ruggieri VG, De La Tour B, Felix C, et al. Aortic valve replacement in the elderly: the real life. *Ann Thorac Surg.* 2012;93(1):70-7; discussion 7-8.
 171. Vicchio M, Della Corte A, De Santo LS, De Feo M, Caianiello G, Scardone M, et al. Prosthesis-patient mismatch in the elderly: survival,

- ventricular mass regression, and quality of life. *Ann Thorac Surg.* 2008;86(6):1791-7.
172. Ghanta RK, Shekar PS, McGurk S, Rosborough DM, Aranki SF. Long-term survival and quality of life justify cardiac surgery in the very elderly patient. *Ann Thorac Surg.* 2011;92(3):851-7.
 173. O'Keefe JH, Jr., Vlietstra RE, Bailey KR, Holmes DR, Jr. Natural history of candidates for balloon aortic valvuloplasty. *Mayo Clin Proc.* 1987;62(11):986-91.
 174. Gilmanov D, Farneti PA, Ferrarini M, Santarelli F, Murzi M, Miceli A, et al. Full sternotomy versus right anterior minithoracotomy for isolated aortic valve replacement in octogenarians: a propensity-matched study dagger. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2015;20(6):732-41; discussion 41.
 175. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med.* 2010;363(17):1597-607.
 176. Society of Thoracic Surgeons. Adult Cardiac Surgery Database, Executive Summary, 10 years STS report—period ending 12/31/2015. 2010.http://www.sts.org/sites/default/files/documents/ACSD_2016Harvest1_ExecutiveSummary.pdf . Acceso en Octubre, 2017.
 177. Clark MA, Duhay FG, Thompson AK, Keyes MJ, Svensson LG, Bonow RO, et al. Clinical and economic outcomes after surgical aortic valve replacement in Medicare patients. *Risk Manag Healthc Policy.* 2012;5:117-26.
 178. Polo L, Centella T, López J, Bustamante J, Silva J, Hornero F. Cirugía cardiovascular en España en el año 2015. Registro de intervenciones de la Sociedad Española de Cirugía Torácica-Cardiovascular. *Cir Cardiovasc.* 2016;23(6):289-305.
 179. Bustamante-Munguira J, Centella T, Polo L, Hornero F.
 180. Davis EA, Greene PS, Cameron DE, Gott VI, Laschinger JC, Stuart RS, et al. Bioprosthetic versus mechanical prostheses for aortic valve replacement in the elderly. *Circulation.* 1996;94(9 Suppl):Ii121-5.
 181. Borkon AM, Soule LM, Baughman KL, Baumgartner WA, Gardner TJ, Watkins L, et al. Aortic valve selection in the elderly patient. *Ann Thorac Surg.* 1988;46(3):270-7.

182. Oxenham H, Bloomfield P, Wheatley DJ, Lee RJ, Cunningham J, Prescott RJ, et al. Twenty year comparison of a Bjork-Shiley mechanical heart valve with porcine bioprostheses. *Heart*. 2003;89(7):715-21.
183. Hammermeister K, Sethi GK, Henderson WG, Grover FL, Oprian C, Rahimtoola SH. Outcomes 15 years after valve replacement with a mechanical versus a bioprosthetic valve: final report of the Veterans Affairs randomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(4):1152-8.
184. Holper K, Wottke M, Lewe T, Baumer L, Meisner H, Paek SU, et al. Bioprosthetic and mechanical valves in the elderly: benefits and risks. *Ann Thorac Surg*. 1995;60(2 Suppl):S443-6.
185. Jamieson WR. Modern cardiac valve devices--bioprostheses and mechanical prostheses: state of the art. *J Card Surg*. 1993;8(1):89-98.
186. Kolh P, Kerzmann A, Lahaye L, Gerard P, Limet R. Cardiac surgery in octogenarians; peri-operative outcome and long-term results. *Eur Heart J*. 2001;22(14):1235-43.
187. Puvimanasinghe JP, Takkenberg JJ, Eijkemans MJ, Steyerberg EW, van Herwerden LA, Grunkemeier GL, et al. Choice of a mechanical valve or a bioprosthesis for AVR: does CABG matter? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2003;23(5):688-95; discussion 95.
188. Tresch DD, Knickelbine T. Aortic valvular stenosis in the elderly: a disorder with a favorable outcome if correctly diagnosed and treated. *Cardiovascular reviews & reports*. 1994;15(7):35-45.
189. Cowell SJ, Newby DE, Prescott RJ, Bloomfield P, Reid J, Northridge DB, et al. A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2005;352(23):2389-97.
190. Moura LM, Ramos SF, Zamorano JL, Barros IM, Azevedo LF, Rocha-Goncalves F, et al. Rosuvastatin affecting aortic valve endothelium to slow the progression of aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(5):554-61.
191. Fukuta H, Sane DC, Brucks S, Little WC. Statin therapy may be associated with lower mortality in patients with diastolic heart failure: a preliminary report. *Circulation*. 2005;112(3):357-63.

192. Khot UN, Novaro GM, Popovic ZB, Mills RM, Thomas JD, Tuzcu EM, et al. Nitroprusside in critically ill patients with left ventricular dysfunction and aortic stenosis. *N Engl J Med.* 2003;348(18):1756-63.
193. Lababidi Z, Wu JR, Walls JT. Percutaneous balloon aortic valvuloplasty: results in 23 patients. *Am J Cardiol.* 1984;53(1):194-7.
194. Cribier A, Savin T, Saoudi N, Rocha P, Berland J, Letac B. Percutaneous transluminal valvuloplasty of acquired aortic stenosis in elderly patients: an alternative to valve replacement? *Lancet.* 1986;1(8472):63-7.
195. Harpole DH, Davidson CJ, Skelton TN, Kisslo KB, Jones RH, Bashore TM. Changes in left ventricular systolic performance immediately after percutaneous aortic balloon valvuloplasty. *Am J Cardiol.* 1990;65(18):1213-8.
196. McKay RG. The Mansfield Scientific Aortic Valvuloplasty Registry: overview of acute hemodynamic results and procedural complications. *J Am Coll Cardiol.* 1991;17(2):485-91.
197. Percutaneous balloon aortic valvuloplasty. Acute and 30-day follow-up results in 674 patients from the NHLBI Balloon Valvuloplasty Registry. *Circulation.* 1991;84(6):2383-97.
198. Rahimtoola SH. Catheter balloon valvuloplasty for severe calcific aortic stenosis: a limited role. *J Am Coll Cardiol.* 23. United States 1994. p. 1076-8.
199. Lieberman EB, Bashore TM, Hermiller JB, Wilson JS, Pieper KS, Keeler GP, et al. Balloon aortic valvuloplasty in adults: failure of procedure to improve long-term survival. *J Am Coll Cardiol.* 1995;26(6):1522-8.
200. Otto CM, Mickel MC, Kennedy JW, Alderman EL, Bashore TM, Block PC, et al. Three-year outcome after balloon aortic valvuloplasty. Insights into prognosis of valvular aortic stenosis. *Circulation.* 1994;89(2):642-50.
201. Wang A, Harrison JK, Bashore TM. Balloon aortic valvuloplasty. *Prog Cardiovasc Dis.* 1997;40(1):27-36.
202. Kappetein AP, Head SJ, Genereux P, Piazza N, van Mieghem NM, Blackstone EH, et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research

- Consortium-2 consensus document. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(15):1438-54.
203. Andersen HR, Knudsen LL, Hasenkam JM. Transluminal implantation of artificial heart valves. Description of a new expandable aortic valve and initial results with implantation by catheter technique in closed chest pigs. *Eur Heart J*. 1992;13(5):704-8.
204. Cribier A, Eltchaninoff H, Tron C, Bash A, Borenstein N, Bauer F, et al. [Percutaneous artificial heart valves: from animal experimentation to the first human implantation in a case of calcified aortic stenosis]. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 2003;96(6):645-52.
205. Bonhoeffer P, Boudjemline Y, Saliba Z, Hausse AO, Aggoun Y, Bonnet D, et al. Transcatheter implantation of a bovine valve in pulmonary position: a lamb study. *Circulation*. 2000;102(7):813-6.
206. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation*. 2002;106(24):3006-8.
207. Alexander KP, Anstrom KJ, Muhlbaier LH, Grosswald RD, Smith PK, Jones RH, et al. Outcomes of cardiac surgery in patients \geq 80 years: results from the National Cardiovascular Network. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(3):731-8.
208. Sakata Y, Syed Z, Salinger MH, Feldman T. Percutaneous balloon aortic valvuloplasty: antegrade transseptal vs. conventional retrograde transarterial approach. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2005;64(3):314-21.
209. Hanzel GS, Harrity PJ, Schreiber TL, O'Neill WW. Retrograde percutaneous aortic valve implantation for critical aortic stenosis. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2005;64(3):322-6.
210. Webb JG, Chandavimol M, Thompson CR, Ricci DR, Carere RG, Munt BI, et al. Percutaneous aortic valve implantation retrograde from the femoral artery. *Circulation*. 2006;113(6):842-50.
211. Lichtenstein SV, Cheung A, Ye J, Thompson CR, Carere RG, Pasupati S, et al. Transapical transcatheter aortic valve implantation in humans: initial clinical experience. *Circulation*. 2006;114(6):591-6.

212. Webb JG, Munt B, Makkar RR, Naqvi TZ, Dang N. Percutaneous stent-mounted valve for treatment of aortic or pulmonary valve disease. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2004;63(1):89-93.
213. Ye J, Cheung A, Lichtenstein SV, Carere RG, Thompson CR, Pasupati S, et al. Transapical aortic valve implantation in humans. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;131(5):1194-6.
214. Ye J, Webb JG, Cheung A, Soon JL, Wood D, Thompson CR, et al. Transapical transcatheter aortic valve-in-valve implantation: clinical and hemodynamic outcomes beyond 2 years. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;145(6):1554-62.
215. Etienne PY, Papadatos S, El Khoury E, Pieters D, Price J, Glineur D. Transaortic transcatheter aortic valve implantation with the Edwards SAPIEN valve: feasibility, technical considerations, and clinical advantages. *Ann Thorac Surg.* 2011;92(2):746-8.
216. Mihaljevic T, Cohn LH, Unic D, Aranki SF, Couper GS, Byrne JG. One thousand minimally invasive valve operations: early and late results. *Ann Surg.* 2004;240(3):529-34; discussion 34.
217. Fukui T, Bando K, Tanaka S, Uchimuro T, Tabata M, Takanashi S. Early and mid-term outcomes of combined aortic valve replacement and coronary artery bypass grafting in elderly patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014;45(2):335-40.
218. Langanay T, De Latour B, Ligier K, Derieux T, Agnino A, Verhoye JP, et al. Surgery for aortic stenosis in octogenarians: influence of coronary disease and other comorbidities on hospital mortality. *J Heart Valve Dis.* 2004;13(4):545-52; discussion 52-3.
219. Levinson JR, Akins CW, Buckley MJ, Newell JB, Palacios IF, Block PC, et al. Octogenarians with aortic stenosis. Outcome after aortic valve replacement. *Circulation.* 1989;80(3 Pt 1):149-56.
220. Pasic M, Carrel T, Laske A, Bauer E, Turina J, Jenni R, et al. Valve replacement in octogenarians: increased early mortality but good long-term result. *Eur Heart J.* 1992;13(4):508-10.
221. Ashikhmina EA, Schaff HV, Dearani JA, Sundt TM, 3rd, Suri RM, Park SJ, et al. Aortic valve replacement in the elderly: determinants of late outcome. *Circulation.* 2011;124(9):1070-8.

222. Dunning J, Gao H, Chambers J, Moat N, Murphy G, Pagano D, et al. Aortic valve surgery: marked increases in volume and significant decreases in mechanical valve use--an analysis of 41,227 patients over 5 years from the Society for Cardiothoracic Surgery in Great Britain and Ireland National database. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;142(4):776-82.e3.
223. Biancari F, Martin M, Bordin G, Vettore E, Vinco G, Anttila V, et al. Basic data from 176 studies on the immediate outcome after aortic valve replacement with or without coronary artery bypass surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2014;28(5):1251-6.
224. Boning A, Lutter G, Mrowczynski W, Attmann T, Bodeker RH, Scheibelhut C, et al. Octogenarians undergoing combined aortic valve replacement and myocardial revascularization: perioperative mortality and medium-term survival. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;58(3):159-63.
225. Culliford AT, Galloway AC, Colvin SB, Grossi EA, Baumann FG, Esposito R, et al. Aortic valve replacement for aortic stenosis in persons aged 80 years and over. *Am J Cardiol.* 1991;67(15):1256-60.
226. Di Lello F, Flemma RJ, Anderson AJ, Mullen DC, Kleinman LH, Werner PH. Improved early results after aortic valve replacement: analysis by surgical time frame. *Ann Thorac Surg.* 1989;47(1):51-6.
227. Jung B, Drissi MF, Michel PL, de Pamphilis O, Tsezana R, Cormier B, et al. Prognosis of valve replacement for aortic stenosis with or without coexisting coronary heart disease: a comparative study. *J Heart Valve Dis.* 1993;2(4):430-9.
228. Lund O, Pilegaard H, Nielsen TT, Knudsen MA, Magnussen K. Thirty-day mortality after valve replacement for aortic stenosis over the last 22 years. A multivariate risk stratification. *Eur Heart J.* 1991;12(3):322-31.
229. Kolh P, Kerzmann A, Honore C, Comte L, Limet R. Aortic valve surgery in octogenarians: predictive factors for operative and long-term results. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007;31(4):600-6.
230. Krane M, Voss B, Hiebinger A, Deutsch MA, Wottke M, Hapfelmeier A, et al. Twenty years of cardiac surgery in patients aged 80 years and older: risks and benefits. *Ann Thorac Surg.* 2011;91(2):506-13.
231. Jamieson WR, Edwards FH, Schwartz M, Bero JW, Clark RE, Grover FL. Risk stratification for cardiac valve replacement. *National Cardiac*

- Surgery Database. Database Committee of The Society of Thoracic Surgeons. *Ann Thorac Surg.* 1999;67(4):943-51.
232. Hannan EL, Racz MJ, Jones RH, Gold JP, Ryan TJ, Hafner JP, et al. Predictors of mortality for patients undergoing cardiac valve replacements in New York State. *Ann Thorac Surg.* 2000;70(4):1212-8.
233. Astor BC, Kaczmarek RG, Hefflin B, Daley WR. Mortality after aortic valve replacement: results from a nationally representative database. *Ann Thorac Surg.* 2000;70(6):1939-45.
234. Wang TK, Choi DH, Ramanathan T, Ruygrok PN. Aortic Valve Replacement With or Without Concurrent Coronary Artery Bypass Grafting in Octogenarians: Eight-Year Cohort Study. *Heart Lung Circ.* 2017;26(1):82-7.
235. Kleikamp G, Minami K, Breymann T, Samar U, Luth JU, Reichelt W, et al. Aortic valve replacement in octogenarians. *J Heart Valve Dis.* 1992;1(2):196-200.
236. Brunvand H, Offstad J, Nitter-Hauge S, Svennevig JL. Coronary artery bypass grafting combined with aortic valve replacement in healthy octogenarians does not increase postoperative risk. *Scand Cardiovasc J.* 2002;36(5):297-301.
237. Sasaki Y, Hirai H, Hosono M, Bito Y, Nakahira A, Suehiro Y, et al. Adding coronary artery bypass grafting to aortic valve replacement increases operative mortality for elderly (70 years and older) patients with aortic stenosis. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;61(11):626-31.
238. Santiago D. El Envejecimiento Defeniciones Y Teorías. DC Santiago, Biogerontología. 2006:13-34.
239. Bellamy D. Degenerative diseases of ageing as problems of natural selection. A commentary upon the concept of 'normal ageing'. *Gerontology.* 1988;34(5-6):315-26.
240. Kirkwood TB. Evolution of ageing. *Mech Ageing Dev.* 2002;123(7):737-45.
241. Westendorp R. What is healthy aging in the 21th century. *Am J Clin Nut.* 2006;83(2):404-9.
242. Cournil A, Kirkwood TB. If you would live long, choose your parents well. *Trends Genet.* 2001;17(5):233-5.

243. Weindruch R, Kayo T, Lee CK, Prolla TA. Gene expression profiling of aging using DNA microarrays. *Mech Ageing Dev.* 2002;123(2-3):177-93.
244. Harris T, Kovar MG, Suzman R, Kleinman JC, Feldman JJ. Longitudinal study of physical ability in the oldest-old. *Am J Public Health.* 1989;79(6):698-702.
245. Kirkwood TB. Understanding the odd science of aging. *Cell.* 2005;120(4):437-47.
246. Promislow DE. DNA repair and the evolution of longevity: a critical analysis. *J Theor Biol.* 1994;170(3):291-300.
247. von Zglinicki T. Oxidative stress shortens telomeres. *Trends Biochem Sci.* 2002;27(7):339-44.
248. Wallace DC. Mitochondrial diseases in man and mouse. *Science.* 1999;283(5407):1482-8.
249. Soti C, Csermely P. Aging and molecular chaperones. *Exp Gerontol.* 2003;38(10):1037-40.
250. Carrard G, Bulteau AL, Petropoulos I, Friguet B. Impairment of proteasome structure and function in aging. *Int J Biochem Cell Biol.* 2002;34(11):1461-74.
251. Jarski RW, Hightower KR, Dangovian MI. Vitamin E supplementation, cardiovascular events, and cancer. *Jama.* 294. United States 2005. p. 425-6; author reply 6.
252. Rapola JM, Virtamo J, Ripatti S, Huttunen JK, Albanes D, Taylor PR, et al. Randomised trial of alpha-tocopherol and beta-carotene supplements on incidence of major coronary events in men with previous myocardial infarction. *Lancet.* 1997;349(9067):1715-20.
253. Coletta AP, Clark AL, Banarjee P, Cleland JG. Clinical trials update: RENEWAL (RENAISSANCE and RECOVER) and ATTACH. *Eur J Heart Fail.* 4. England 2002. p. 559-61.
254. Roos NP, Shapiro E, Roos LL, Jr. Aging and the demand for health services: which aged and whose demand? *Gerontologist.* 1984;24(1):31-6.
255. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet.* 2013;381(9868):752-62.

256. Bergman H, Ferrucci L, Guralnik J, Hogan DB, Hummel S, Karunanathan S, et al. Frailty: an emerging research and clinical paradigm--issues and controversies. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2007;62(7):731-7.
257. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001;56(3):M146-56.
258. Fried LP, Ferrucci L, Darer J, Williamson JD, Anderson G. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2004;59(3):255-63.
259. Rockwood K, Hogan DB, MacKnight C. Conceptualisation and measurement of frailty in elderly people. *Drugs Aging.* 2000;17(4):295-302.
260. Walston J, Hadley EC, Ferrucci L, Guralnik JM, Newman AB, Studenski SA, et al. Research agenda for frailty in older adults: toward a better understanding of physiology and etiology: summary from the American Geriatrics Society/National Institute on Aging Research Conference on Frailty in Older Adults. *J Am Geriatr Soc.* 2006;54(6):991-1001.
261. Campbell AJ, Buchner DM. Unstable disability and the fluctuations of frailty. *Age Ageing.* 1997;26(4):315-8.
262. Bortz WM, 2nd. The physics of frailty. *J Am Geriatr Soc.* 1993;41(9):1004-8.
263. Hamerman D. Toward an understanding of frailty. *Ann Intern Med.* 1999;130(11):945-50.
264. Walston J, Fried LP. Frailty and the older man. *Med Clin North Am.* 1999;83(5):1173-94.
265. Ahmed N, Mandel R, Fain MJ. Frailty: an emerging geriatric syndrome. *Am J Med.* 2007;120(9):748-53.
266. Pulignano G, Gulizia MM, Baldasseroni S, Bedogni F, Cioffi G, Indolfi C, et al. ANMCO/SIC/SICI-GISE/SICCH Executive Summary of Consensus Document on Risk Stratification in elderly patients with aortic stenosis before surgery or transcatheter aortic valve replacement. *Eur Heart J Suppl.* 2017;19(Suppl D):D354-d69.

267. Katz S, Downs TD, Cash HR, Grotz RC. Progress in development of the index of ADL. *Gerontologist*. 1970;10(1):20-30.
268. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist*. 1969;9(3):179-86.
269. Studenski S, Perera S, Wallace D, Chandler JM, Duncan PW, Rooney E, et al. Physical performance measures in the clinical setting. *J Am Geriatr Soc*. 2003;51(3):314-22.
270. Librero J, Peiro S, Ordinana R. Chronic comorbidity and outcomes of hospital care: length of stay, mortality, and readmission at 30 and 365 days. *J Clin Epidemiol*. 1999;52(3):171-9.
271. Cherubini A, Del Signore S, Ouslander J, Semla T, Michel JP. Fighting against age discrimination in clinical trials. *J Am Geriatr Soc*. 2010;58(9):1791-6.
272. 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(5):373-83.
273. Rockwood K, Song X, MacKnight C, Bergman H, Hogan DB, McDowell I, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *Cmaj*. 2005;173(5):489-95.
274. Buta BJ, Walston JD, Godino JG, Park M, Kalyani RR, Xue QL, et al. Frailty assessment instruments: Systematic characterization of the uses and contexts of highly-cited instruments. *Ageing Res Rev*. 2016;26:53-61.
275. Song X, Mitnitski A, Rockwood K. Prevalence and 10-year outcomes of frailty in older adults in relation to deficit accumulation. *J Am Geriatr Soc*. 2010;58(4):681-7.
276. Rockwood K, Mitnitski A, Song X, Steen B, Skoog I. Long-term risks of death and institutionalization of elderly people in relation to deficit accumulation at age 70. *J Am Geriatr Soc*. 2006;54(6):975-9.
277. Mitnitski AB, Song X, Rockwood K. The estimation of relative fitness and frailty in community-dwelling older adults using self-report data. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2004;59(6):M627-32.
278. Kulminski AM, Ukraintseva SV, Kulminskaya IV, Arbeev KG, Land K, Yashin AI. Cumulative deficits better characterize susceptibility to

- death in elderly people than phenotypic frailty: lessons from the Cardiovascular Health Study. *J Am Geriatr Soc.* 2008;56(5):898-903.
279. Sanders JL, Boudreau RM, Fried LP, Walston JD, Harris TB, Newman AB. Measurement of organ structure and function enhances understanding of the physiological basis of frailty: the Cardiovascular Health Study. *J Am Geriatr Soc.* 2011;59(9):1581-8.
280. Abellan van Kan G, Rolland Y, Bergman H, Morley JE, Kritchevsky SB, Vellas B. The I.A.N.A Task Force on frailty assessment of older people in clinical practice. *J Nutr Health Aging.* 2008;12(1):29-37.
281. Abellan van Kan G, Rolland Y, Houles M, Gillette-Guyonnet S, Soto M, Vellas B. The assessment of frailty in older adults. *Clin Geriatr Med.* 2010;26(2):275-86.
282. Wilson JF. Frailty--and its dangerous effects--might be preventable. *Ann Intern Med.* 2004;141(6):489-92.
283. Cawthon PM, Marshall LM, Michael Y, Dam TT, Ensrud KE, Barrett-Connor E, et al. Frailty in older men: prevalence, progression, and relationship with mortality. *J Am Geriatr Soc.* 2007;55(8):1216-23.
284. Walston J, McBurnie MA, Newman A, Tracy RP, Kop WJ, Hirsch CH, et al. Frailty and activation of the inflammation and coagulation systems with and without clinical comorbidities: results from the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med.* 2002;162(20):2333-41.
285. Collard RM, Boter H, Schoevers RA, Oude Voshaar RC. Prevalence of frailty in community-dwelling older persons: a systematic review. *J Am Geriatr Soc.* 2012;60(8):1487-92.
286. Santos-Eggimann B, Cuenoud P, Spagnoli J, Junod J. Prevalence of frailty in middle-aged and older community-dwelling Europeans living in 10 countries. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2009;64(6):675-81.
287. Espinoza SE, Hazuda HP. Frailty in older Mexican-American and European-American adults: is there an ethnic disparity? *J Am Geriatr Soc.* 2008;56(9):1744-9.
288. Lipsitz LA. Dynamics of stability: the physiologic basis of functional health and frailty. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2002;57(3):B115-25.
289. Manton KG, Corder L, Stallard E. Chronic disability trends in elderly United States populations: 1982-1994. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997;94(6):2593-8.

290. Afilalo J, Karunanathan S, Eisenberg MJ, Alexander KP, Bergman H. Role of frailty in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol.* 2009;103(11):1616-21.
291. Spillman BC. Changes in elderly disability rates and the implications for health care utilization and cost. *Milbank Q.* 2004;82(1):157-94.
292. Gill TM, Baker DI, Gottschalk M, Peduzzi PN, Allore H, Byers A. A program to prevent functional decline in physically frail, elderly persons who live at home. *N Engl J Med.* 2002;347(14):1068-74.
293. Fried LP, Darer J, Walston J. Frailty. *Geriatric medicine: Springer;* 2003. p. 1067-76.
294. Robertson RG, Montagnini M. Geriatric failure to thrive. *Am Fam Physician.* 2004;70(2):343-50.
295. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing.* 2010;39(4):412-23.
296. Rubenstein LZ, Stuck AE, Siu AL, Wieland D. Impacts of geriatric evaluation and management programs on defined outcomes: overview of the evidence. *J Am Geriatr Soc.* 1991;39(9 Pt 2):8S-16S; discussion 7S-8S.
297. Overcash JA, Beckstead J, Extermann M, Cobb S. The abbreviated comprehensive geriatric assessment (aCGA): a retrospective analysis. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2005;54(2):129-36.
298. Walter LC, Covinsky KE. Cancer screening in elderly patients: a framework for individualized decision making. *Jama.* 2001;285(21):2750-6.
299. Daley MJ, Spinks WL. Exercise, mobility and aging. *Sports Med.* 2000;29(1):1-12.
300. Milne AC, Potter J, Avenell A. Protein and energy supplementation in elderly people at risk from malnutrition. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;2(2).
301. De Coninck L, Bekkering GE, Bouckaert L, Declercq A, Graff MJL, Aertgeerts B. Home- and Community-Based Occupational Therapy Improves Functioning in Frail Older People: A Systematic Review. *J Am Geriatr Soc.* 2017;65(8):1863-9.

302. Kappetein AP, Head SJ, Genereux P, Piazza N, van Mieghem NM, Blackstone EH, et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;145(1):6-23.
303. Holmes DR, Jr., Mack MJ, Kaul S, Agnihotri A, Alexander KP, Bailey SR, et al. 2012 ACCF/AATS/SCAI/STS expert consensus document on transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(13):1200-54.
304. Webb JG. Mid-term follow-up after transcatheter aortic valve implantation. *Eur Heart J.* 33. England2012. p. 947-8.
305. O'Brien SM, Shahian DM, Filardo G, Ferraris VA, Haan CK, Rich JB, et al. The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 2--isolated valve surgery. *Ann Thorac Surg.* 2009;88(1 Suppl):S23-42.
306. Nashef SA, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg.* 1999;16(1):9-13.
307. Roques F, Nashef SA, Michel P, Gauducheau E, de Vincentiis C, Baudet E, et al. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1999;15(6):816-22; discussion 22-3.
308. Nowicki ER, Birkmeyer NJ, Weintraub RW, Leavitt BJ, Sanders JH, Dacey LJ, et al. Multivariable prediction of in-hospital mortality associated with aortic and mitral valve surgery in Northern New England. *Ann Thorac Surg.* 2004;77(6):1966-77.
309. Calvo D, Lozano I, Llosa JC, Lee DH, Martin M, Avanzas P, et al. [Aortic valve replacement in octogenarians with severe aortic stenosis. Experience in a series of consecutive patients at a single center]. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60(7):720-6.
310. Barili F, Pacini D, Capo A, Ardemagni E, Pellicciari G, Zanobini M, et al. Reliability of new scores in predicting perioperative mortality after isolated aortic valve surgery: a comparison with the society of thoracic surgeons score and logistic EuroSCORE. *Ann Thorac Surg.* 2013;95(5):1539-44.

311. Wang TK, Choi DH, Ramanathan T, Ruygrok PN. Comparing Performance of Risk Scores for Combined Aortic Valve Replacement and Coronary Bypass Grafting Surgery. *Heart Lung Circ.* 2016;25(11):1118-23.
312. Dewey TM, Brown D, Ryan WH, Herbert MA, Prince SL, Mack MJ. Reliability of risk algorithms in predicting early and late operative outcomes in high-risk patients undergoing aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;135(1):180-7.
313. Leontyev S, Walther T, Borger MA, Lehmann S, Funkat AK, Rastan A, et al. Aortic valve replacement in octogenarians: utility of risk stratification with EuroSCORE. *Ann Thorac Surg.* 2009;87(5):1440-5.
314. Collart F, Feier H, Kerbaul F, Mouly-Bandini A, Riberi A, Mesana TG, et al. Valvular surgery in octogenarians: operative risks factors, evaluation of Euroscore and long term results. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2005;27(2):276-80.
315. Shanmugam G, West M, Berg G. Additive and logistic EuroSCORE performance in high risk patients. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2005;4(4):299-303.
316. Brown ML, Schaff HV, Sarano ME, Li Z, Sundt TM, Dearani JA, et al. Is the European System for Cardiac Operative Risk Evaluation model valid for estimating the operative risk of patients considered for percutaneous aortic valve replacement? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;136(3):566-71.
317. Abah U, Dunne M, Cook A, Hoole S, Brayne C, Vale L, et al. Does quality of life improve in octogenarians following cardiac surgery? A systematic review. *BMJ Open.* 2015;5(4):e006904.
318. Afilalo J, Mottillo S, Eisenberg MJ, Alexander KP, Noiseux N, Perrault LP, et al. Addition of frailty and disability to cardiac surgery risk scores identifies elderly patients at high risk of mortality or major morbidity. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2012;5(2):222-8.
319. Rockwood K, Stadnyk K, MacKnight C, McDowell I, Hebert R, Hogan DB. A brief clinical instrument to classify frailty in elderly people. *Lancet.* 353. England1999. p. 205-6.
320. Hamm CW, Mollmann H, Holzhey D, Beckmann A, Veit C, Figulla HR, et al. The German Aortic Valve Registry (GARY): in-hospital outcome. *Eur Heart J.* 2014;35(24):1588-98.

321. Wendt D, Osswald BR, Kayser K, Thielmann M, Tossios P, Massoudy P, et al. Society of Thoracic Surgeons score is superior to the EuroSCORE determining mortality in high risk patients undergoing isolated aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg.* 2009;88(2):468-74; discussion 74-5.
322. Wilson CM, Kostsucu SR, Boura JA. Utilization of a 5-Meter Walk Test in Evaluating Self-selected Gait Speed during Preoperative Screening of Patients Scheduled for Cardiac Surgery. *Cardiopulmonary Physical Therapy Journal.* 2013;24(3):36-43.
323. Barili F, Pacini D, Capo A, Rasovic O, Grossi C, Alamanni F, et al. Does EuroSCORE II perform better than its original versions? A multicentre validation study. *Eur Heart J.* 2013;34(1):22-9.
324. Rosenhek R, Iung B, Tornos P, Antunes MJ, Prendergast BD, Otto CM, et al. ESC Working Group on Valvular Heart Disease Position Paper: assessing the risk of interventions in patients with valvular heart disease. *Eur Heart J.* 2012;33(7):822-8, 8a, 8b.
325. Dodson JA, Maurer MS. Changing nature of cardiac interventions in older adults. *Aging health.* 2011;7(2):283-95.
326. Rodriguez-Pascual C, Paredes-Galan E, Ferrero-Martinez AI, Baz-Alonso JA, Duran-Munoz D, Gonzalez-Babarro E, et al. The frailty syndrome and mortality among very old patients with symptomatic severe aortic stenosis under different treatments. *Int J Cardiol.* 2016;224:125-31.
327. Lindman BR, Alexander KP, O'Gara PT, Afilalo J. Futility, benefit, and transcatheter aortic valve replacement. *JACC Cardiovasc Interv.* 2014;7(7):707-16.
328. Schoenenberger AW, Stortecky S, Neumann S, Moser A, Juni P, Carrel T, et al. Predictors of functional decline in elderly patients undergoing transcatheter aortic valve implantation (TAVI). *Eur Heart J.* 2013;34(9):684-92.
329. Afilalo J, Lauck S, Kim DH, Lefevre T, Piazza N, Lachapelle K, et al. Frailty in Older Adults Undergoing Aortic Valve Replacement: The FRAILTY-AVR Study. *J Am Coll Cardiol.* 2017.
330. Lobo A, Saz P, Marcos G, Dia JL, de la Camara C, Ventura T, et al. [Revalidation and standardization of the cognition mini-exam (first

- Spanish version of the Mini-Mental Status Examination) in the general geriatric population]. *Med Clin (Barc)*. 1999;112(20):767-74.
331. Shah A, Herbert R, Lewis S, Mahendran R, Platt J, Bhattacharyya B. Screening for depression among acutely ill geriatric inpatients with a short Geriatric Depression Scale. *Age Ageing*. 1997;26(3):217-21.
332. Badia X, Roset M, Montserrat S, Herdman M, Segura A. [The Spanish version of EuroQol: a description and its applications. European Quality of Life scale]. *Med Clin (Barc)*. 1999;112 Suppl 1:79-85.
333. Rector TS, Kubo SH, Cohn JN. Patients' self-assessment of their congestive heart failure. Part 2: content, reliability and validity of a new measure, the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire. *Heart failure*. 1987;3(5):198-209.
334. Washburn RA, McAuley E, Katula J, Mihalko SL, Boileau RA. The physical activity scale for the elderly (PASE): evidence for validity. *J Clin Epidemiol*. 1999;52(7):643-51.
335. Zunzunegui MV. Validación de la escala Ces-d para la medida de la sintomatología depresiva en una población de personas mayores españolas. *Revista multidisciplinar de gerontología*. 1998;8(3):156-61.
336. Society of Thoracic Surgeons. Adult Surgery Database Data Collection. <http://www.sts.org/registries-research-center/sts-national-database/adult-cardiac-surgery-database/data-collection>. Acceso en Octubre, 2017
337. Mahmoudi R, Novella JL, Jaidi Y. [Transfusion in elderly: Take account frailty]. *Transfus Clin Biol*. 2017.
338. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, et al. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2016.
339. Sundermann SH, Dademasch A, Seifert B, Rodriguez Cetina Bieffer H, Emmert MY, Walther T, et al. Frailty is a predictor of short- and mid-term mortality after elective cardiac surgery independently of age. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2014;18(5):580-5.
340. Rodriguez-Manas L, Feart C, Mann G, Vina J, Chatterji S, Chodzko-Zajko W, et al. Searching for an operational definition of frailty: a Delphi method based consensus statement: the frailty operative

- definition-consensus conference project. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2013;68(1):62-7.
341. Seeman TE, Merkin SS, Crimmins EM, Karlamangla AS. Disability trends among older Americans: National Health And Nutrition Examination Surveys, 1988-1994 and 1999-2004. *Am J Public Health*. 2010;100(1):100-7.
 342. Van Mieghem NM, Dumonteil N, Chieffo A, Roux Y, van der Boon RM, Giustino G, et al. Current decision making and short-term outcome in patients with degenerative aortic stenosis: the Pooled-Rotterdam-Milano-Toulouse In Collaboration Aortic Stenosis survey. *EuroIntervention*. 2016;11(11):e1305-13.
 343. Afilalo J, Alexander KP, Mack MJ, Maurer MS, Green P, Allen LA, et al. Frailty assessment in the cardiovascular care of older adults. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(8):747-62.
 344. Alfredsson J, Stebbins A, Brennan JM, Matsouaka R, Afilalo J, Peterson ED, et al. Gait Speed Predicts 30-Day Mortality After Transcatheter Aortic Valve Replacement: Results From the Society of Thoracic Surgeons/American College of Cardiology Transcatheter Valve Therapy Registry. *Circulation*. 2016;133(14):1351-9.
 345. Afilalo J, Kim S, O'Brien S, Brennan JM, Edwards FH, Mack MJ, et al. Gait Speed and Operative Mortality in Older Adults Following Cardiac Surgery. *JAMA Cardiol*. 2016;1(3):314-21.
 346. Kim DH, Kim CA, Placide S, Lipsitz LA, Marcantonio ER. Preoperative Frailty Assessment and Outcomes at 6 Months or Later in Older Adults Undergoing Cardiac Surgical Procedures: A Systematic Review. *Ann Intern Med*. 2016.
 347. Sepehri A, Beggs T, Hassan A, Rigatto C, Shaw-Daigle C, Tangri N, et al. The impact of frailty on outcomes after cardiac surgery: a systematic review. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;148(6):3110-7.
 348. Sundermann S, Dademasch A, Praetorius J, Kempfert J, Dewey T, Falk V, et al. Comprehensive assessment of frailty for elderly high-risk patients undergoing cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011;39(1):33-7.
 349. 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(8):973-8.

350. Ad N, Holmes SD, Halpin L, Shuman DJ, Miller CE, Lamont D. The Effects of Frailty in Patients Undergoing Elective Cardiac Surgery. *J Card Surg.* 2016;31(4):187-94.
351. Ewe SH, Ajmone Marsan N, Pepi M, Delgado V, Tamborini G, Muratori M, et al. Impact of left ventricular systolic function on clinical and echocardiographic outcomes following transcatheter aortic valve implantation for severe aortic stenosis. *Am Heart J.* 2010;160(6):1113-20.
352. Munoz-Garcia AJ, Hernandez-Garcia JM, Jimenez-Navarro MF, Alonso-Briales JH, Dominguez-Franco AJ, Rodriguez-Bailon I, et al. Survival and predictive factors of mortality after 30 days in patients treated with percutaneous implantation of the CoreValve aortic prosthesis. *Am Heart J.* 2012;163(2):288-94.
353. Gardner SC, Grunwald GK, Rumsfeld JS, Mackenzie T, Gao D, Perlin JB, et al. Risk factors for intermediate-term survival after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg.* 2001;72(6):2033-7.
354. Cervera R, Bakaeen FG, Cornwell LD, Wang XL, Coselli JS, LeMaire SA, et al. Impact of functional status on survival after coronary artery bypass grafting in a veteran population. *Ann Thorac Surg.* 2012;93(6):1950-4; discussion 4-5.
355. Puls M, Sobisiak B, Bleckmann A, Jacobshagen C, Danner BC, Hunlich M, et al. Impact of frailty on short- and long-term morbidity and mortality after transcatheter aortic valve implantation: risk assessment by Katz Index of activities of daily living. *EuroIntervention.* 2014;10(5):609-19.
356. Cockburn J, Singh MS, Rafi NH, Dooley M, Hutchinson N, Hill A, et al. Poor mobility predicts adverse outcome better than other frailty indices in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2015;86(7):1271-7.
357. Stortecky S, Schoenenberger AW, Moser A, Kalesan B, Juni P, Carrel T, 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(5):489-96.
358. Wenaweser P, Stortecky S, Schwander S, Heg D, Huber C, Pilgrim T, et al. Clinical outcomes of patients with estimated low or intermediate

- surgical risk undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Eur Heart J*. 2013;34(25):1894-905.
359. Lung B, Cachier A, Baron G, Messika-Zeitoun D, Delahaye F, Tornos P, et al. Decision-making in elderly patients with severe aortic stenosis: why are so many denied surgery? *Eur Heart J*. 2005;26(24):2714-20.
360. Van Brabandt H, Neyt M, Hulstaert F. Transcatheter aortic valve implantation (TAVI): risky and costly. *Bmj*. 2012;345:e4710.
361. Lakomkin N, Goz V, Lajam CM, Iorio R, Bosco JA, 3rd. Higher Modified Charlson Index Scores Are Associated With Increased Incidence of Complications, Transfusion Events, and Length of Stay Following Revision Hip Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2017;32(4):1121-4.
362. Kearney L, Ord M, Buxton B, Matalanis G, Patel S, Burrell L, et al. Usefulness of the Charlson co-morbidity index to predict outcomes in patients >60 years old with aortic stenosis during 18 years of follow-up. *Am J Cardiol*. 2012;110(5):695-701.
363. Armitage JN, van der Meulen JH. Identifying co-morbidity in surgical patients using administrative data with the Royal College of Surgeons Charlson Score. *Br J Surg*. 2010;97(5):772-81.
364. Hermiller JB, Jr., Yakubov SJ, Reardon MJ, Deeb GM, Adams DH, Afilalo J, et al. Predicting Early and Late Mortality After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(4):343-52.
365. Martinez-Selles M, Diez-Villanueva P, Sanchez-Sendin D, Carro Hevia A, Gomez Doblas JJ, Garcia de la Villa B, et al. Comorbidity and intervention in octogenarians with severe symptomatic aortic stenosis. *Int J Cardiol*. 2015;189:61-6.
366. Green P, Woglom AE, Genereux P, Daneault B, Paradis JM, Schnell S, 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(9):974-81.
367. Takagi H, Niwa M, Mizuno Y, Yamamoto H, Goto SN, Umemoto T. A meta-analysis comparing observed 30-day all-cause mortality with the Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality in contemporary studies using Valve Academic Research Consortium definitions. *Int J Cardiol*. 2013;168(2):1598-602.

368. Beohar N, Whisenant B, Kirtane AJ, Leon MB, Tuzcu EM, Makkar R, et al. The relative performance characteristics of the logistic European System for Cardiac Operative Risk Evaluation score and the Society of Thoracic Surgeons score in the Placement of Aortic Transcatheter Valves trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;148(6):2830-7.e1.
369. Baldasseroni S, Orso F, Pratesi A, Foschini A, Marella AG, Bartoli N, et al. [The complexity of risk stratification in older patient candidate to non-cardiac surgery]. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2012;78(3):129-37.
370. Leon MB, Piazza N, Nikolsky E, Blackstone EH, Cutlip DE, Kappetein AP, et al. Standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation clinical trials: a consensus report from the Valve Academic Research Consortium. *Eur Heart J.* 2011;32(2):205-17.
371. Chocron S, Etievent JP, Viel JF, Meneveau N, Clement F, Schipman N, et al. Aortic valve replacement in the elderly: a comparative assay of potential risk factor modification. *J Heart Valve Dis.* 1995;4(3):268-73.
372. Chiappini B, Camurri N, Loforte A, Di Marco L, Di Bartolomeo R, Marinelli G. Outcome after aortic valve replacement in octogenarians. *Ann Thorac Surg.* 2004;78(1):85-9.
373. Kvidal P, Bergstrom R, Horte LG, Stahle E. Observed and relative survival after aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35(3):747-56.
374. Abdelnoor M, Nitter-Hauge S, Trettli S. Relative survival of patients after heart valve replacement. *Eur Heart J.* 1990;11(1):23-8.
375. Verheul HA, van den Brink RB, Bouma BJ, Hoedemaker G, Moulijn AC, Dekker E, et al. Analysis of risk factors for excess mortality after aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol.* 1995;26(5):1280-6.
376. Vasques F, Messori A, Lucenteforte E, Biancari F. Immediate and late outcome of patients aged 80 years and older undergoing isolated aortic valve replacement: a systematic review and meta-analysis of 48 studies. *Am Heart J.* 2012;163(3):477-85.
377. Tsai TP, Chaux A, Matloff JM, Kass RM, Gray RJ, DeRobertis MA, et al. Ten-year experience of cardiac surgery in patients aged 80 years and over. *Ann Thorac Surg.* 1994;58(2):445-50; discussion 50-1.
378. Vermeulen T, Rodrigus I, Stockman B, Amsel B, Moulijn A. Cardiac surgery in octogenarians. *Acta Cardiol.* 2001;56(6):367-73.

379. Huber CH, Goeber V, Berdat P, Carrel T, Eckstein F. Benefits of cardiac surgery in octogenarians--a postoperative quality of life assessment. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007;31(6):1099-105.
380. Malaisrie SC, McCarthy PM, McGee EC, Lee R, Rigolin VH, Davidson CJ, et al. Contemporary perioperative results of isolated aortic valve replacement for aortic stenosis. *Ann Thorac Surg.* 2010;89(3):751-6.
381. Chikwe J, Adams DH. Frailty: the missing element in predicting operative mortality. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;22(2):109-10.
382. Afilalo J, Eisenberg MJ, Morin JF, Bergman H, Monette J, Noiseux N, et al. Gait speed as an incremental predictor of mortality and major morbidity in elderly patients undergoing cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(20):1668-76.
383. Society of Thoracic Surgeons. Adult Cardiac Surgery Database. Data collection form v2.73. 2011. http://www.sts.org/sites/default/files/documents/STSAAdultCVDDataCollectionForm2_73_Annotated.pdf. Acceso en Octubre, 2017.
384. Buellesfeld L, Wenaweser P, Gerckens U, Mueller R, Sauren B, Latsios G, et al. Transcatheter aortic valve implantation: predictors of procedural success--the Siegburg-Bern experience. *Eur Heart J.* 2010;31(8):984-91.
385. Di Eusanio M, Fortuna D, Cristell D, Pugliese P, Nicolini F, Pacini D, et al. Contemporary outcomes of conventional aortic valve replacement in 638 octogenarians: insights from an Italian Regional Cardiac Surgery Registry (RERIC). *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012;41(6):1247-52; discussion 52-3.
386. Osswald BR, Gegouskov V, Badowski-Zyla D, Tochtermann U, Thomas G, Hagl S, et al. Overestimation of aortic valve replacement risk by EuroSCORE: implications for percutaneous valve replacement. *Eur Heart J.* 2009;30(1):74-80.
387. Chen MA. Frailty and cardiovascular disease: potential role of gait speed in surgical risk stratification in older adults. *Journal of Geriatric Cardiology : JGC.* 2015;12(1):44-56.
388. Eisenstaedt R, Penninx BW, Woodman RC. Anemia in the elderly: current understanding and emerging concepts. *Blood Rev.* 2006;20(4):213-26.

389. Murphy GJ, Pike K, Rogers CA, Wordsworth S, Stokes EA, Angelini GD, et al. Liberal or restrictive transfusion after cardiac surgery. *N Engl J Med*. 2015;372(11):997-1008.
390. Dial S, Delabays E, Albert M, Gonzalez A, Camarda J, Law A, et al. Hemodilution and surgical hemostasis contribute significantly to transfusion requirements in patients undergoing coronary artery bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;130(3):654-61.
391. Bjursten H, Al-Rashidi F, Dardashti A, Bronden B, Algotsson L, Ederoth P. Risks associated with the transfusion of various blood products in aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg*. 2013;96(2):494-9.
392. Rapp-Kesek D, Stahle E, Karlsson TT. Body mass index and albumin in the preoperative evaluation of cardiac surgery patients. *Clin Nutr*. 2004;23(6):1398-404.
393. de Arenaza DP, Pepper J, Lees B, Rubinstein F, Nugara F, Roughton M, et al. Preoperative 6-minute walk test adds prognostic information to Euroscore in patients undergoing aortic valve replacement. *Heart*. 2010;96(2):113-7.
394. Robinson TN, Wu DS, Sauaia A, Dunn CL, Stevens-Lapsley JE, Moss M, et al. Slower walking speed forecasts increased postoperative morbidity and 1-year mortality across surgical specialties. *Ann Surg*. 2013;258(4):582-8; discussion 8-90.
395. Subra J, Gillette-Guyonnet S, Cesari M, Oustric S, Vellas B. The integration of frailty into clinical practice: preliminary results from the Gerontopole. *J Nutr Health Aging*. 2012;16(8):714-20.
396. Menezes AR, Lavie CJ, Milani RV, Forman DE, King M, Williams MA. Cardiac rehabilitation in the United States. *Prog Cardiovasc Dis*. 2014;56(5):522-9.
397. Goldstein LB, Samsa GP, Matchar DB, Horner RD. Charlson Index comorbidity adjustment for ischemic stroke outcome studies. *Stroke*. 2004;35(8):1941-5.
398. Mayr R, May M, Burger M, Martini T, Pycha A, Dechet C, et al. The Charlson comorbidity index predicts survival after disease recurrence in patients following radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder. *Urol Int*. 2014;93(3):303-10.

399. Ferrari E, Tozzi P, Hurni M, Ruchat P, Stumpe F, von Segesser LK. Primary isolated aortic valve surgery in octogenarians. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010;38(2):128-33.
400. Botker HE, Toft P, Klitgaard NA, Simonsen EE. Influence of physical exercise on serum digoxin concentration and heart rate in patients with atrial fibrillation. *Br Heart J.* 1991;65(6):337-41.
401. Kowey PR, Marinchak RA, Rials SJ, Filart RA. Management of atrial fibrillation in patients with hypertension. *J Hum Hypertens.* 1997;11(11):699-707.
402. Crijns HJ, Van Gelder IC, Van der Woude HJ, Grandjean JG, Tieleman RG, Brugemann J, et al. Efficacy of serial electrical cardioversion therapy in patients with chronic atrial fibrillation after valve replacement and implications for surgery to cure atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 1996;78(10):1140-4.





11 ÍNDICE DE FIGURAS





Figura 1.-	Perspectiva de las principales causas de muerte	30
Figura 2.-	Morbilidad hospitalaria por enfermedades cardiovasculares en España.....	31
Figura 3.-	Esperanza de vida ajustada por países	33
Figura 4.-	Prevalencia de estenosis aórtica en relación con la edad	40
Figura 5.-	Supervivencia de la la estenosis aórtica severa inoperable en relación con los principales cánceres metastásicos	43
Figura 6.-	Prevalencia de cardiopatía reumática en los países desarrollados	44
Figura 7.-	Estrés hemodinámico, arquitectura normal de la válvula aórtica y calcificación de la misma	45
Figura 8.-	Historia natural estenosis aórtica	51
Figura 9.-	a) Supervivencia de pacientes sintomáticos con estenosis aórtica severa b) en pacientes con estenosis de bajo gradiente	62
Figura 10.-	Publicación original y prótesis de Hufnagel	63
Figura 11.-	Impacto en la supervivencia del rechazo de intervención por deseo del paciente en estenosis aórtica severa	65
Figura 12.-	Cirugías cardíacas mayores realizadas en España desde 2002. Registro de intervenciones de la SECTCV	68
Figura 13.-	Prótesis biológicas	70
Figura 14.-	Vías de implante de prótesis transcatóter	73
Figura 15.-	Vulnerabilidad de los ancianos frágiles ante un cambio súbito en su estado de salud.....	82
Figura 16.-	Número de artículos de instrumentos de fragilidad	85
Figura 17.-	Fisiopatología de la fragilidad	90
Figura 18.-	Supervivencia en función de la fragilidad definida por criterios fenotípicos del CHS	92
Figura 19.-	Centros Hospitalarios en donde se realizaron las intervenciones	125

Figura 20.- a) Cohortes del estudio b) Frecuencias de pacientes frágiles por número de criterios	126
Figura 21.- Histograma de la edad de la población objeto de estudio.....	128
Figura 22.- Convivencia de los pacientes.	129
Figura 23.- Diferencias en comorbilidad entre frágiles y no frágiles.....	130
Figura 24.- Diferencias en valores preoperatorios de Hb y VSG.....	133
Figura 25.- Frecuencias de criterios individualizados de fragilidad	134
Figura 26.- Proporción de pacientes dependientes en cada cohorte: para ABVD (Katz) y para AIVD (Lawton).....	136
Figura 27.- Frecuencias de cada cohorte para las variables de la valoración geriátrica integral (VGI).....	137
Figura 28.- Frecuencias de pacientes para los diferentes valores del Índice de comorbilidad de Charlson (CCI)	140
Figura 29.- Valores medios de EuroSCORE y STS-PROM	141
Figura 30.- Intervenciones que asociaron revascularización	144
Figura 31.- Valores postoperatorios de troponina y creatinina	150
Figura 32.- Frecuencias de concentrados de hematíes y de plaquetas transfundidos.....	151
Figura 33.- Estancia en UCI (a) y hospitalaria postoperatoria (b) según fenotipo de fragilidad	156
Figura 34.- Estancia en UCI (a) y hospitalaria postoperatoria (b) en función del Índice de Comorbilidad de Charlson.....	157
Figura 35.- Estancia en UCI (a) y hospitalaria postoperatoria (b) en función de la asociación de revascularización miocárdica.....	157
Figura 36.- Predictores independientes de mortalidad a un año	164
Figura 37.- Predictores independientes de mortalidad a tres años	170
Figura 38.- Supervivencia acumulada en el seguimiento según el fenotipo de fragilidad de Fried. método de Kaplan-Meier, test del rango logarítmico	172

Figura 39.- Mortalidad acumulada el primer año estratificada según el fenotipo de fragilidad de Fried. método de Kaplan-Meier, test del rango logarítmico	172
Figura 40.- (a) Supervivencia en el seguimiento según la dependencia para AIVD –Lawton-. (b) Mortalidad acumulada el primer año para la misma estratificación. Según método de Kaplan-Meier, test del rango logarítmico	173
Figura 41.- (a) Supervivencia en el seguimiento tras la sustitución valvular aórtica con o sin revascularización asociada en pacientes ≥ 75 años estratificada según la dependencia para ABVD –Katz-. (b) Mortalidad acumulada el primer año tras la intervención estratificada por la calidad de vida (EVA).....	174
Figura 42.- (a) Supervivencia en el seguimiento estratificada según la comorbilidad asociada (CCI). (b) Mortalidad acumulada los dos primeros años para la misma estratificación. Según método de Kaplan-Meier, test del rango logarítmico.....	175
Figura 43.- (a) Mortalidad en el seguimiento estratificada según la presencia de FA preoperatoria ó (b) arteriopatía periférica. Según método de Kaplan-Meier, test del rango logarítmico.....	176
Figura 44.- (a) Mortalidad en el seguimiento estratificada por insuficiencia renal crónica ó (b) por diabetes mellitus. Según método de Kaplan-Meier, test del rango logarítmico	177
Figura 45.- Diagrama de Venn: fragilidad, discapacidad y comorbilidad asociada.....	185
Figura 46.- Supervivencia libre de eventos de la población comunitaria mayor de 65 años en función del grado de fragilidad	205



12 ÍNDICE DE TABLAS





Tabla 1.- Gradación de la estenosis aórtica	36
Tabla 2.- Área valvular aórtica vs. gradiente.....	54
Tabla 3.- Modelo Fenotípico de Fragilidad propuesto por Fried: Índice del <i>Cardiovascular Health Study</i>	86
Tabla 4.- Presentación clínica de la fragilidad.....	91
Tabla 5.- Criterios de inclusión y exclusión del estudio.....	108
Tabla 6.- Variables de la Valoración Geriátrica Integral.....	112
Tabla 7.- Criterios del fenotipo de fragilidad de Fried (CHS).....	113
Tabla 8.- Definición de comorbilidades postoperatorias	116
Tabla 9.- Características basales.....	128
Tabla 10.- Características clínicas de la población.....	131
Tabla 11.- Características neurológicas y locomotrices	132
Tabla 12.- Determinaciones analíticas preoperatorias.....	133
Tabla 13.- Variables de la Valoración Geriátrica Integral (VGI).....	135
Tabla 14.- Datos ecocardiográficos de la muestra.....	138
Tabla 15.- Cardiopatía no valvular concomitante.....	139
Tabla 16.- Tiempos de CEC y clampaje aórtico.....	142
Tabla 17.- Tipos y tamaños protésicos utilizados.....	143
Tabla 18.- Revascularización asociada y número de injertos realizados....	143
Tabla 19.- Procedimientos quirúrgicos asociados en la muestra	145
Tabla 20.- Análisis univariado de la mortalidad operatoria.....	146
Tabla 21.- Morbilidad postoperatoria. Definición de resultados según definiciones de STS y VARC 2.....	147
Tabla 22.- Identificación de factores de riesgo para bajo gasto cardiaco postoperatorio.....	148
Tabla 23.- Estadios de insuficiencia renal postoperatoria (AKIN).....	149
Tabla 24.- Infección profunda	149
Tabla 25.- Valores medios postoperatorios de TnI y de Creatinina	150

Tabla 26.- Frecuencias de pacientes transfundidos.....	152
Tabla 27.- Factores de riesgo para transfusión perioperatoria.....	153
Tabla 28.- Estancia media en UCI y reingreso en UCI.....	155
Tabla 29.- Estancia hospitalaria.....	158
Tabla 30.- Análisis univariado de mortalidad al año	161
Tabla 31.- Análisis univariado expresado en HR / IC para mortalidad en el primer año tras la intervención	162
Tabla 32.- Análisis multivariado de mortalidad en el primer año.....	163
Tabla 33.- Análisis univariado de mortalidad a los tres años	165
Tabla 34.- Análisis univariado expresado en HR / IC para mortalidad en el seguimiento a tres años.....	167
Tabla 35.- Comparación de factores de riesgo para mortalidad a uno y a tres años en el análisis univariado.	168
Tabla 36.- Análisis multivariado: regresión de Cox para predictores de mortalidad en el seguimiento.....	169
Tabla 37.- Definición de fragilidad propuesta por Fried en el CHS: dominios clínicos y criterios utilizados	183
Tabla 38.- Resumen de estudios que incluyen una valoración multidominio de la fragilidad y su influencia en los resultados de más de seis.....	184
Tabla 39.- Definición de variables de los diferentes dominios analizados en este estudio.....	187
Tabla 40.- Estudios disponibles con resultados a más de seis meses que utilizaron el índice CHS (Fried) para definir la fragilidad.	188
Tabla 41.- Estudios que valoran fragilidad como dependencia	191
Tabla 42.- Estudios que incluyen la valoración de la fragilidad y los resultados a más de seis meses de intervenciones mayores en cirugía cardíaca.....	207
Tabla 43.- Comparativa del presente estudio con el publicado hasta la fecha que valora la implicación de la fragilidad según el índice CHS (Fenotipo de fragilidad de Fried) en los resultados a medio plazo tras cirugía cardíaca.	208

Tabla 44.- Estudios que incluyen la valoración de la fragilidad como predictor de mortalidad a medio plazo	209
Tabla 45.- Estudios que valoran influencia de CCI en resultados a medio plazo	213
Tabla 46.- Índice de Katz para actividades básicas de la vida diaria.....	225
Tabla 47.- Índice de Lawton-Brody para actividades instrumentales de la vida diaria.....	226
Tabla 48.- Mini examen cognoscitivo adaptado por Lobo	227
Tabla 49.- Escala de depresión geriátrica de Yesavage.....	228
Tabla 50.- Índice de comorbilidad de Charlson.....	229





13 ÍNDICE DE ABREVIATURAS





ABVD	Actividades básicas de la vida diaria
ACC	American College of Cardiology
ACV	Accidente cerebrovascular
ADE	Ancho de distribución eritrocitario
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AHA	American Heart Association
AIT	Accidente isquémico transitorio
AIVD	Actividades instrumentales de la vida diaria
AKIN	Acute Kidney Injury
AVA	Área valvular aórtica
AVD	Actividades de la vida diaria
BAV	Bloqueo aurículo ventricular
BGC	Bajo gasto cardiaco
BIAC	Balón intraaórtico de contrapulsación
CABG	Coronary artery bypass graft
CAF	Comprehensive Assessment of Frailty
CCI	Charlson Comorbidity Index
CEC	Circulación extracorpórea
CGA	Comprehensive geriatric assesment
CH	Concentrados de hematies
CHS	Cardiovascular Health Study
CHUS	Complejo Hospitalario Universitario de Santiago
CHUVI	Complajo Hospitalario Universitario de Vigo
Cols	Colaboradores
d	Días
DE	Desviación estándar
DHEAS	Dehidroepialdosterona sulfato
DT	Desviación típica
EA	Estenosis Aórtica
EACTS	European Association for Cardio-Thoracic Surgery
EPOC	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
ESC	European Society of Cardiology

EuroSCORE	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation
EVA	Escala visual analógica
FA	Fibrilación auricular
GDS	Geriatric Depression Scale
GI	Gastrointestinal
h	Horas
Hb	Hemoglobina
HLP	Hiperlipemia
HTA	Hipertensión arterial
HTP	Hipertensión pulmonar
IA	Insuficiencia aórtica
IC (l/min/m ²)	Índice cardíaco
IC	Intervalo de confianza
ICC	Insuficiencia cardíaca congestiva
ICP	Intervención coronaria percutánea
ILGF	Insulin like growth factor
IM	Insuficiencia mitral
IMC	Índice de masa corporal
IRC	Insuficiencia renal crónica
IT	Insuficiencia tricúspide
m	Media
M1	Metástasis (clasificación TNM)
MCP	Marcapasos
MDRD	Modified Diet Renal Disease
MEC	Mini Examen Cognoscitivo
ml	Mililitros
MMSE	Mini-mental state examination
MNM	Marcadores de necrosis miocárdica
ns	No significativo / a
OMS	Organización Mundial de la Salud
PASE	Physical activity scale in the elderly
PFC	Plasma fresco congelado

RDW	Ancho de densidad eritrocitario
ROC	Receiver-operating characteristics
RS	Ritmo sinusal
SECTCV	Sociedad Española de Cirugía Torácica y Cardiovascular
STS	The Society of Thoracic Surgeons
STS-PROM	The Society of Thoracic Surgery-Predicted Risk Of Mortality
SVA	Sustitución valvular aórtica
TAS	Tensión arterial sistólica
TAVI	Transcatheter aortic valve implantation
TNM	Tumor, Nódulos, Metástasis (Clasificación Cancer)
U	Unidades
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos
USA	United States of America
VARC	Valve Academic Research Consortium
VGI	Valoración geriátrica integral

